

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

175 182
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01000184 00000002 Folios: 169
Fecha (RAD): 2001-05-24 12:15:16
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETOS
Devolución: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-GRUNENTHAL GmbH.- Solicitud de Patente de
Invención para "DERIVADOS DE ACIDO 1, 2, 3, 4-
TETRAHIDROQUINOLIN - 2 - CARBOXILICO
SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTOS PARA SU
PREPARACIÓN, SU USO PARA LA PREPARACIÓN DE
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS
COMPUESTOS".- Clase A. 61.-Expediente número 01-
008.184.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de fecha 5 de Febrero de 2001.

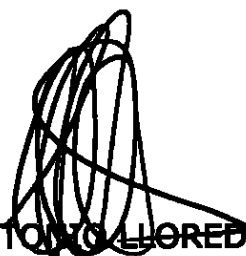
2. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 100 05 302.5 de 7 de Febrero de 2000, junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
- (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga quien elaboró la traducción de la legalizaciones de la solicitud alemana número 100 05 302.5 de 7 de Febrero de 2000.

125
183

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

177-184

**AL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

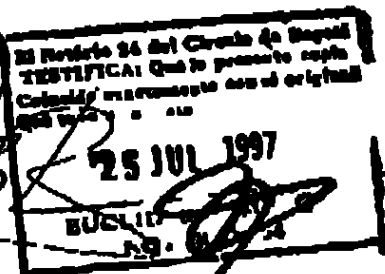
CERTIFICA

Que en los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora **LIZ ARRIAGA RIVERA** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN** según resolución No. 599 de 1978 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería No. 123456789 expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C. a los veintiseis días del mes de febrero de 1997.

CARLOS GUILLEMO DIAZ BOTRAGO
Jefe Área de legalizaciones



Grünenthal
OR 11420
1
178

TRADUCCION OFICIAL No. 8181

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 100 05 302.5, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente: 100 05 302.5
Fecha solicitud 7 de febrero 2000
Solicitante/titular Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación: Derivados de ácido 1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico
sustituídos
IPC: C 07 D, A 61 K

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 18 de enero 2001
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Brand

(Cinta y sello de obles)

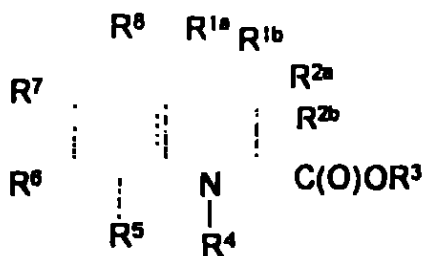
100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 525 Ajustada

100
179

Reivindicaciones

1. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos de la fórmula general I,



I

incluyendo sus diastereómeros o enantiómeros en forma de la base libre o de una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable,

en la cual

o bien

los radicales R^{1a} y R^{2b} que están elegidos de

H; C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -alquinilo, cada uno de ellos ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

100 05 302.5
OR 1142

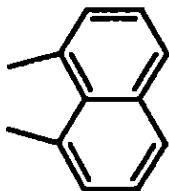
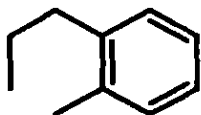
LUZ AHUAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.598 Minjusticia

los radicales R^{1b} y R^{2a} juntos, cada uno de ellos no
sustituido o mono o polisustituido, forman

187
180

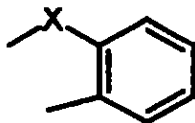
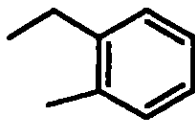
- $(CH_2)_n$ - con $N = 3-10$,
- $CH=CH-CH_2-$,
- $CH=CH-CH_2-CH_2-$
- $CH_2-CH=CH-CH_2-$
- $CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$
- $CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$
- $O-CH_2-CH_2-$
- $O-CH_2-CH_2-CH_2-$
- CH_2-O-CH_2-
- $CH_2-CH_2-O-CH_2-$



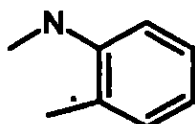
100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 599 Minjusticia

188
186



X= O, S.



o indoles sustituidos



oder substi:3 sustituidos |

R³ está elegido del grupo que comprende

H; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₂-C₁₈-alquinilo, cada uno de ellos ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, o un heterociclo correspondiente en donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido;

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

182
+89

R⁴ está elegido del grupo que comprende

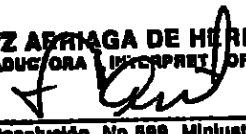
R⁸ o ZR⁸ con Z = C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo o C₂-C₆-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono polisustituido, con R⁸ elegido entre

H; C₁-C₁₂-alquilo C₂-C₁₂-alquenilo o C₂-C₁₂-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente en donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o N; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

C(O)R⁹, C(O)OR⁹, C(S)OR⁹ o S(O₂)R⁹, con R⁹ elegido entre

H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRAGA DE HERBER
TRADUJORA INTERPRET OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

heterociclo correspondiente en donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, particularmente fenetilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-naftilo o 2-naftilo, 2 o 3 o 4-piridilo; tiazolilo;

SR¹⁰, con R¹⁰ elegido entre arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido,

C(O)NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹NR¹²R¹³, C(NR¹¹)NR¹²R¹³, C(S)NR¹¹NR¹² o C(S)NR¹¹NR¹²R¹³, estando elegidos R¹¹, R¹² y R¹³ independientemente entre sí entre H; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₂-C₁₈-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituidos o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en el que al

184 ~~184~~
7

menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están elegidos independientemente entre si del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴, C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴ o S(O₂)R¹⁴, estando elegido R¹⁴ del grupo que comprende

H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C₃-C₈-cicloalquilo, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en el que al menos un átomo de carbono en el ciclo está

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARDIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución N.º 5.500, 11 de Julio

185
8
197

sustituido por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ o $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ o $S(O_2)NR^{15}R^{16}$, estando elegidos R^{15} , R^{16} y R^{17} independientemente entre sí entre

H, O; C_1-C_{18} -alquilo, C_2-C_{18} -alquenilo o C_2-C_{18} -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C_3-C_8 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en el que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

o

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ADRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

196: 193

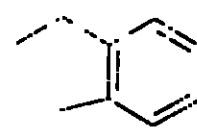
R^{15} y R^{16} o R^{16} y R^{17} juntos forman un C_3-C_8 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en el que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o N, o

R^5 y R^6 o R^6 y R^7 en juntos forman

$-CR^{18}-CH=CH-CH=$ o $-CH-CR^{18}=CH-CH=$, con R^{18} elegido entre

H, F, Cl, Br, I, OH, o C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alqueno o C_2-C_{10} -alquino, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

con la condición que



cuando R^{1b} y R^{2a} juntos forman $-CH=CH-CH_2-$ o

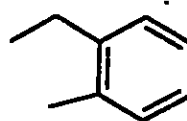
y R^3 representa (-)-p-mentan-3-ol, particularmente mentol o borneol, no son simultáneamente $R^7 = Cl$, y R^5 , R^6 y $R^8 = H$,

187 1964
110

cuando R^{1b} y R^{2a} juntos forman $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ y R^3 representa CH_3 , no son simultáneamente $R^7 = \text{H}$, Cl u OCH_3 y R^5 , R^6 y $R^8 = \text{H}$,

cuando R^{1b} y R^{2a} juntos forman $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ y R^3 representa H , no son simultáneamente $R^7 = \text{OCH}_3$ o $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, y R^5 , R^6 y $R^8 = \text{H}$, R^5 y $R^7 = \text{CH}_3$ y R^6 y $R^8 = \text{H}$ o $R^5 = \text{OCH}_3$ y R^5 , R^6 y $R^8 = \text{H}$,

cuando R^{1b} y R^{2a} juntos forman



u $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ y R^3 representa C_2H_5 , no son simultáneamente $R^7 = \text{H}$, Cl , CH_3 , OCH_3 o NO_2 , y R^5 , R^6 y $R^8 = \text{H}$, o $R^5 = \text{NOR}_2$ y R^6 , R^7 y $R^8 = \text{H}$;

o

R^{1a} y R^{1b} , independientes entre si, están elegidos entre

H ; C_1-C_{10} -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C_3-C_8 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en el que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S , O o N ;

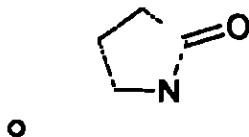
100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRAGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 589 Minjusticia

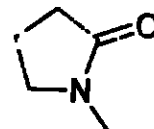
188
H 145

alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido;



OR¹⁹, SR¹⁹, o SO₂R¹⁹, con R¹⁹ elegido entre

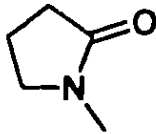
C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinil ,
ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono
o polisustituidos; C₃-C₆-cicloalquilo, saturado o
insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o
un heterociclo correspondiente, en el que al menos
un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por
S, O o N; alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo o
heteroarilo, no sustituidos o mono o
polisustituidos;



en la cual R^{1a} y R^{1b} no son simultáneamente
y exceptuando

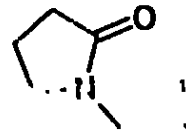
100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga
Resolución No.600 Minjusticia



el enlace con el anillo tetrehidroquinolino no se efectúa mediante un átomo N que se encuentra en un anillo.

R^{2a} y R^{2b} , independientes entre sí, están elegidos entre H; C_1 - C_{10} -alquilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; fenilo no sustituido o mono o polisustituido, debiendo ser R^{1a} y R^{1b} arilo, heteroarilo o S-fenilo, cuando R^{2a} y R^{2b} simultáneamente representan fenilo o



y R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} no son simultáneamente H,

R^3 está elegido entre

H; C_1 - C_{18} -alquilo, C_2 - C_{18} -alquenilo o C_2 - C_{18} -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C_3 - C_8 -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterocíclico correspondiente, en el que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o

190 197
18

mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no
sustituido o mono o polisustituido;

R⁴ está elegido del grupo que comprende

R⁸ o ZR⁸, con Z = C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo o
C₂-C₆-alquinilo, ramificados o no ramificados, no
sustituidos o mono o polisustituidos, con R⁸
elegido entre

H, C₁-C₁₂-alquilo, C₂-C₁₂-alquenilo o C₂-C₁₂-
alquinilo, ramificados o no ramificados, no
sustituidos o mono o polisustituidos; C₃-C₈-
cicloalquilo, saturado o insaturado, no
sustituido o mono o polisustituido o un
heterociclo correspondiente, en el que al
menos un átomo de carbono en el ciclo está
sustituido por S, O o N; arilo o heteroarilo,
no sustituido o mono o polisustituido;

C(O)R⁹, C(O)OR⁹, C(S)R⁹, C(S)OR⁹ o S(O₂)R⁹, con
R⁹ elegido entre

H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-
C₁₀-alquinilo, ramificados o no

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE HERRER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en el que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; particularmente fenetilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-naftilo o 2-naftilo, 2 o 3 o 4-piridilo; tiazolilo;

SR¹⁰, con R¹⁰ elegido entre

arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido,

C(O)NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹NR¹²R¹³, C(NR¹¹)NR¹²R¹³, C(S)NR¹¹R¹² o C(S)NR¹¹NR¹²R¹³, estando elegidos R¹¹, R¹² y R¹³ independientemente entre si entre H; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₂-C₁₈-alquinilo, ramificados o no

192 199
15

ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en el que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ independientemente entre si están elegidos del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido;

OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴, C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴, o S(O₂)R¹⁴, con R¹⁴ elegido entre

H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no

100 05 302.5
OR 1142

LIZ ARRIAGA DE HERBES
GRABU/TORVA INTERESSE/OFICIAL
[Signature]
Resolución No 353 Niquelada

198
17
201

polisustituido; arilo o heteroarilo, no
sustituido o mono o polisustituido;

o

R^{15} y R^{16} o R^{16} y R^{17} juntos forman un C_3-C_8 -
cicloalquilo, saturado o insaturado, no
sustituido o mono o polisustituido o un
heterociclo correspondiente, en el que al
menos un átomo de carbono en el ciclo está
sustituido por S, O o N, o

R^5 y R^6 o R^6 y R^7 juntos forman

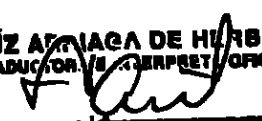
$=CR^{18}-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^{18}=CH-CH=$, con R^{18} elegido
entre

H, F, Cl, Br, I, OH, o C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -
alqueno o C_2-C_{10} -alquino, ramificado o no
ramificado, no sustituido o mono o
polisustituido;

con la condición que

cuando R^4 , R^6 , R^7 y $R^8 = H$

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARIAGA DE HERBER
TRADUCTOR / INTERPRET OFICIAL

Resolución No.598 Minjusticia

- no son simultáneamente $R^5 = F$ o H , uno de R^{2a} o $R^{2b} = CH_3$ y el otro H , y R^{1a} , R^{1b} y $R^3 = H$;
- no son simultáneamente uno de R^{1b} y $R^{1a} = CH_3$ y el otro H y R^{2a} , R^{2b} , R^3 y $R^5 = H$;
- no son simultáneamente uno de R^{1a} y $R^{1b} = CH_3$ y el otro H , $R^3 = CH_3$ y R^{2a} , R^{2b} y $R^5 = H$;
- no son simultáneamente uno de R^{2a} y $R^{2b} = CH_3$ y el otro $= H$, $R^3 = CH_3$, R^{1a} y $R^5 = H$, o
- no son simultáneamente uno de R^{1a} o R^{1b} fenilo no sustituido y el otro $= H$; $R^3 = C_2H_5$ y R^{2a} , R^{2b} y $R^5 = H$;

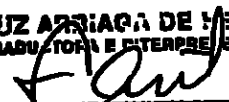
cuando R^4 , R^5 , R^6 y $R^8 = H$,

- no son simultáneamente uno de R^{1a} y $R^{1b} = S$ -fenilo y el otro $= H$; R^{2a} y $R^{2b} = H$, $R^7 = Cl$ y $R^3 = CH_3$; o
- no son simultáneamente uno de R^{1a} y $R^{1b} = -S-2$ -piridinilo y el otro $= H$; R^{2a} y $R^{2b} = CH_3$, $R^7 = OCH_3$ y $R^3 = -CH_3-CH=CH_2$; o

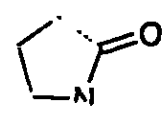
cuando R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 y $R^7 = H$ y R^6 y $R^8 = Cl$,

- no son simultáneamente uno de R^{1b} y $R^{1a} = 4$ -metil-(3,-metil-1,2,4-oxadiazol-5ilo) o 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5ilo y el otro $= H$ y $R^3 = H$;

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 508 Minjusticia

196
197



- no son simultáneamente uno de R^{1b} y $R^{1a} =$
y el otro = H, y $R^3 =$ H, CH_3 o iso-propilo; o
- no son simultáneamente uno de R^{1b} y $R^{1a} =$ dioxalano y
el otro = H, y $R^3 = -CH_2-CH_2-OH$.

2. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^4 está elegido entre

H; C_1-C_{10} -alquilo, no sustituidos o mono o polisustituidos; fenilo, no sustituidos o mono o polisustituidos; preferiblemente H, CH_3 o C_2H_5 .

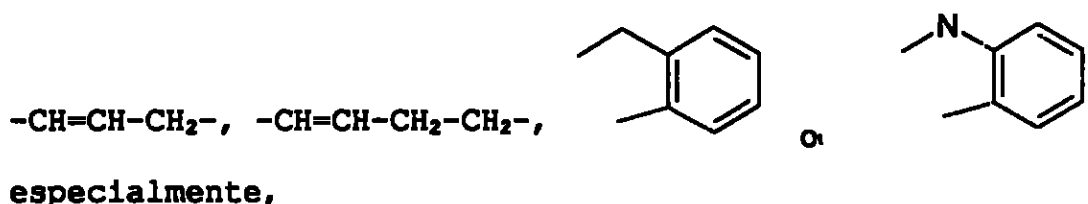
3. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque R^3 está elegido entre

H; C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituidos o mono o polisustituidos; fenilo, bencilo o fenetilo no sustituidos o mono o polisustituidos; preferiblemente H, CH_3 o C_2H_5 .

100 05 302.5
OR 1142

LUZ AFRAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución N.º 566 M.º 14.01.2014

4. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R^{1b} y R^{2a} juntos forman



y R^{1a} y R^{2b} representan H.

5. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R^{1b} está elegido entre

fenilo, piridinilo, especialmente 2-piridinilo o 4-piridinilo, naftilo o imidazol, no sustituido o mono o polisustituido;

preferiblemente 1-imidazol, 2-naftilo o particularmente fenilo no sustituido o mono o polisustituido

particularmente fenilo no sustituido, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorfenilo, 3-fluorfenilo, 4-

100 05 302.5
OR 1142

1132 APTAG DE HERBER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 589 Minjuecía

fluorfenilo, 2-bromofenilo, 3-bromo-
fenilo, 4-bromofenilo, 2,6-diclorofenilo,
4-carboxifenilo, 3-nitrofenilo, 2,4,6-
trimetilfenilo, 2,5-dimetilfeni-lo, 3,4-
dimetoxifenilo, 4-benciloxy-3-metoxi-
fenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo,
4-bifenilo, 4-metilfenilo, 4-etoxifenilo,
2-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,6-
dimetilfenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo,
4-metilhidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-
fenoxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-cloro-
metilfenilo, 4-tert-butilfenilo, 3,5-
bis(trifluormetil)fenilo, 4-acetoxi-
fenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo,
2,6-difluorofenilo, 2-trifluormetil-
fenilo, 3-trifluor-metilfenilo, 4-
trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 2-,
3- o 4-benciloxifenilo, preferiblemente
fenilo no sustituido, 2-clorofenilo, 3-
clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluoro-
fenilo, 2-bromofenilo o 3-bromofenilo;

y/o R^{1a} , R^{2a} o R^{2b} representan H.

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE VESPER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Arriaga
Resolución No.599 Minjusticia

199
22 205

6. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2-carboxílico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque

R^5 , R^6 y R^8 H así como R^7 significan Cl o

R^5 y R^7 H así como R^6 y R^8 representan Cl.

7. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-2-carboxílico sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque se trata de

7,9-dicloro-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-4-carboxilato de etilo,

ácido 7,9-dicloro-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]quinolin-4-carboxílico,

8-cloro-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]-quinolin-4-carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

11/2 ABRIAGA DE 12/15/14
INDUSTRIAL E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

ácido 8-cloro-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]-
quinolin-4-carboxílico,

6-cloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxi-
lato de etilo,

2-fenoxi-5,6a,11,11a-tetrahidro-6H-inden[1,2-c]quino-
lin-6-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquino-
lin-2-carboxilato de etilo

ácido 6-cloro-7-trifluorometilo-4-(2,4,6-trimetilfe-
nil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-imidazol-1-ilo-1,2,3,4-tetrahidroquino-
lin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-naftalen-2-ilo-1,2,3,4-tetrahiquinolin-2-
carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCCIONES E INTERPRETACIONES OFICIALES
Resolución No. 598 Minjusticia

1,3-dicloro-5,6,6a,7,8,12b,hexahidrobenczo[k]fenantri-
din-6-carboxilato de etilo

1,3-dicloro-5,6a,11,11a-tetrahidro-6H-indo[3,2-c]qui-
nolin-6-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxílico,

5,7-dicloro-4-o-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-
2-carboxílico,

100 05 302.5
QR 1142

LUZ AFRAGA DE HERBEN
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 699 Minjusticia

202
25 ~~200~~

5,7-dicloro-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquino-lin-
2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(2,-4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetra-
hydroquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(2,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(3,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

4-(4-tert-butil-fenil)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenilo)-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE LERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

203
209
26

ácido 5,7-dicloro-4-(2-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(3-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(4-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(4-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxílico,

ácido 5,7-dicloro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

ácido 5,7-dicloro-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Luz Ariaga
Resolución No.598 Minjusticia

204
27

5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(3-cloro-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(2-bromo-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2,-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE M. LEBER
TRADUCCIONES E INTERPRETES OFICIALES
[Firma]
Resolución No. 899 Minjusticia

5,7-dicloro-4-(3-trifluormetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-3-metil-4-fenilo-1,2,3,4-tetrahidroqui-
nolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenilo)-3-fenilo-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-3-metilo-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenilo)-3-metilo-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(3,4-metoxi-fenilo)-3-metilo-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-3-metil-4-(2,4,5-trimetoxi-fenilo)-1,2,3, 4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADU TORA INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.509 Minjusticia

206
22

6-cloro-4-o-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(3-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(2-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Luz
Resolución No. 599 Minjusticia

207
30 ~~213~~

6-cloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(4-trifluormetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

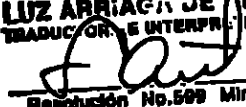
7,9-dicloro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciclopenta[c]-quinolin-4-carboxilato de etilo

1,3-dicloro-7,10-metano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octa-hidrofenantridin-6-carboxilato de etilo,

5,6a,7,11b,tetrahidro-6H-indeno-[2,1-c]quinolin-6-carboxilato de etilo,

10,12-dicloro-6b,7,8,12b-tetrahidro-8-azabenzi[7,8-b]fluorantren-7-carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

208
21

1,3-dicloro-5,6,6a,11a,tetrahidro-11-oxa-5-aza-benzo-
[a]fluoren-6-carboxilato de etilo,

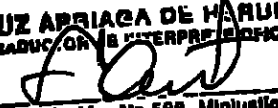
1,3-dicloro-5,6,6a,11a,tetrahidro-11-tia-5-aza-benzo-
[a]fluoren-6-carboxilato de etilo,

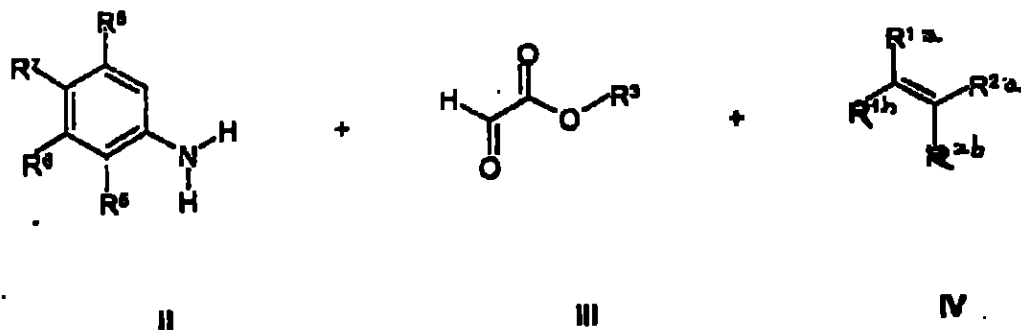
1,3-dicloro-10-oxo-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrofene-
nantridin-6-carboxilato de etilo o

1,3-dicloro-12b-metil-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenczo-
[k]fenantridin-6-carboxilado de etilo.

8. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico según una de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de clorhidratos.
9. Proceso para la preparación de derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según la reivindicación 1 con $R^4 = H$, caracterizado porque las anilinas según la fórmula II, en las cuales R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1

100 05 302.5
OR 1142

LUZ APRIAGA DE HARUEY
TRADUCCIONES E INTERPRETACIÓN OFICIAL

Resolución No.588 Minjusticia



se hacen reaccionar con ésteres de ácido glioxálico según la fórmula III y olefinas según la fórmula IV, en las que R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con ácido trifluoroacético a temperaturas entre 0°C y 100°C.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque el tiempo de reacción es de 0,25 a 12 horas, preferiblemente como máximo 2 horas, a temperaturas entre 20 y 40°C, preferiblemente a temperatura ambiente y/o porque la reacción se realiza con todos los reactivos inicialmente presentes.

11. Procedimiento de preparación de derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos según la reivindicación 1 con R⁴ ≠ H, caracterizado

100 05 302.5
OR 1142

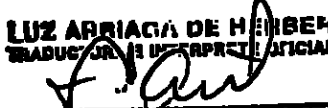
LUZ APONAGA DE HERRERA
TRADUCTORA Y INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

porque después de transcurrida la reacción, según la reivindicación 8, el producto de reacción con $R^3 = H$ se sigue haciendo reaccionar en forma convencional para sustituir el hidrógeno de R^4 de acuerdo con los otros significados de R^4 en la reivindicación 1.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque en un reactivo inicial usado en el procedimiento al menos un radical OH es sustituido por un grupo $Osi(Ph)_2$ -ter-butilo, al menos un grupo SH por un grupo S-p-metoxibencilo y/o al menos un grupo NH_2 por un grupo NO_2 y antes de la purificación del producto final al menos uno -preferiblemente todos- los grupos $Osi(Ph)_2$ -ter-butilo son desdoblados con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofuran y/o al menos uno -preferiblemente todos- los grupos p-metoxibencilo son desdoblados con una metalamida, preferiblemente amida sódica y/o al menos uno -preferiblemente todos- los grupos NO_2 son reducidos a NH_2 .

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 12 caracterizado porque antes de la purificación del producto final se saponifica un producto del

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ABRIAGA DE HERBES
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

211
34
217

procedimiento que tiene al menos un grupo $C(O)OCH_3$ - y/o $C(S)OCH_3$ con solución de KOH O NaOH en metanol, a $40^{\circ}C$ - $60^{\circ}C$.

14. Medicamento que contiene como sustancia activa al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido, según la reivindicación 1, incluyendo sus diastereómeros o enantiómeros en forma de su base libre o de una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, especialmente, clorhidrato.
15. Medicamento según la reivindicación 14 que contiene como sustancia activa al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula general I, en la cual

R^5 , R^6 y R^8 representa H y R^7 representa Cl o

R^5 y R^7 representa H y R^6 y R^8 representa Cl.

15. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido, según una de las reivindicaciones 14 o 15, caracterizado porque se trata de

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.598 Minjusticia

212
35
218

7,9-dicloro-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-4-carboxilato de etilo,

ácido 7,9-dicloro-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-4-carboxílico,

8-cloro-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]-quinolin-4-carboxilato de etilo,

ácido 8-cloro-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]-quinolin-4-carboxílico,

6-cloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

2-fenoxi-5,6a,11,11a-tetrahidro-6H-inden[1,2-c]quinolin-6-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETACION OFICIAL
Luz Arriaga
Resolución No.598 Minjusticia

213
36-219

5,7-dicloro-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquino-
lin-2-carboxilato de etilo

ácido 6-cloro-7-trifluorometilo-4-(2,4,6-trimetilfe-
nil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-imidazol-1-ilo-1,2,3,4-tetrahidroquino-
lin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-naftalen-2-ilo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

1,3-dicloro-5,6,6a,7,8,12b,hexahidrobenczo[k]fenantri-
din-6-carboxilato de etilo

1,3-dicloro-5,6a,11,11a-tetrahidro-6H-indo[3,2-c]qui-
nolin-6-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxílico,

100 05 302.5
OR 1142

LIZ GARCIA DE H. P. JEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 699 Minjusticia

$$\frac{219}{37}$$

5,7-dicloro-4-o-tolil-1,2,3,4tetrahydroquinolin-2-
crboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquino-lin-
2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(2,-4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetra-
hidroquinolin-2-carboxílico,

100 05 302.5
OR 1142

LIE. ADRIANA DE HAFEEK
 16 RUE DE LA PAIX 10100 PARIS
 10100 PARIS
 10100 PARIS

215
28 *21*

5,7-dicloro-4-(2,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(3,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

4-(4-tert-butil-fenil)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(2-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(3-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(4-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ MARIAGA DE
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Mariaga
Resolución No. 538 Minjusticia

5,7-dicloro-4-(4-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxílico,

ácido 5,7-dicloro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

ácido 5,7-dicloro-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

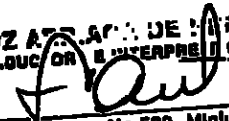
5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(3-cloro-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(2-bromo-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ASTRADA DE MENDOZA
ABOGADO EN INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

217
40

5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2,-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

ácido 5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahi-
droquinolin-2-carboxílico,

5,7-dicloro-4-(3-trifluormetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-3-metil-4-fenilo-1,2,3,4-tetrahidroqui-
nolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenilo)-3-fenilo-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-3-metilo-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ANAYA DE HEREDIA
ELABORADOR E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 559 Minjusticia

218
224

5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenilo)-3-metilo-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-4-(3,4-metoxi-fenilo)-3-metilo-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo,

5,7-dicloro-3-metil-4-(2,4,5-trimetoxi-fenilo)-1,2,3, 4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-o-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-
quinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(3-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARIAGA DE MENDOZA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
R. 3011001 No. 588 Montevideo

219
12 25

6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(2-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(4-trifluormetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

6-cloro-4-(2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo,

7,9-dicloro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciclopenta[c]-quinolin-4-carboxilato de etilo

100 05 302.5
OR 1142

LUZ APRIAC. DE REP. E.
TRADUC. ORAL E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 599 Minjusticia

220
43
226

1,3-dicloro-7,10-metano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octa-
hidrofenantridin-6-carboxilato de etilo,

5,6a,7,11b,tetrahidro-6H-indeno-[2,1-c]quinolin-6-
carboxilato de etilo,

10,12-dicloro-6b,7,8,12b-tetrahidro-8-azabenzi[.]fluo-
rantren-7-carboxilato de etilo,

1,3-dicloro-5,6,6a,11a,tetrahidro-11-oxa-5-aza-benzo-
[a]fluoren-6-carboxilato de etilo,

1,3-dicloro-5,6,6a,11a,tetrahidro-11-tia-5-aza-benzo-
[a]fluoren-6-carboxilato de etilo,

1,3-dicloro-10-oxo-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrofe-
nantridin-6-carboxilato de etilo o

1,3-dicloro-12b-metil-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenczo-
[k]fenantridin-6-carboxilado de etilo,

100 05 302.5
OR 1142

LUZ ARIACA DE VERDE
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

Resolución 1.553 Maricao

como base libre o en forma una sal obtenida con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente, clorhidrato.

17. Empleo de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituido, según la reivindicación 1, incluyendo sus diastereómeros o enantiómeros en forma de su base libre o de una sal obtenida con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente, clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, especialmente dolores crónicos y neuropáticos, y/o el tratamiento de migrañas.
18. Empleo de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituido, según la reivindicación 1, incluyendo sus diastereómeros o enantiómeros en forma de su base libre o de una sal obtenida con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente, clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium y/o diarrea.

100 05 302.5
OR 1142

[illegible]

222
45
229

19. Empleo de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido, según la reivindicación 1, incluyendo sus diastereómeros o enantiómeros en forma de su base libre o de una sal obtenida con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente, clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento/profilaxis de epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, glaucoma, osteoporosis, ototoxicidad, fenómenos de desintoxicación inherentes a abuso de drogas y de alcohol, apoplejía, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxi y/o para la anxiolisis y anestesia.

20. Empleo de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido, según la reivindicación 1, incluyendo sus diastereómeros o enantiómeros en forma de su base libre o de una sal obtenida con un ácido fisiológicamente tolerable, particularmente, clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento/profilaxis de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, psicosis inducidas por aumento del nivel de aminoácidos, demencia

100 05 302.5
OR 1142

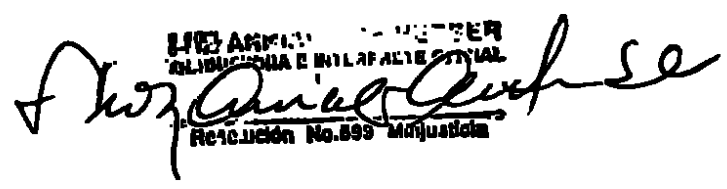
LEY ANHAT A. DE. 7.3.14
REPUBLICA DE GUATEMALA
Firma
Resolución No. 599 Minjusticia

22.3
46

sidósica, encefalomiелitis, síndrome de Tourette,
asfixia perinatal, reacciones inflamatorias y alérgicas,
depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis,
diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de
las vías respiratorias, tos y/o enfermedades psíquicas.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en
los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 16 de febrero 2001.


LIBRERIA Y FOTOCOPIAS
OLIVIERO Y MATEO S.A.
Resolución No. 599 Maquandina



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 05 302.5

Anmeldetag: 7. Februar 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. Januar 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Brand

225. 237

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen G 2915)**

5 **Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate**

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

10

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

15

20

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

25

Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung geweckt, daß subtypenspezifische Opioide über ein anderes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Weitere pharmakologische Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer

30

Subtypen dieser Opioidrezeptoren (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 und δ_2) wahrscheinlich gemacht.

Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und Schmerzweiterleitung beteiligt sind. Besonders wichtig ist dabei der NMDA-Ionenkanal: Über ihn läuft ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen ab. Durch diesen Kanal wird der Calcium-Ionenaustausch zwischen neuronaler Zelle und seiner Umgebung gesteuert.

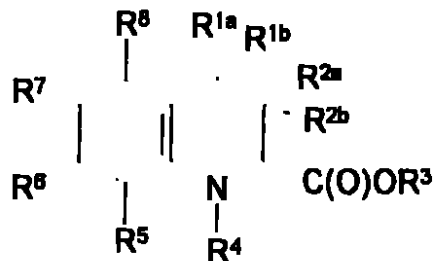
Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden. So läßt sich eindeutig die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Einfluß von Calcium-Ionen in das Zellinnere nachweisen. Es stellte sich auch dabei heraus, daß diese Substanzen über ein eigenständiges antinociceptives Potential verfügen (z.B. Ketamin). Wichtig dabei ist, daß der Wirkmechanismus ein ganz anderer ist, wie beispielsweise bei den Opiaten, denn durch NMDA-Antagonisten wird direkt in den entscheidenden Calciumhaushalt der Zellen bei der Schmerzweiterleitung eingegriffen. Daher besteht erstmalig die Möglichkeit, die Behandlung von neuropathischen Schmerzformen erfolgreich durchzuführen.

Verschiedene NMDA-Antagonisten, wobei es sich in diesem Falle um Tetrahydrochinolinderivate handelte, wurden bereits in den Artikeln J. Med. Chem. (1992) 35, 1954-1968, J. Med. Chem. (1992) 35, 1942-1953 und Med. Chem. Res. (1991) 1; 64-73 sowie den Patentanmeldungen EP 386 839, WO 97/12879 A1, WO 98/07704 A1 und WO 98/42673 A1 beschrieben. Dabei wurde insbesondere in den Patentanmeldungen eine Vielzahl von möglichen Indikationen angegeben, unter anderen auch die Schmerztherapie. Die Wirksamkeit und Verwendbarkeit dieser Substanzen ist allerdings weiter offen, so daß hier ein Bedarf nach weiteren Substanzen besteht.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, analgetisch wirksame Substanzen, insbesondere NMDA-Antagonisten, zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch chronischer und neuropathischer

Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen.

- 5 Entsprechend sind Gegenstand der Erfindung substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I, einschließlich ihrer Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes,



10

I

, worin

entweder

15

R^{1a} und R^{2b} ausgewählt aus

16

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

R^{1b} und R^{2a} zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

25

$-(CH_2)_n-$ mit $n=3-10$,

$-CH=CH-CH_2-$,

$-CH=CH-CH_2-CH_2-$

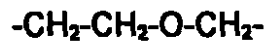
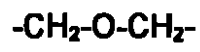
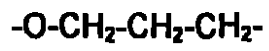
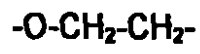
$-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$

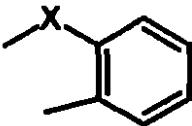
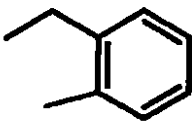
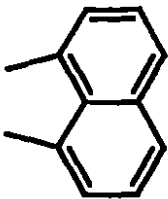
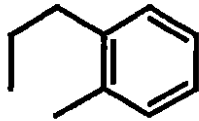
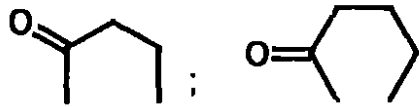
$-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$

228
23

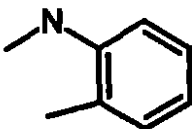
4



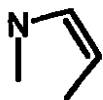
5



X = O, S.



oder substituierte Indole



oder substituierte Pyrrole

10

15

bilden,

R³ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus

R⁶ oder ZR⁶ mit Z = C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R⁶ ausgewählt aus

H; C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl oder C₂-C₁₂-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(S)R⁶, C(S)OR⁶ bzw. S(O₂)R⁶ mit R⁶ ausgewählt aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,

jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

5 SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10 $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, 20 jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^6 , R^8 , R^7 und R^9 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ bzw. $S(O_2)R^{14}$, wobei R^{14} ausgewählt ist aus

30 H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem

entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{S})\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ oder $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, wobei R^{15} , R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O; $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

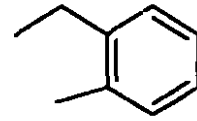
R^6 und R^6 oder R^6 und R^7 gemeinsam

$=\text{CR}^{18}\text{-CH=CH-CH=}$ oder $=\text{CH-CR}^{18}=\text{CH-CH=}$ bilden,

mit R^{18} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

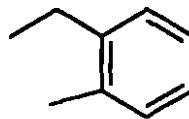
, mit der Maßgabe, daß,



wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ oder bilden und R^3 (-)p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = \text{Cl}$ und R^5 , R^6 und $R^8 = \text{H}$ sind,

wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ bilden und $R^3 \text{CH}_3$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = \text{H}$, Cl oder OCH_3 und R^5 , R^6 und $R^8 = \text{H}$ sind,

wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ bilden und $R^3 \text{H}$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = \text{OCH}_3$ oder $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ und R^5 , R^6 und $R^8 = \text{H}$, R^5 und $R^7 = \text{CH}_3$ und R^6 und $R^8 = \text{H}$ oder $R^5 = \text{OCH}_3$ und R^6 , R^7 und $R^8 = \text{H}$ sind,



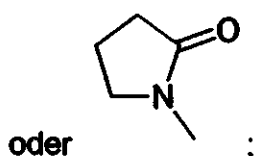
wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen oder $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bilden und $R^3 \text{C}_2\text{H}_5$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = \text{H}$, Cl , CH_3 , OCH_3 oder NO_2 und R^5 , R^6 und $R^8 = \text{H}$ oder $R^5 = \text{NO}_2$ und R^6 , R^7 und $R^8 = \text{H}$ sind;

oder

R^{1a} und R^{1b} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H , C_1 - C_{10} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, oder

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

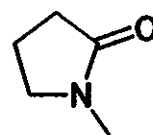


OR¹⁹, SR¹⁹, SO₂R¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

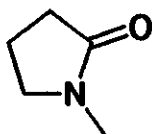
5

C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

wobei R^{1a} und R^{1b} nicht gleichzeitig



sind und außer bei



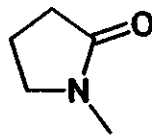
die Verknüpfung mit dem Tetrahydrochinolinring nicht über ein in einem Ring stehendes N-Atom erfolgt.

R^{2a} und R^{2b} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn R^{2a} und R^{2b} gleichzeitig Phenyl sind, R^{1a}

20

und R^{1b} Aryl, Heteroaryl, S-Phenyl oder



sein müssen, und

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} nicht gleichzeitig H,

R³ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus

R⁶ oder ZR⁶ mit Z = C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R⁶ ausgewählt aus

H; C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl oder C₂-C₁₂-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(S)R⁶, C(S)OR⁶ bzw. S(O₂)R⁶ mit R⁶ ausgewählt aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,

jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

5 SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10 $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ bzw. $S(O_2)R^{14}$, wobei R^{14} ausgewählt ist aus

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem

5

entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{S})\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ oder $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, wobei R^{15} , R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H, O; $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

oder

25

R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

R^5 und R^6 oder R^6 und R^7 gemeinsam

$=\text{CR}^{18}\text{-CH=CH-CH=}$ oder $=\text{CH-CR}^{18}=\text{CH-CH=}$ bilden,

30

mit R^{18} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

wenn R^4, R^6, R^7 und $R^8 = H$,

5

- nicht gleichzeitig $R^5 = F$ bzw. H , einer von R^{2a} oder $R^{2b} = CH_3$ und der andere H , und R^{1a}, R^{1b} und $R^3 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig einer von R^{1b} und $R^{1a} = CH_3$ und der andere H und R^{2a}, R^{2b}, R^3 und $R^5 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig einer von R^{1a} und $R^{1b} = CH_3$ und der andere H , $R^3 = CH_3$ und R^{2a}, R^{2b} und $R^5 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig einer von R^{2a} und $R^{2b} = CH_3$ und der andere $= H$, $R^3 = CH_3$, R^{1a} und $R^5 = H$ sind; oder
- nicht gleichzeitig einer von R^{1a} oder R^{1b} unsubstituiertes Phenyl und der andere $= H$, $R^3 = C_2H_5$ und R^{2a}, R^{2b} und $R^5 = H$ sind;

10

15

wenn R^4, R^5, R^6 und $R^8 = H$,

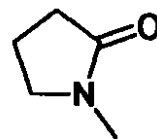
- nicht gleichzeitig einer von R^{1a} und $R^{1b} = S$ -Phenyl und der andere $= H$, R^{2a} und $R^{2b} = H$, $R^7 = Cl$ und $R^3 = CH_3$ sind; oder
- nicht gleichzeitig einer von R^{1a} und $R^{1b} = S$ -2-Pyridinyl und der andere $= H$, R^{2a} und $R^{2b} = CH_3$, $R^7 = OCH_3$ und $R^3 = -CH_2-CH=CH_2$ sind; oder

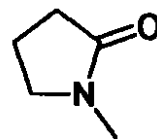
20

wenn R^{2a}, R^{2b}, R^4, R^5 und $R^7 = H$ und R^6 und $R^8 = Cl$,

- nicht gleichzeitig einer von R^{1b} und $R^{1a} = 4$ -Methyl-(3,-Methyl-1,2,4-Oxadiazol-5yl) oder 3-Methyl-1,2,4-Oxadiazol-5yl und der andere $= H$ und $R^3 = H$ sind;

25



- nicht gleichzeitig einer von R^{1b} und $R^{1a} =$  und der andere $= H$ und $R^3 = H, CH_3$ oder iso-Propyl, sind; oder
- nicht gleichzeitig einer von R^{1b} und $R^{1a} =$ Dioxalan und der andere $= H$ und $R^3 = -CH_2-CH_2-OH$ sind.

30

Die erfindungsgemäßen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate sind NMDA-Antagonisten, die selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen, und zeigen auch eine deutliche analgetische Wirkung.

- 5 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl bzw. dem „entsprechenden Heterocyclus“ unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter mehrfach substituierten Resten Reste zu verstehen sind, die sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach substituiert sind, 10 beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃, oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

Weiter bedeutet -C(O)-



- 15 , was auch für -C(S)- oder -S(O)- bzw. -S(O₂)- gilt.

Der Ausdruck „C₁-C₈-Alkyl“ bzw. „C₁-C₁₀-Alkyl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 8 bzw. 10 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentan, Neopentyl, n- 20 Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan oder n-Decan genannt

Der Ausdruck „C₁-C₁₈-Alkyl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentan, Neopentyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, n- 25 Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan, n-Decan, n-Undecan, n-Dodecan, n-Dodecan, n-Tridecan, n-Tetradecan, n-Pentadecan, n-Hexadecan, n-Heptadecan oder n-Octadecan unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert genannt.

Der Ausdruck „C₂-C₁₀-Alkenyl“ bzw. „C₂-C₁₀-Alkynyl“ oder „C₂-C₁₈-Alkenyl“ bzw. „C₂- 30 C₁₈-Alkynyl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 2 bis 8 bzw. 2 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft genannt seien Propenyl, Butenyl, Pentenyl,

Hexenyl, Heptenyl, Octenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert bzw. Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert.

- 5 Der Ausdruck C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet im Sinne dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert genannt. Dabei versteht man im Sinne der Erfindung unter einem
- 10 „entsprechenden Heterocyclus“ ein C₃-C₇-Cycloalkyl, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist. Beispielhaft seien hierfür Pyrrolidin, Pyran, Thiolan, Piperidin oder Tetrahydrofuran aufgeführt.

- 15 Der Ausdruck „Aryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Phenyle, Naphthyle oder Anthracenyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

- 20 Der Ausdruck „Heteroaryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung gegebenenfalls mit einem ankondensierten Ringsystem versehene, aromatische Verbindungen, die wenigstens ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten. In dieser Gruppe seien beispielhaft Thiophen, Furan, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phtalazin oder Chinazolin aufgeführt.

- 25 Der Ausdruck „Alkylaryl“ bzw. „Alkylheteroaryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung mindestens mit C₁-C₆-Alkylen substituierte Aryle bzw. Heteroaryle, wobei die Ausdrücke Aryl, Heteroaryl und Alkyl die gleiche Bedeutung haben wie oben, in denen die Bindung über den Alkylrest erfolgt.

- 30 In Bezug auf „Aryl“, „Alkylaryl“, „Heteroaryl“ oder „Alkylheteroaryl“ versteht man im Sinne dieser Erfindung unter ein- oder mehrfach substituiert die Substitution des Ringsystems mit F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, =O oder =S; ein- oder mehrfach substituiertem oder unsubstituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl; Phenyl oder Benzyl; an einem oder verschiedenen Atomen.

Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid.

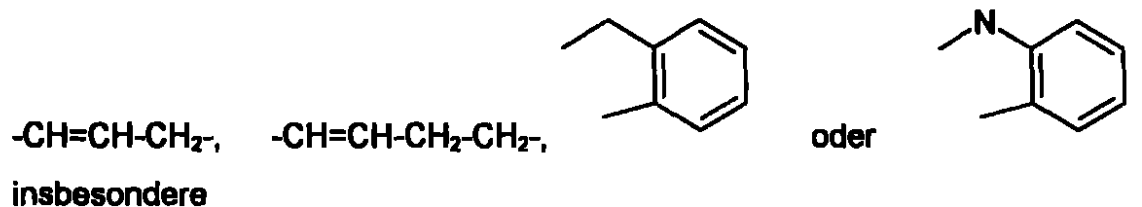
Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R^4 ausgewählt ist aus

H; C_1 - C_{10} - Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H, CH_3 oder C_2H_5 , während R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 eine der bereits für sie genannten oder von den entsprechenden Definitionen umfaßten Bedeutungen haben.

Ebenfall bevorzugt sind erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R^3 ausgewählt ist aus

H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; vorzugsweise H, CH_3 oder C_2H_5 , während R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 eine der bereits für sie genannten oder von den entsprechenden Definitionen umfaßten Bedeutungen haben.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R^{1b} und R^{2a} zusammen



-CH=CH-CH₂-, bilden

und/oder R^{1a} und R^{2b} H entsprechen, bzw eine der bereits für sie genannten oder von den entsprechenden Definitionen umfaßten Bedeutungen haben, während R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 eine der bereits für sie genannten oder von den entsprechenden Definitionen umfaßten Bedeutungen haben.

5

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand sind substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R^{1b} ausgewählt ist aus

Phenyl, Pyridinyl, insbesondere 2-Pyridinyl oder 4-Pyridinyl, Naphtyl oder Imidazol, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

10

vorzugsweise 1-Imidazol, 2-Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert,

15

insbesondere Phenyl unsubstituiert, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlor-phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl, 3-Methyl-phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methyl-phenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethyl-phenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-methylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluor-methyl)phenyl, 4-Acetoxy-phenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethyl-phenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Benzyloxyphenyl,

20

25

vorzugsweise Phenyl unsubstituiert, 2- Chlorphenyl, 3- Chlorphenyl, 2- Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2- Bromphenyl oder 3- Bromphenyl;

30

und/oder R^{1a} , R^{2a} oder R^{2b} H entsprechen, bzw eine der bereits für sie genannten oder von den entsprechenden Definitionen umfaßten Bedeutungen haben, während R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 eine der bereits für sie genannten oder von den entsprechenden Definitionen umfaßten Bedeutungen haben.

Weiter sind besonders erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I bevorzugt, in denen

R^5 , R^6 und R^8 H sowie R^7 Cl oder

R^5 und R^7 H sowie R^6 und R^8 Cl bedeuten,

- 5 während R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 und R^4 eine der bereits für sie genannten oder von den entsprechenden Definitionen umfaßten Bedeutungen haben.

Bevorzugte Gegenstände sind insbesondere die folgenden erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate:

10

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

15

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

20

6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-carbonsäure-ethylester,

25

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30

6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-imidazol-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5

1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäureethylester,

1,3-Dichlor-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-indol[3,2-c]chinolin-6-carbonsäureethylester,

10

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

15

5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester,

20

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

25

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30

5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5

4-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

10

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,



5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

15

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,



5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

25

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

10

5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,



5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

15

5,7-Dichlor-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

20

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,



5,7-Dichlor-3,4-bis(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

25

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

30

5,7-Dichlor-4-(3,4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5

6-Chlor-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

10

6-Chlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

15

6-Chlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20

6-Chlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25

6-Chlor-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

30

1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-carbon-säureethylester,

5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno-[2,1-c]chinolin-6-carbonsäureethylester,

10,12-Dichlor-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenzofluoranthen-7-carbonsäureethyl-ester,

5 1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,

10

1,3-Dichlor-10-oxo-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-carbonsäureethyl-ester oder

15

1,3-Dichlor-12b-methyl-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäureethylester.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate in Form ihrer Hydrochlorid-Salze.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate.

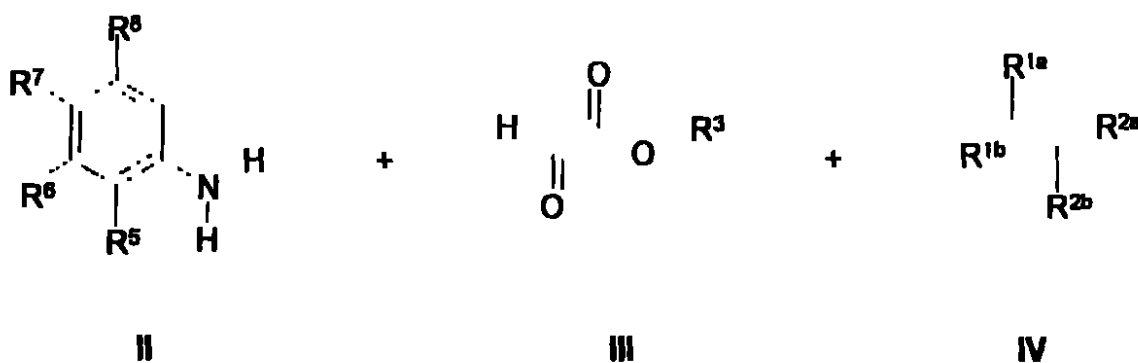
In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Darstellung von Tetrahydrochinolinen beschrieben:

- 25
- ein Festphasen-Ansatz (WO 98/34111),
 - mehrstufige Prozessführungen (WO 98/42673; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters Vol. 2, S. 371, 1992; Journal of Heterocyclic Chemistry Vol. 25, S. 1831, 1988; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I (1989), Seite 2245) oder
 - 30 • ein Lewis-Säure-katalysiertes "Eintopf"-Verfahren (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1999, S. 651; Journal of the American Chemical Society, Vol. 118, S. 8977, 1996).

Alle diese Verfahren weisen aber klar einige Nachteile auf.

Abweichend von diesen ist das hier beschriebene sog. Grundverfahren ein Trifluoressigsäure vermitteltes – vorzugsweise "Eintopf"- Verfahren, bei dem je eine aromatische Amin-, Aldehyd- und elektronenreiche Olefinkomponente miteinander reagieren.

Zunächst werden in dem Grundverfahren substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = H$, während die anderen Reste eine der bereits genannten Bedeutungen haben, hergestellt. Dabei werden Aniline gemäß Formel II, in denen R^5 , R^6 , R^7 und R^8 eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben,



mit Glyoxalsäureester gemäß Formel III und Olefinen gemäß IV, in denen R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} und R^{2b} eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben, mit Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden. Dabei ist es bevorzugt, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 h, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C , vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.

Ein entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß das Verfahren gemäß einer Dominoreaktion (Iminbildung und nachgeschaltete Aza-Diels-Alder-Reaktion) sehr selektiv bei zudem guten Ausbeuten zu den gewünschten Systemen führt.

Ohne einen Knüpfungs- bzw. Abspaltungsschritt durchführen zu müssen, wie im Falle des solid phase-Ansatzes, ferner ohne Aufreinigung der Zwischenstufen - wie im Falle der beschriebenen Lösungsschemie - unterscheidet sich das erfindungsgemäße Verfahren neben seiner einfachen Durchführbarkeit ferner durch seine Aufreinigungsmethode. Durch mehrmaliges Waschen mit unpolaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise n-Hexan lassen sich größtenteils die Produkte in hoher Reinheit erhalten. Anderenfalls gelingt ihre Aufreinigung mittels Säulenchromatographie. Insbesondere lassen sich Verbindungen der Formel I durch die Waschprozesse mit unpolaren Lösungsmitteln - wie beispielsweise nHexan - oder durch Kristallisation ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

Die meisten der hier eingesetzten Reagenzien, insbesondere nach Formel II, III und IV sind käuflich zu erwerben oder können durch einfache, dem Fachmann bekannte Syntheseschritte hergestellt werden.

Im Anschluß an das Grundverfahren können in Folgereaktionen die gemäß dem Grundverfahren entstandenen Produkte gemäß dem Fachmann bekannter Vorgehensweise zu erfindungsgemäßen Folgeprodukten gemäß Formel I umgesetzt werden, wobei zunächst der Wasserstoff an R^4 substituiert wird.

So kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = \text{Alkylformyl, Acyl, Sulfenyl und Sulfonyl}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit entsprechenden Chlor- oder Fluorformiaten, Säurechloriden, Sulfenylchloriden und Sulfonylchloriden in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Triethylamin, Pyridin oder NaOH in Wasser, Dioxan-Wasser- oder THF-Wasser-Gemischen bei einer Temperatur zwischen 0-20°C umgesetzt werden (J. Org. Chem. 1989, 54, 5574-5580).

Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = \text{CSNR}^{17}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem Thionierungsreagenz, vorzugsweise

Lawessons Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithio-1,3,2,4-dithiaphosphetan), in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise THF oder Toluol bei einer Temperatur von 30-50°C umgesetzt werden.

5 Oder es kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(O)N^{13}R^{14}$ oder $C(S)N^{13}N^{14}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit Kaliumcyanat oder Kaliumisothiocyanat in Wasser bei Temperaturen bis zu 100°C bzw. mit organischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten in Alkoholen, vorzugsweise Methanol, Ethanol
10 oder Isopropanol bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur, umgesetzt werden.

Weiter kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(NR^{13})NR^{14}R^{15}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt unter alkalischen Bedingungen mit
15 O-Methylisoharnstoffen oder S-Methylisothio-harnstoffen bei Temperaturen von 20-50°C, vorzugsweise ethanolische oder methanolische NaOH oder KOH umgesetzt werden.

Weiter kann auch, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(O)NR^{13}R^{14}$ sein sollen, nach Ablauf
20 der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/Eisessig bei 30-60°C mit Propanon-2-semicarbazon umgesetzt werden.

Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(S)NR^{13}R^{14}$ sein sollen, nach Ablauf
25 der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/NaOH bei 30-60°C mit CS₂ und Hydrazinen umgesetzt werden.

Als letzte hier zu nennende Möglichkeit kann, wenn das Produkt substituierte
30 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = \text{Alkyl}$, Benzyl oder Phenethyl sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem entsprechenden Alkylierungshalogenid, Benzylhalogenid oder Phenethylhalogenid und einer geeigneten Base,

vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol zwischen 0 und 100°C umgesetzt wird (J. Org. Chem. 1947, 12, 760; Zh. Obshch. Khim 1942, 12, 418).

- 5 Es kann auch günstig sein, zur Herstellung substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^3 = H$ für das Grundverfahren Ausgangsprodukte gemäß Formel III zu verwenden, in denen $R^3 \neq H$ und R^3 vorzugsweise Alkyl, insbesondere CH_3 und C_2H_5 sind, einzusetzen. Nach dem Grundverfahren und auch den möglicherweise daran anschließenden
- 10 Folgereaktionen wird das Reaktionsprodukt mit einer entsprechenden Base, vorzugsweise mit 6N NaOH in Ethanol, bei Temperaturen zwischen 0-100 °C verseift (Organikum, 1990, S. 418).

- Unter vielen der genannten Reaktionsbedingungen können OH- SH und NH_2 -
- 15 Gruppen möglicherweise unerwünschte Nebenreaktionen eingehen. Es ist daher bevorzugt, diese mit Schutzgruppen zu versehen oder im Falle von NH_2 durch NO_2 zu ersetzen und vor der Aufreinigung des Endprodukts die Schutzgruppe abzuspalten, bzw. die NO_2 -Gruppe zu reduzieren. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahrens, bei dem
- 20 in den Ausgangsverbindungen mindestens eine OH-Gruppe durch eine $OSi(Ph)_2$ tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH_2 -Gruppe durch eine NO_2 -Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle - $OSi(Ph)_2$ tert-Butyl-Gruppe/n, mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran
- 25 und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamin, bevorzugt Natriumamin, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO_2 -Gruppe/n zu NH_2 reduziert wird.

- Weiter sind Carbonsäure- oder Thiocarbonsäure-Gruppen unter den genannten
- 30 Reaktionsbedingungen unter Umständen nicht stabil, so daß es bevorzugt ist, deren Methylester in den Reaktionen einzusetzen und das Verfahrensprodukt anschließend mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C zu verseifen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Abwandlung der

252 256

oben beschriebenen Verfahren, in dem vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer $C(O)OCH_3$ - $OC(O)OCH_3$ - und/oder $C(S)OCH_3$ -Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei $40^\circ C$ – $60^\circ C$ verseift wird.

5

Die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein erfindungsgemäßes substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivat gemäß Formel I auch in Form seiner Diastereomere oder Enantiomere sowie seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

15

Bevorzugt sind dabei Arzneimittel, die als Wirkstoff mindestens ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivat gemäß Formel I enthalten, worin

R^5 , R^6 und R^8 H sowie R^7 Cl oder

20

R^5 und R^7 H sowie R^6 und R^8 Cl bedeuten,

während R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 und R^4 eine der bereits für sie genannten oder von den entsprechenden Definitionen umfaßten Bedeutungen haben.

1

Besonders bevorzugt sind Arzneimittel, die mindestens eine der folgenden erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate enthalten:

25

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

30

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,

5

6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-carbonsäure-ethylester,

10

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

15

6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-imidazol-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20

5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäure-ethylester,

25

1,3-Dichlor-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-indol[3,2-c]chinolin-6-carbonsäureethylester,

30

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester,

5 5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

10

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

15

5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

20

4-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

25

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5 5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

10 5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

15 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20 5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

25 5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30 5,7-Dichlor-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

5

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-3,4-bis(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbon-säureethylester,

10

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-4-(3,4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbon-säureethylester,

15

5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbon-säureethylester,

6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20

6-Chlor-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25

6-Chlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30

6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5 6-Chlor-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

6-Chlor-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

10

7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]chinolin-4-carbonsäure-
ethylester,

1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-
15 carbon-säureethylester,

5,6a,7,11b-tetrahydro-6*H*-indeno-[2,1-*c*]chinolin-6-carbonsäureethylester,

10,12-Dichlor-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenz[*j*]fluoranthren-7-
20 carbonsäureethyl-ester,

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[*a*]fluoren-6-
carbonsäureethyl-ester,

25 1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[*a*]fluoren-6-
carbonsäureethyl-ester,

1,3-Dichlor-10-oxo-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-
carbonsäureethyl-ester oder

30

1,3-Dichlor-12b-methyl-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[*k*]phenanthridin-6-
carbon-säureethylester

als freie Base oder in Form eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden und enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydrochinolinderivat je nach galenischer Form gegebenenfalls Trägermaterialien Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße substituierte Tetrahydrochinolinderivate in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydrochinolinderivate verzögert freisetzen. Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 2 bis 500 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydrochinolinderivats der Formel I appliziert.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate zur Schmerzbehandlung, insbesondere chronischer und neuropathischer Schmerzen, aber auch bei Migräne eingesetzt, so daß ein weiterer Erfindungsgegenstand die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I einschließlich seiner Diastereomere oder Enantiomere in Form

seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere des neuropathischen und/oder chronischen Schmerzes, und/oder zur Behandlung von Migräne ist.

5

Aus der Affinität an den NMDA-Rezeptor ergeben sich weitere Anwendungsgebiete, da NMDA-Antagonisten bekanntermaßen u.a. eine neuroprotektive Wirkung haben und daher auch gut bei mit Neurodegeneration und -schädigung einhergehenden Krankheitsbildern, wie Morbus Parkinson und Morbus Huntington etc. eingesetzt

10

werden können. Weitere Indikationen der erfindungsgemäßen NMDA-Antagonisten sind Epilepsie, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, die mit Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch einhergehenden Entzugserscheinungen, der Schlaganfall, sowie damit zusammenhängend cerebrale Ischämien, cerebrale Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie, sowie auch der Einsatz zur Anxiolyse und in der Anästhesie. Ein

15

weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, einschließlich seiner Diastereomere oder Enantiomere in Form seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten

20

Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

25

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats auch für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der

30

Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, einschließlich seiner Diastereomere oder Enantiomere in Form seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes,

insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe

Aber auch in anderen Indikationen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, einschließlich seiner Diastereomere oder Enantiomere in Form seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele und Abbildungen erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

Abbildungen

Abbildung 1: Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung 2 auf die Dosiswirkungskurve von Glycin an RNA-injizierten Oozyten. Relative Amplitude: Stromamplitude, normiert auf die Antwort nach Gabe von NMDA/Glycin (100/10 $\mu\text{mol/l}$).

Beispiele

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc. oder synthetisiert).

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

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.



Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektroskopie.

Die Verbindungen sind numeriert, wobei die Angabe in Klammern grundsätzlich der Nummer der zugeordneten Verbindung entspricht.

Beispiel 0

Grundverfahren

20



25

30

a) Je ein Äquivalent Anilinderivat und Trifluoressigsäure werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 6 ml/mmol Acetonitril gelöst und anschließend 1,1 Äquivalente Ethylglyoxalat (50 % in Toluol) bzw. 1,1 Äquivalente Glyoxalsäuremonohydrat zugegeben. Nach zehn Minuten werden hierzu 3 Äquivalente der Olefin-Komponente zugesetzt und der Verlauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1). Die Reaktion ist nach 2 Stunden beendet (DC-Kontrolle). Der Reaktionsansatz wird mit einem Überschuß an gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die organische Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und nach Einengen durch Umkristallisation bzw. Kieselgel-Chromatographie isoliert.

Die Charakterisierung der 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäureester erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

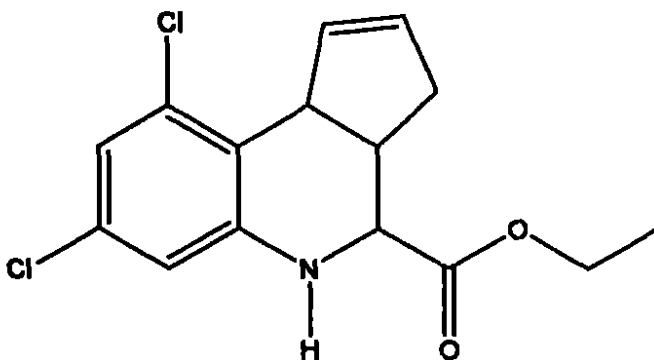
- 5 b) Optionale anschließende Darstellung der freien 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäuren.

Der zuvor beschriebene 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester (1 Äquivalent) wird in 4 ml/mmol Ethanol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 1,2 Äquivalenten wässriger 6N Natronlauge versetzt. Der Verlauf der Ester-Verseifung wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1) und ist nach 30 Minuten beendet (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, in ca. 10 ml Wasser aufgenommen und mit 32 %-iger HCl auf pH 1 eingestellt. Die wäßrige Lösung wird fünf Mal mit Diethylether extrahiert und nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingeeengt.

Die Charakterisierung der freien 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

Beispiel 1

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester (1)



Verbindung 1 wurde gemäß Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Cyclopentadien und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

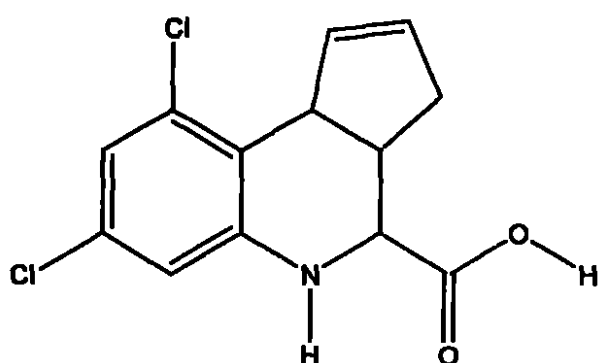
5

MS (EI) m/z: 311(M⁺).

Beispiel 2

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure (2)

10



Verbindung 1 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol verseift. Die ethanolische Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl versetzt und die wäßrige Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

15



Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

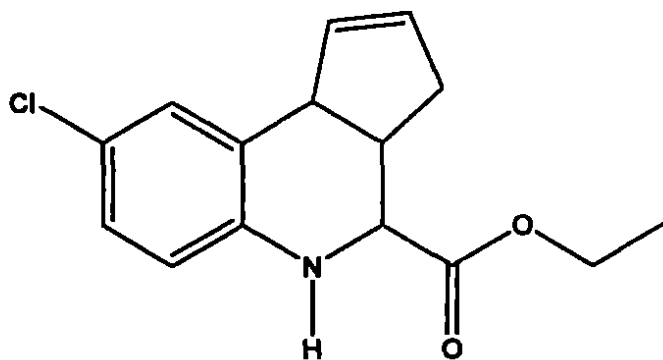
20

MS (EI) m/z: 284 (M⁺).

Beispiel 3

25

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester (3)

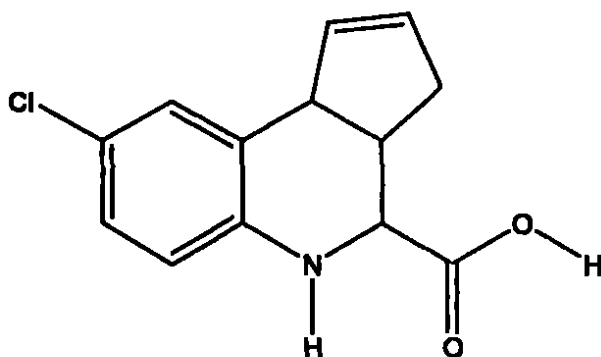


Verbindung 3 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Cyclopentadien und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 278(M⁺).

10

Beispiel 4



8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure (4)

15

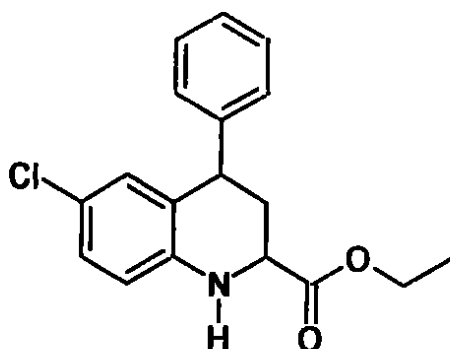
Verbindung 3 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol verseift. Die ethanolische Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl versetzt und die wäßrige Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z : 250 (M^+).

Beispiel 5



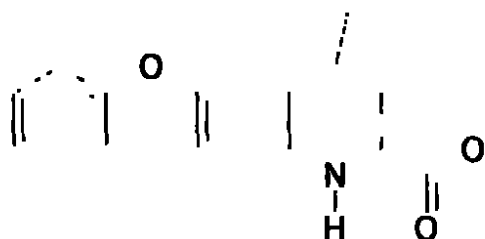
6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure- ethylester (5)

Verbindung 5 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 94% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 315.5 (M^+)

Beispiel 6



2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-carbonsäureethylester (6)

5

Verbindung 6 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Phenoxyanilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 72% Ausbeute dargestellt.

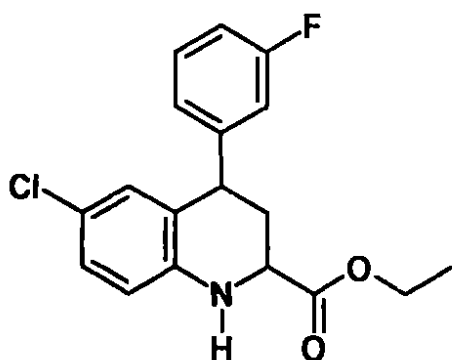
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z: 385.0 (M⁺)

Beispiel 7

15



6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (7)

20

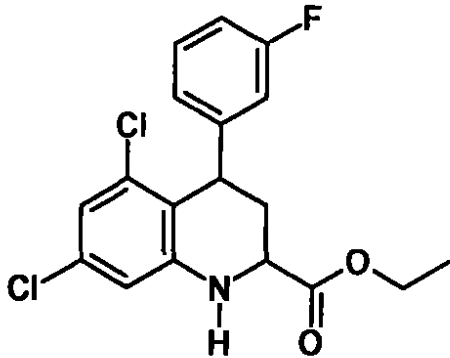
Verbindung 7 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 66% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 333.0 (M⁺)

Beispiel 8

5



5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäureethylester(8)

10

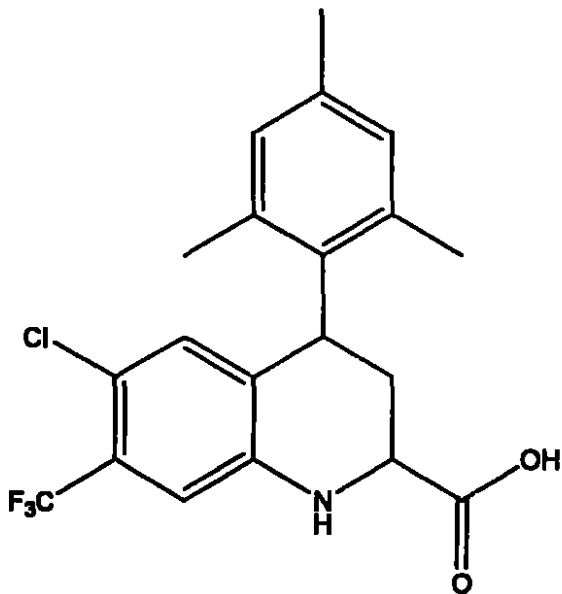
Verbindung 8 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 44% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 367.0 (M⁺)

15

Beispiel 9



6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (9)

- 5 Verbindung 9 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chlor-4-trifluormethylanilin, 5.5 mmol Glyoxalsäure-Monohydrat und 15.0 mmol 2,4,6-Trimethylstyrol in 30 ml Acetonitril dargestellt.

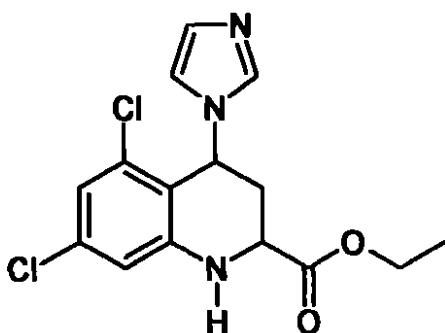
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z 398.1 (M^+)

Beispiel 10

15



5,7-Dichlor-4-imidazol-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester(10)

Verbindung 10 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 1-Vinylimidazol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 76% Ausbeute dargestellt.

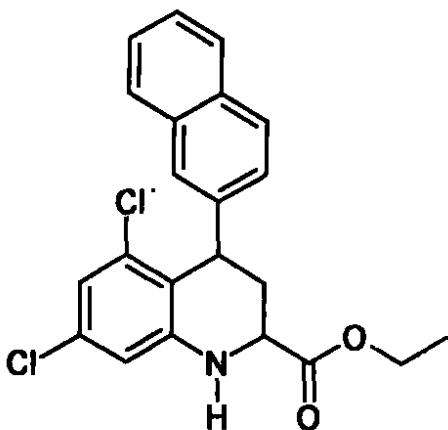
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5

MS (EI) m/z: 340.0 (M⁺)

Beispiel 11

10



5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäureethylester (11)

15

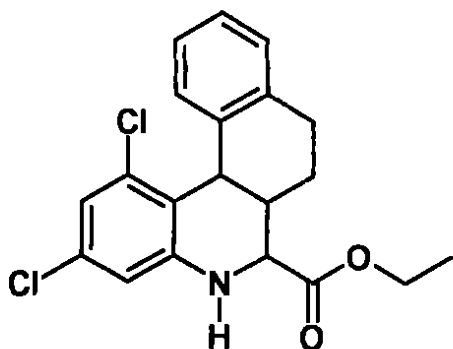
Verbindung 11 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Vinylnaphthalin und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 84% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: 399.0 (M⁺)

Beispiel 12

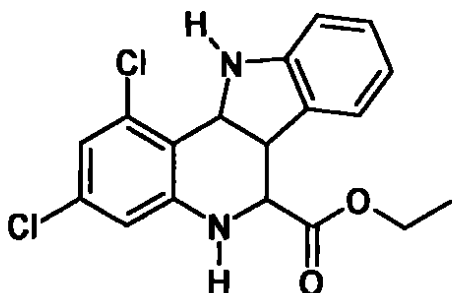


1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäureethylester (12)

5 Verbindung 12 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 1,2-Dihydronaphthalin und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 85% Ausbeute dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10 MS (EI) m/z: 375.0 (M⁺)

Beispiel 13



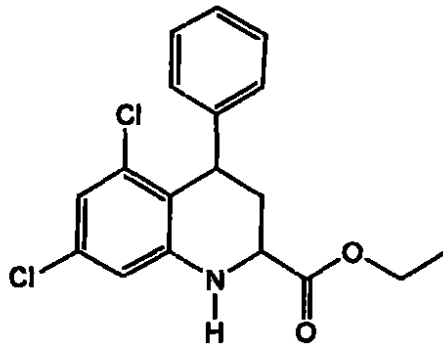
15 1,3-Dichlor-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-indol[3,2-c]chinolin-6-carbonsäureethylester(13)

20 Verbindung 13 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Indol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 77% Ausbeute dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 363.0 (M⁺)

Beispiel 14

5



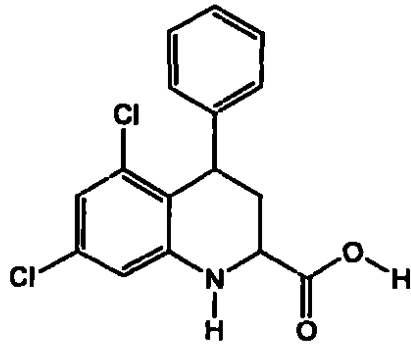
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (14)

Verbindung 14 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin,
 10 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrol und 5.0 mmol
 Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 349

20 Beispiel 15

272
278

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (15)

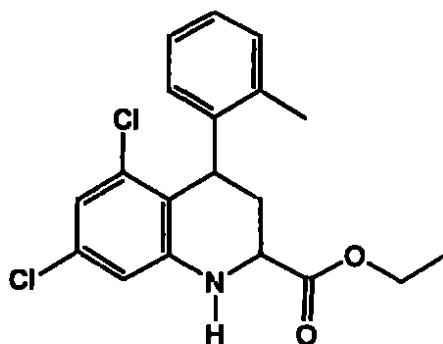
Verbindung 15 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 315

10

Beispiel 16



5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (16)

15

Verbindung 16 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

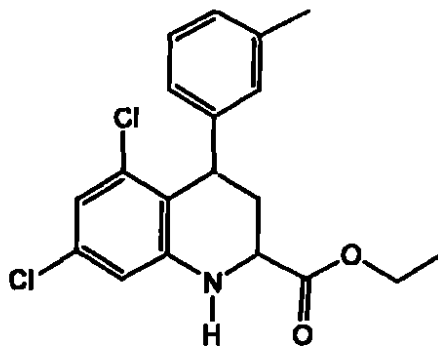
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5

MS (EI) m/z: (M⁺) 363

Beispiel 17

10



5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethyl ester (17)

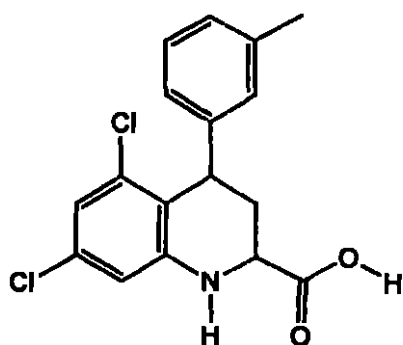
Verbindung 17 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 363

20

Beispiel 18



5,7-Dichlor-4-*m*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (18)

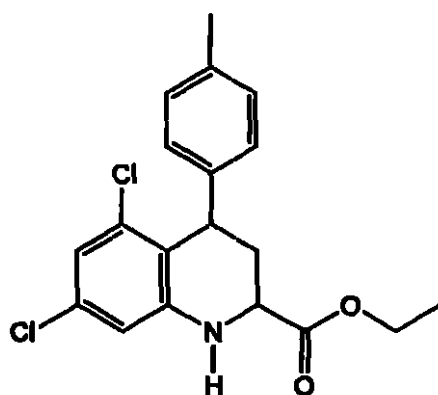
Verbindung 18 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

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

10

Beispiel 19



5,7-Dichlor-4-*p*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (19)

Verbindung 19 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

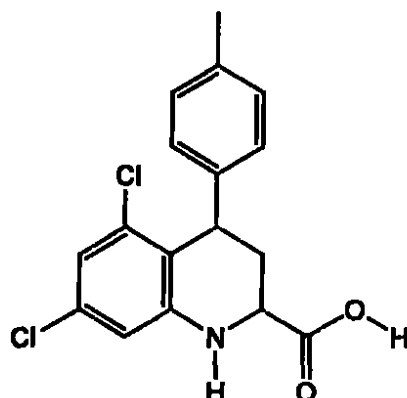
15

275
100+

MS (EI) m/z : (M^+) 363

5

Beispiel 20



5,7-Dichlor-4-*p*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (20)

10

Verbindung 20 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende

15

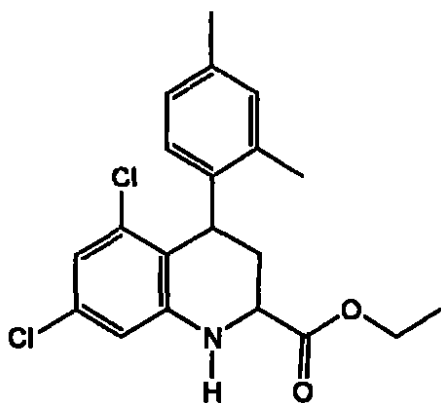
Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

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

20

Beispiel 21



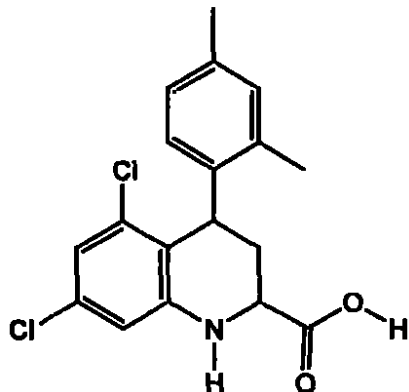
5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (21)

Verbindung 21 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,4-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : (M^+) 377

10 Beispiel 22



5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (22)

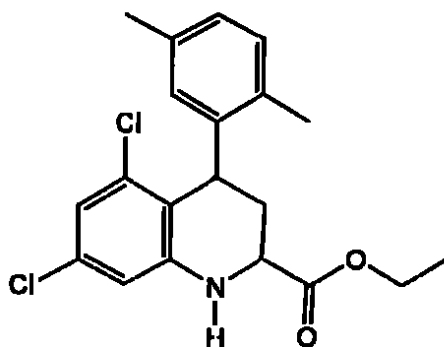
15 Verbindung 22 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,4-Dimethylstyrol und 5.0

mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z : (M^+) 349

Beispiel 23

10



5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (23)

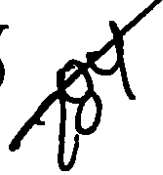
Verbindung 23 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,5-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

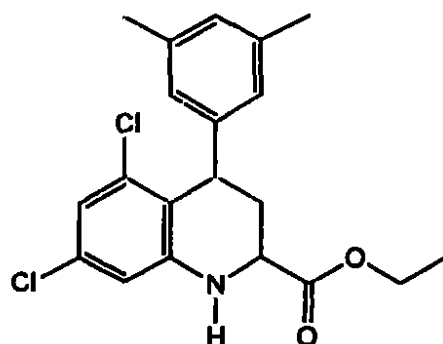
MS (EI) m/z : (M^+) 377

20

Beispiel 24

278 

54



5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (24)

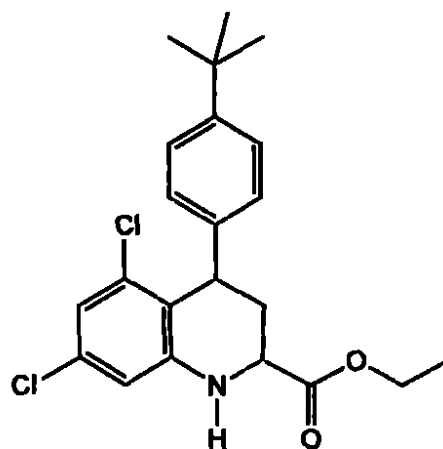
Verbindung 24 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3,5-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 377

10

Beispiel 25



4-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5,7-dichloro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (25)

15

Verbindung 25 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-tert-Butylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5

MS (EI) m/z: (M⁺) 405

10

Beispiel 26



5,7-Dichlor-4-(2-fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (26)

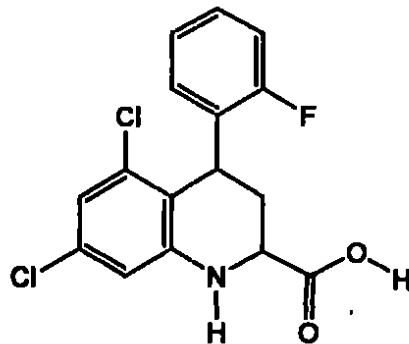
Verbindung 26 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

20

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 367

25

Beispiel 27**5,7-Dichlor-4-(2-fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (27)**

5

Verbindung 27 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

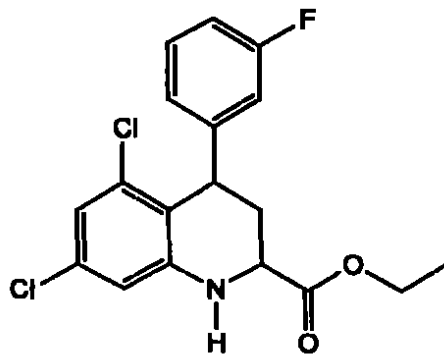
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z : (M^+) 339

Beispiel 28

10

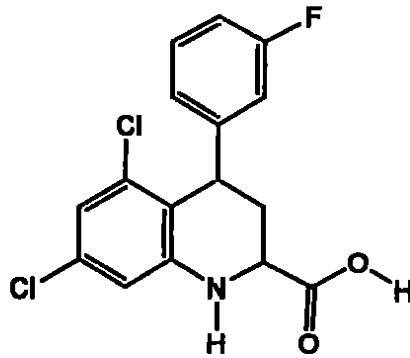
**5,7-Dichlor-4-(3-fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (28)**

Verbindung 28 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 367

10 Beispiel 29



5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (29)



Verbindung 29 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

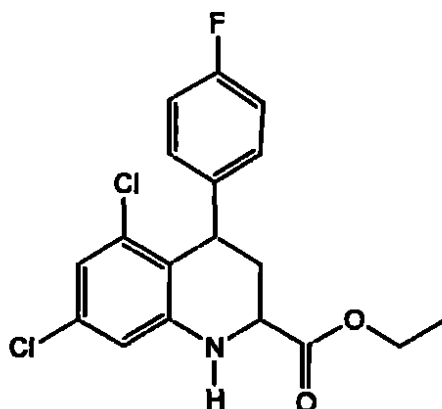
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: (M⁺) 340

Beispiel 30

25



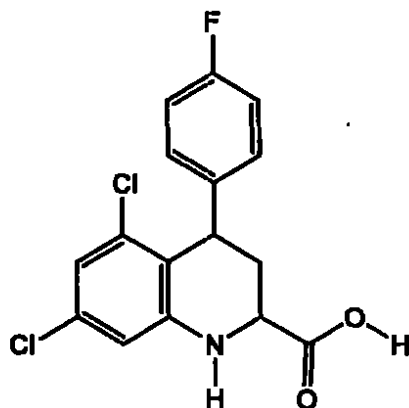
5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (30)

Verbindung **30** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : (M^+) 367

Beispiel 31



5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (31)

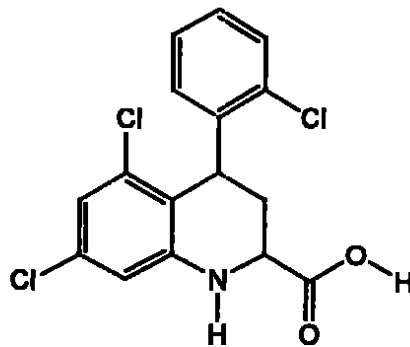
Verbindung **31** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Fluorstyrol und 5.0

mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z: (M⁺)340

Beispiel 32

10



5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (32)

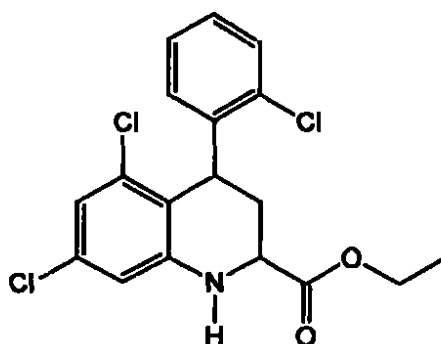
Verbindung 32 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)356

20

Beispiel 33



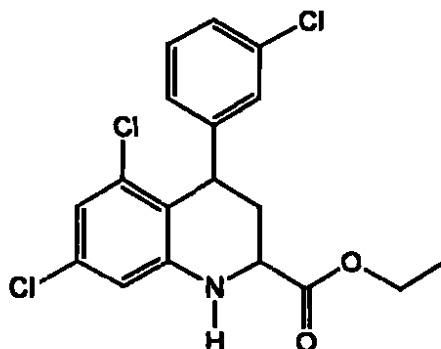
5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (33)

Verbindung **33** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : (M^+) 384

10 Beispiel 34



5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (34)

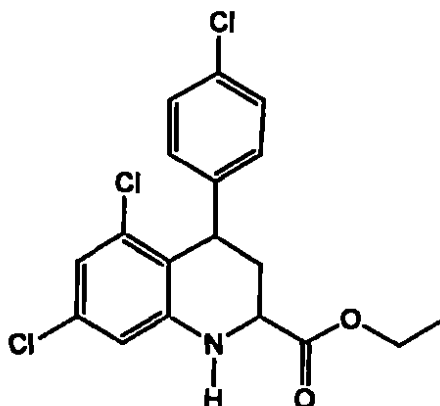
Verbindung **34** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 384

Beispiel 35

5



5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (35)

Verbindung **35** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

10

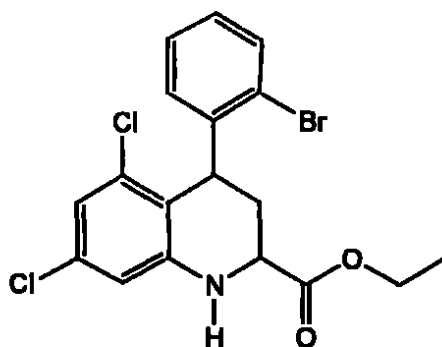
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 384



15

Beispiel 36



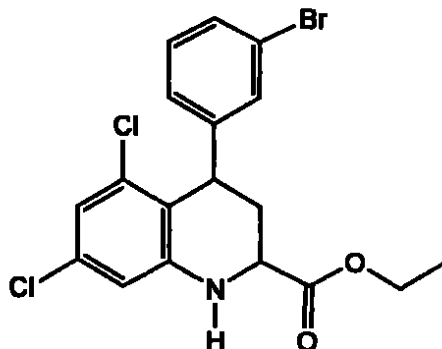
4-(2-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (36)

Verbindung **36** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : (M^+) 429

10 Beispiel 37



4-(3-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (37)

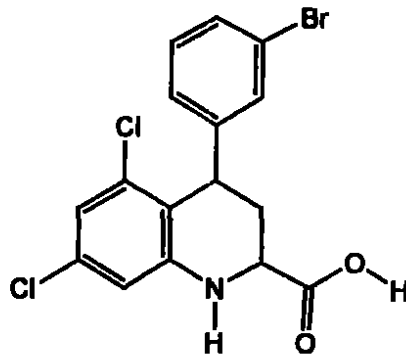
15 Verbindung **37** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

287
207

MS (EI) m/z: (M⁺)429

5 Beispiel 38

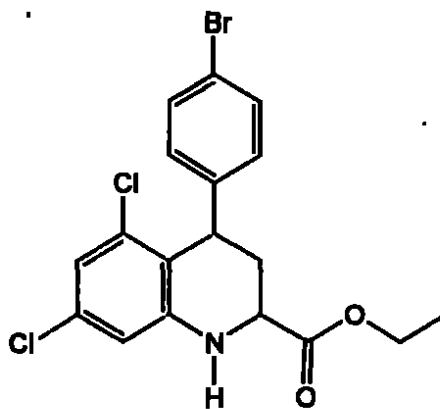


4-(3-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**38**)

- 10 Verbindung **38** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)401

Beispiel 39



4-(4-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (39)

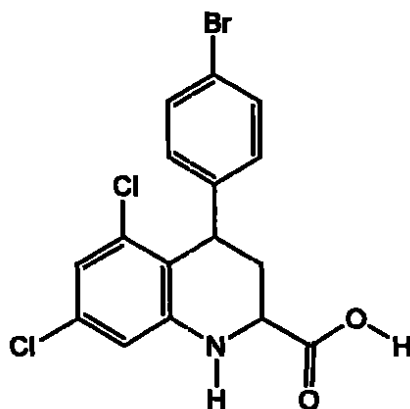
Verbindung **39** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)429

10

Beispiel 40



4-(4-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (40)

15

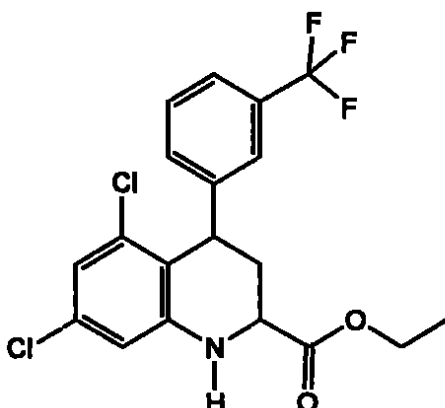
Verbindung **40** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende

Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)401

Beispiel 41



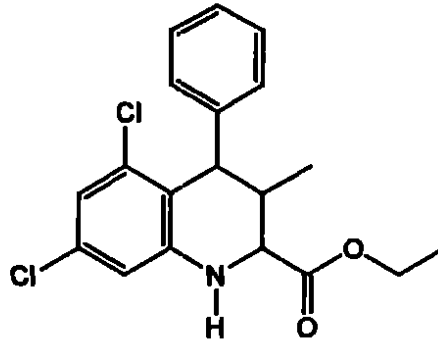
5,7-Dichlor-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (**41**)

Verbindung **41** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Trifluormethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)417

5 Beispiel 42



5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (42)

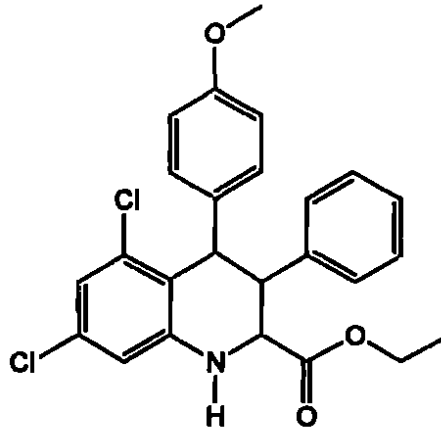
Verbindung 42 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin,
 10 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol β-Methylstyrol und 5.0
 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)363

15

Beispiel 43



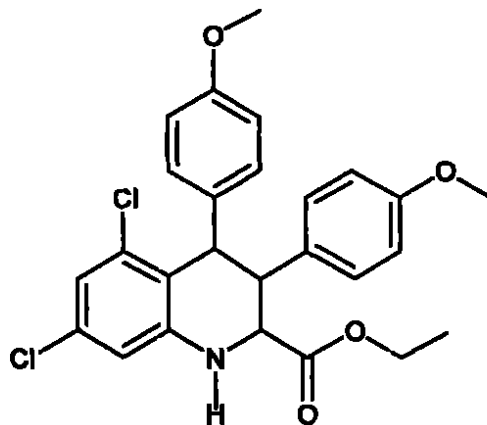
5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (43)

Verbindung **43** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol trans-4-Methoxystilben und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 455

10 Beispiel 44



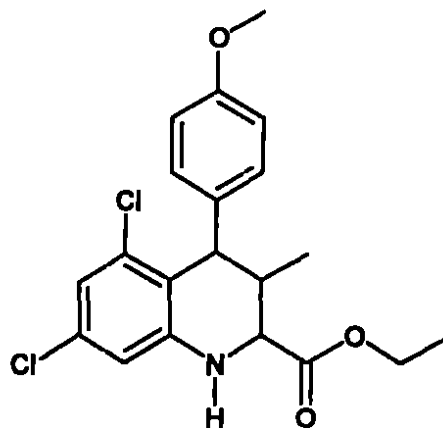
5,7-Dichlor-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (44)

Verbindung **44** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol trans-4,4'-Dimethoxystilben und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5

MS (EI) m/z: (M⁺)485

10 Beispiel 45

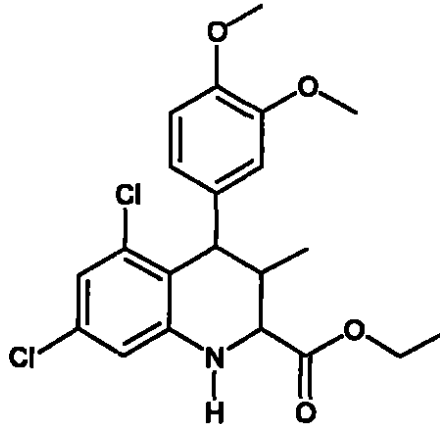


5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (45)

Verbindung **45** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Anethol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20 MS (EI) m/z: (M⁺)393

Beispiel 46



5,7-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (46)

5 Verbindung 46 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 1,2-Dimethoxy-4-prop-1-enylbenzol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

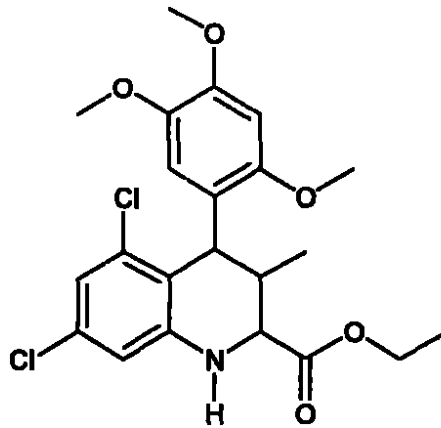
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10 MS (EI) m/z: (M⁺)423



Beispiel 47

15



5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (47)



5

Verbindung **47** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol β -Asaron und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

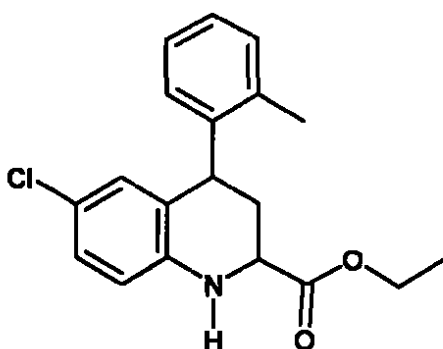
10

MS (EI) m/z : (M^+)453



15

Beispiel 48



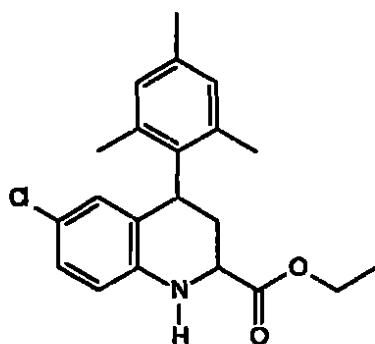
6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (48)

Verbindung **48** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : (M^+) 329

Beispiel 49



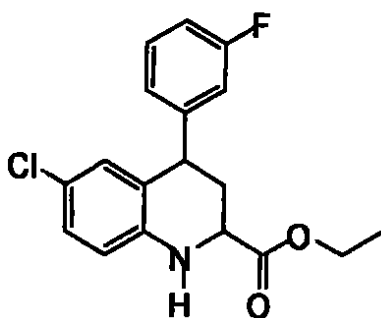
6-Chlor-4-(2,4,6-trimethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (49)

Verbindung **49** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,4,6-Trimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 357

Beispiel 50



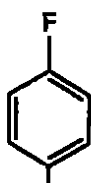
6-Chlor-4-(3-fluorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (**50**)

Verbindung **50** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 333

Beispiel 51



5

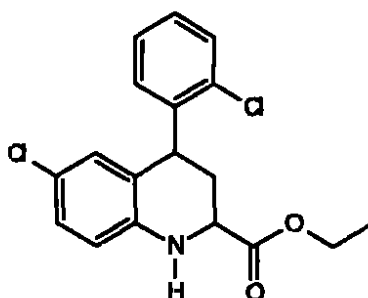
6-Chlor-4-(4-fluorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (51)

- 10 Verbindung **51** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

15 MS (EI) m/z: (M⁺)333

Beispiel 52

20



25

6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (52)

30

Verbindung **52** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

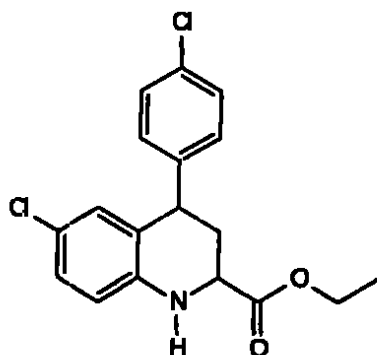
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)383

5

Beispiel 53

10



15

6-Chlor-4-(4-chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (53)

Verbindung 53 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

20

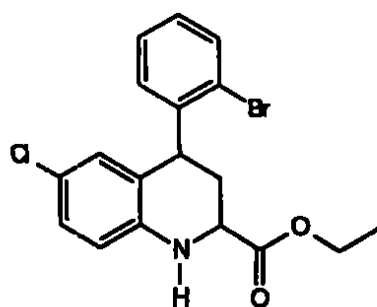
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)383

25

Beispiel 54

30



5

6-Chlor-4-(2-bromphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (54)

10

Verbindung **54** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

15

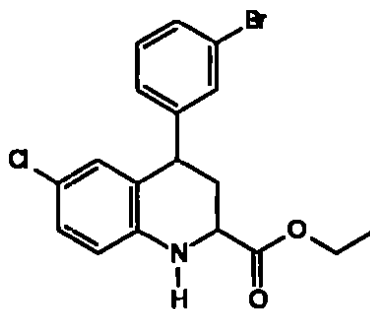
MS (EI) m/z: (M⁺)395

Beispiel 55

20



25

**6-Chlor-4-(3-bromphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (55)**

30

Verbindung **55** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

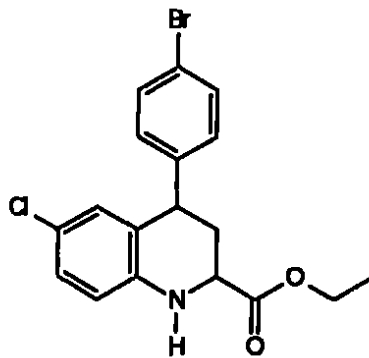
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5

MS (EI) m/z: (M⁺)395

Beispiel 56

10



15

6-Chlor-4-(4-bromphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (**56**)

20

Verbindung **56** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

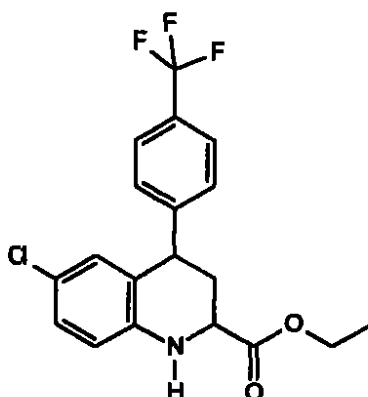
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

25

MS (EI) m/z: (M⁺)395

Beispiel 57

30



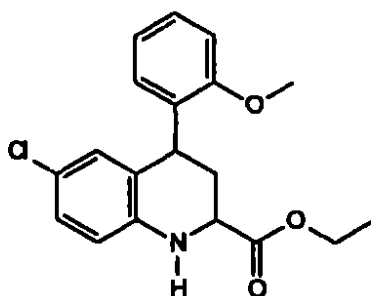
6-Chlor-4-(4-trifluormethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (57)

Verbindung 57 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Trifluormethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)383

Beispiel 58



6-Chlor-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (58)

Verbindung **58** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Methoxystyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

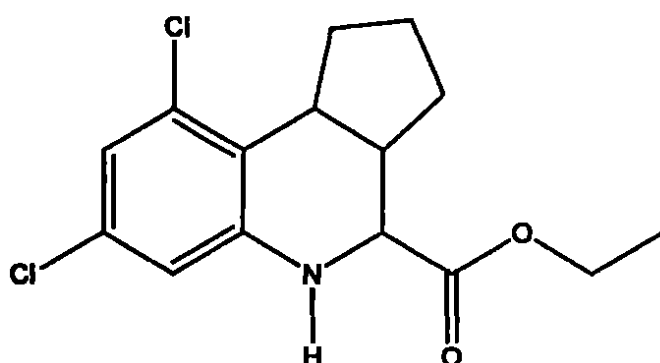
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5

MS (EI) m/z : (M^+) 345

Beispiel 59

10



15

7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure-
ethylester (**59**)



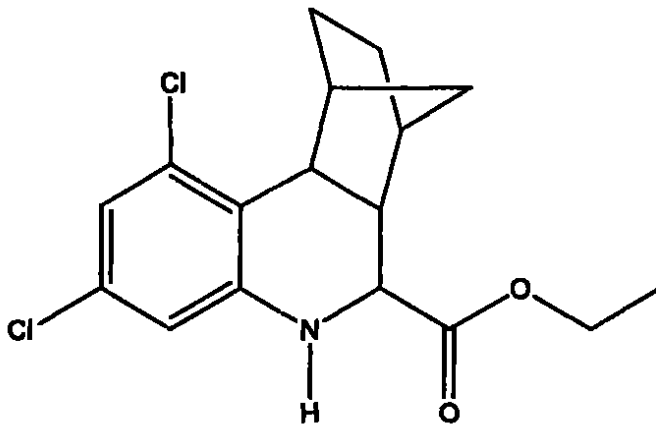
Verbindung **59** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Cyclopenten und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

20

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 313 (M^+).

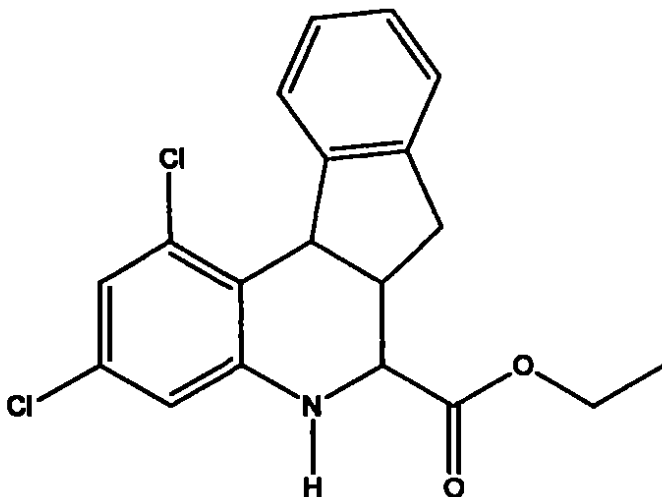
25

Beispiel 60

1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-carbonsäureethylester (**60**)

Verbindung **60** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Bicyclo[2.2.1]hept-2-en und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 339 (M^+).

Beispiel 61

304 310

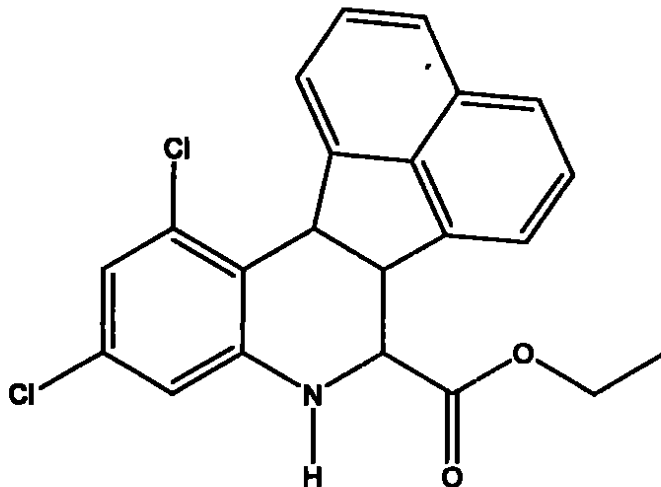
5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno-[2,1-c]chinolin-6-carbonsäureethylester (61)

Verbindung **61** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin,
 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Inden und 5.0 mmol
 Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 361 (M⁺).

10

**Beispiel 62**

15

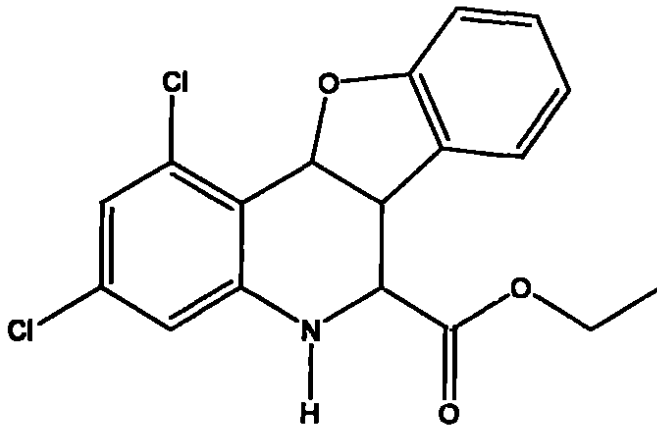
10,12-Dichloro-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenzofluoranthren-7-carbonsäureethylester (62)

Verbindung **62** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin,
 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Acenaphthen und 5.0
 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 397 (M⁺).

20

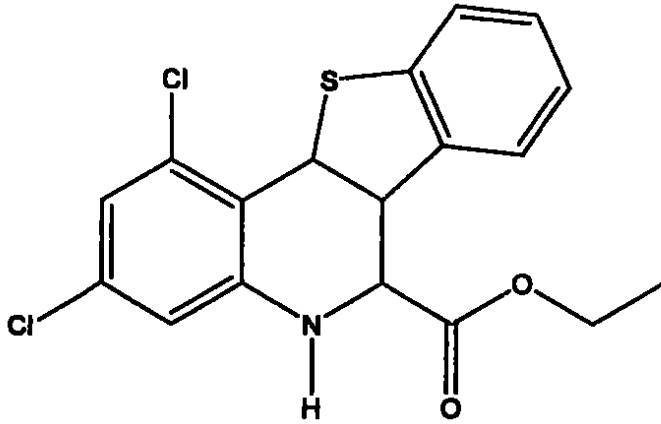
Beispiel 63

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethylester (**63**)

- 10 Verbindung **63** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Benzofuran und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 363 (M⁺).

Beispiel 64



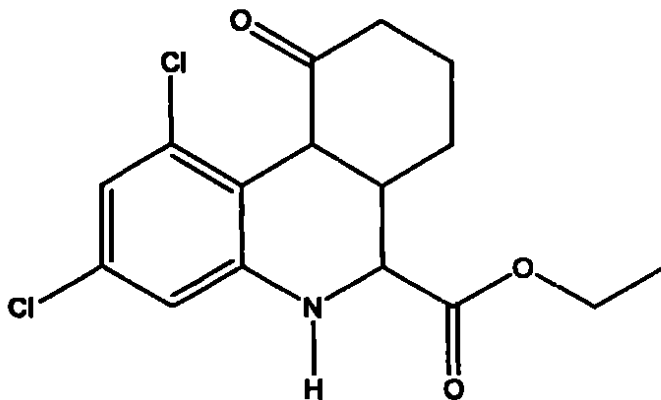
1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-
ester (**64**)

- 5 Verbindung **64** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Thianaphathen und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

- 10 MS (EI) m/z : 379 (M^+).

Beispiel 65



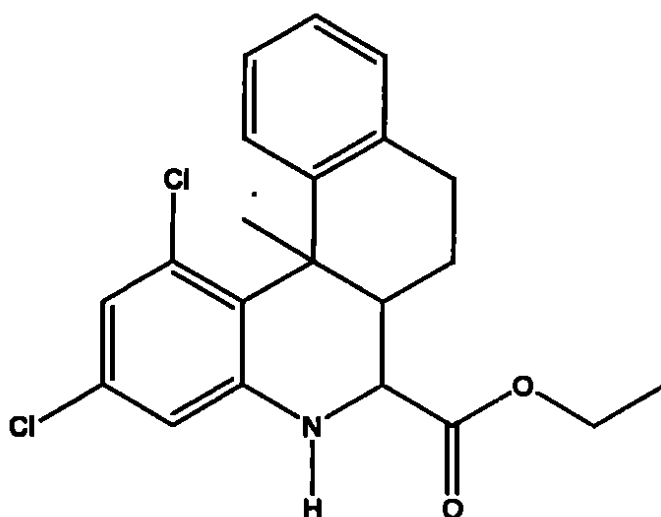
- 15 1,3-Dichlor-10-oxo-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-carbonsäureethyl-
ester (**65**)

Verbindung **65** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Cyclohexanon und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 341 (M^+).

10 Beispiel 66



15 1,3-Dichlor-12b-methyl-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäureethylester (**66**)

Verbindung **66** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Methyl-1,2-dihydronaphthalin und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

20

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 389 (M^+).

Beispiel 67**Rezeptorbindung (Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals)**

5

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde an Hirnmembran-homogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Ratten, Stamm Wistar) durchgeführt [B.M. Baron, B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S. Gross, C. Hawes and P. Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, S. 62, 1996].

10

15

20

25

Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Fa. Braun/Melsungen 10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membran-sediment mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert.

30

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugen-röhrchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und 4°C

zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Von diesem Membranhomogenat wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungstest eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (B.M. Baron et al. 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l Glycin bestimmt.

In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im β-Counter gemessen.

310. ~~310~~

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC_{50} (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in Tabelle 1 nach Umrechnung (nach der Cheng-Prussoff-Beziehung) als K_i -Wert (Mittelwert von 3 unabhängigen Versuchen) angegeben oder als prozentualer Anteil des zuvor gebundenen radioaktiven Liganden s.o., der bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$ der zu testenden erfindungsgemäßen Substanz aus seiner spezifischen Bindung verdrängt wird.

Tabelle 1

Beispiel	GlycinBindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	Ki ($\mu\text{mol/l}$)	Verdrängung (%, 10 $\mu\text{mol/l}$)
2	0.3	100
14	-	38
15	-	75
16	-	35
17	-	21
18	-	51
19	-	26
20	-	61
21	-	26
22	-	68
26	-	43
27	-	75
28	-	35
29	-	78
30	-	32
31	-	58
32	-	92
33	-	40
34	-	32
35	-	32
36	-	46
38	-	72
40	-	70
41	-	38
42	-	21
51	-	21
52	-	22
54	-	22
59		14
60		23
61		15
66		17

Beispiel 68**5 NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme an RNA-injizierten *Xenopus* Oocyten**

Die Untersuchung zur Bestimmung von Funktionsänderungen des NMDA-Rezeptorkanals durch die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I wurde an

312.910

Oozyten des Südafrikanischen Krallenfrosches, *Xenopus laevis*, durchgeführt. Hierzu wurden neuronale NMDA-Rezeptorkanäle nach Injektion von RNA aus Rattenhirn in Oozyten ausgebildet und durch Koapplikation von NMDA und Glycin ausgelöste Ionenströme gemessen.

5

Xenopus Oozyten der Stadien V und VI (Dumont, J.N., Journal of Morphology, Vol. 136, 1972) wurden mit Gesamt-RNA aus Hirngewebe adulter Ratten mikro-injiziert (100-130 ng/Zelle) und bis zu 10 Tage in Kulturmedium (Zusammensetzung in mmol/l: 88.0 NaCl, 1.0 KCl, 1.5 CaCl₂, 0.8 MgSO₄, 2.4 NaHCO₃, 5 HEPES, 100 IU/ml Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin, pH 7.4) bei 20 °C gehalten. Transmembranöse Ionenströme wurden mit Hilfe der konventionellen Zwei-Elektroden-Spannungsklemmtechnik bei einem Haltepotential von -70 mV registriert (P. Bloms-Funke P, M. Madeja, U. Mußhoff, E.-J. Speckmann, Neuroscience Letters, Vol. 205, S. 115, 1996). Zur Datenaufzeichnung und Steuerung der Versuchsanordnung wurden das OTC-Interface und die Software Cellworks verwendet (npi,FRG). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden einem nominal Mg²⁺-freien Medium (Zusammensetzung in mmol/l: 89.0 NaCl, 1.0 KCl, 1.8 CaCl₂, 2.4 NaHCO₃, 5 HEPES, pH 7.4) zugesetzt und mit Hilfe einer Konzentrationsklemme systemisch appliziert (npi, FRG). Um Substanzeffekte zu testen, die über die Glycin B-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals vermittelt sind, wurde die Glycin-Dosiswirkungskurve mit und ohne die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung aufgezeichnet. Dazu wurde NMDA in einer fixen Konzentration von 100 µmol/l mit Glycin in steigenden Konzentrationen (0-100 µmol/l) kumulativ koappliziert. Im Anschluß wurde das Experiment in gleicher Weise mit einer festen Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindung wiederholt. Zur Abschätzung der Selektivität für NMDA- versus AMPA-Rezeptorkanäle wurden die Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung (10 µmol/l) zusätzlich auf durch AMPA (100µmol/l) ausgelöste Ionenströme untersucht. Die Stromamplituden wurden auf die der Kontrollantwort auf Koapplikation von NMDA (100 µmol/l) mit Glycin (10 µmol/l) normiert. Die Analyse der Daten wurde mit der Software Igor-Pro (Version 3.1, WaveMetrics, USA) durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert ± Standardfehler (SEM) aus mindestens 3 Experimenten an verschiedenen Oozyten von mindestens zwei Fröschen angegeben. Die Signifikanz für ungepaarte

10

15

20

25

30

Meßgrößen wird mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test und für gepaarte Meßgrößen durch den Wilcoxon-Test ermittelt (Sysstat, SPSS Inc., USA). EC₅₀-Werte werden nach folgender Formel berechnet:

5 $Y = Y_{min} + (Y_{max} - Y_{min}) / (1 + (X/EC_{50})^p)$

(Y_{min} = minimaler Testwert, Y_{max} = maximaler Testwert, Y= relative Stromamplitude, X = Konzentration der Testsubstanz, p = Slope-Faktor). Bei Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve wurde anhand einer Schild-Regression der pA₂-Wert der erfindungsgemäßen Verbindung graphisch ermittelt. Konzentrationsverhältnisse wurden anhand der EC₅₀-Werte kalkuliert, die für jede Dosiswirkungskurve unabhängig errechnet wurden.

Für das Beispiel Nr. 2 wird die Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve in Abbildung 1 gezeigt (relative Amplitude: Stromamplitude, normiert auf die Antwort nach Gabe von NMDA/Glycin (100/10 µmol/l)). Ergebnisse ausgewählter erfindungsgemäßer Verbindungen bzgl. ihrer Wirkungen auf die Glycin-Dosiswirkungskurve sowie auf AMPA-induzierte Ionenströme wurden in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen auf durch NMDA/Glycin und durch AMPA ausgelöste Ionenströme an RNA-injizierten Oozyten.

Beisp. Nr.	NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme pA ₂ -Wert bzgl. der Glycin-Dosiswirkungskurve	AMPA-induzierte Ionenströme Hemmung bei 10µmol/l der erfindungsgemäßen Verbindungen
2	6.40	5.4 % (n=2)

Beispiel 69

Formalin-Test, Ratte

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden im Formalin-Test an männlichen Ratten (Sprague-Dawley, 150 - 170 g) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J.Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain, Vol. 52, S. 259, 1993).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (50 µl, 5 %ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in folgenden Verhaltensparametern darstellt: Heben und Halten der betroffenen Pfote (Score 1), Schütteln bzw. Zucken (Score 2), Lecken und Beißen (Score 3). Die aufgrund der Formalininjektion ausgelösten differierenden Verhaltensweisen wurden durch Beobachtung der Tiere in der späten Phase des Formalin-Tests kontinuierlich erfaßt und in einer Bewertung unterschiedlich gewichtet. Normalverhalten, bei dem das Tier alle vier Pfoten gleichmäßig belastet, wurde als Score 0 registriert. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min). Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen (Score 1 - 3) der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Das nozizeptive Verhalten wurde als

315
set

sogenannte Schmerz-Rate (Pain-Rate, PR) berechnet. Die verschiedenen Verhaltensparameter erhielten eine unterschiedliche Gewichtung (Faktor 0, 1, 2, 3). Die Kalkulation erfolgte in Teilintervallen von 3 min nach folgender Formel:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180,$$

wobei T_0 , T_1 , T_2 , und T_3 jeweils der Zeit in Sekunden entspricht, in der das Tier die Verhaltensweisen 0, 1, 2 oder 3 zeigte. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils $n = 10$ Tiere. Basierend auf den PR-Berechnungen wurde die Substanzwirkung als Änderung gegen Kontrolle in Prozent ermittelt. Die ED_{50} -Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse.

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception.

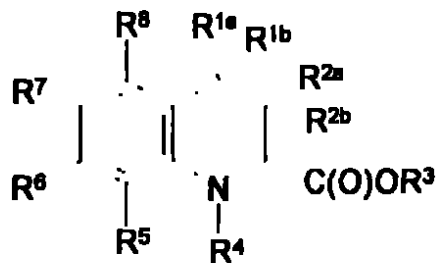
Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen im Formalin-Test Ratte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 3:

Verbindung	Applikationsart	Dosierung [mg/kg]	% Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception
1	i.p.	21.5	88.3
2	i.p.	21.5	64.5
4	i.v.	21.5	67.1
26	i.p.	21.5	82.6
33	i.p.	21.5	69.0
34	i.p.	21.5	53.1
35	i.p.	21.5	21.9

Patentansprüche

1. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



I

, einschließlich ihrer Diastereomere oder Enantiomere in Form der freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes,

worin

entweder

R^{1a} und R^{2b} ausgewählt aus

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{1b} und R^{2a} zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

$-(CH_2)_n-$ mit $n=3-10$,

$-CH=CH-CH_2-$,

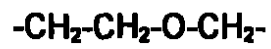
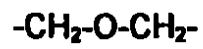
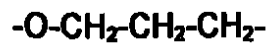
$-CH=CH-CH_2-CH_2-$

$-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

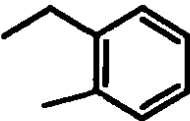
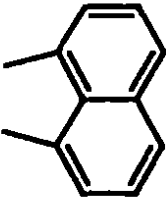
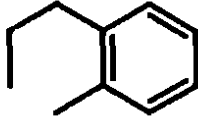
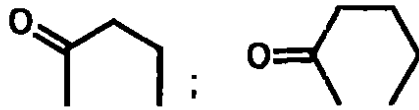
$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$

$-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$

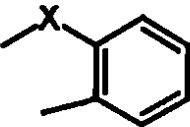
$-O-CH_2-CH_2-$



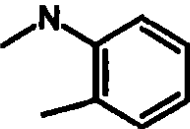
5



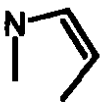
10



X = O, S.



oder substituierte Indole



oder substituierte Pyrrole

15

bilden,

 R^1 ausgewählt ist aus

5

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

R⁴ ausgewählt ist aus

R⁵ oder ZR⁵ mit Z = C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R⁵ ausgewählt aus

15

H; C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl oder C₂-C₁₂-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(S)R⁵, C(S)OR⁵ bzw. S(O₂)R⁵ mit R⁵ ausgewählt aus

25

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

30

insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

5 Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

R^6 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ bzw. $S(O_2)R^{14}$, wobei R^{14} ausgewählt ist aus

H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im

30

Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{S})\text{R}^{18}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ oder $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{15}\text{R}^{18}$, wobei R^{15} , R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H, O; $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

oder

20

R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist;

25

oder

R^5 und R^6 oder R^6 und R^7 gemeinsam

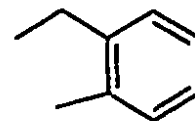
$=\text{CR}^{18}\text{-CH=CH-CH=}$ oder $=\text{CH-CR}^{18}=\text{CH-CH=}$ bilden,

mit R^{18} ausgewählt aus

30

H, F, Cl, Br, I, OH oder $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkenyl oder $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

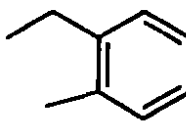


wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ oder bilden und R^3 (-)p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = \text{Cl}$ und R^5 , R^6 und $R^8 = \text{H}$ sind,

5

wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ bilden und R^3 CH_3 entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = \text{H}$, Cl oder OCH_3 und R^5 , R^6 und $R^8 = \text{H}$ sind,

wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ bilden und R^3 H entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = \text{OCH}_3$ oder $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ und R^5 , R^6 und $R^8 = \text{H}$, R^5 und $R^7 = \text{CH}_3$ und R^6 und $R^8 = \text{H}$ oder $R^5 = \text{OCH}_3$ und R^6 , R^7 und $R^8 = \text{H}$ sind,



wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen oder $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bilden und R^3 C_2H_5 entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = \text{H}$, Cl , CH_3 , OCH_3 oder NO_2 und R^5 , R^6 und $R^8 = \text{H}$ oder $R^5 = \text{NO}_2$ und R^6 , R^7 und $R^8 = \text{H}$ sind;

15

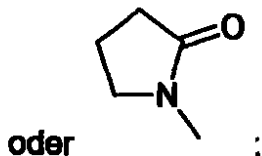
oder

R^{1a} und R^{1b} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H , $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

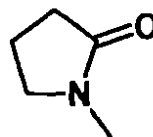


oder ;

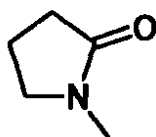
OR¹⁹, SR¹⁹, SO₂R¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

wobei R^{1a} und R^{1b} nicht gleichzeitig



sind und außer bei

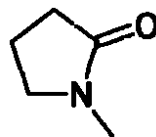


die Verknüpfung mit dem Tetrahydrochinolinring nicht über ein in einem Ring stehendes N-Atom erfolgt.

R^{2a} und R^{2b} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn R^{2a} und R^{2b} gleichzeitig Phenyl sind, R^{1a}

und R^{1b} Aryl, Heteroaryl, S-Phenyl oder



sein müssen, und

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} nicht gleichzeitig H,

R³ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert

323 A

oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

R^4 ausgewählt ist aus

R^5 oder ZR^5 mit $Z = C_1-C_6$ -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^6 ausgewählt aus

10

H; C_1-C_{12} -Alkyl, C_2-C_{12} -Alkenyl oder C_2-C_{12} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

20

$C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(S)R^6$, $C(S)OR^6$ bzw. $S(O_2)R^6$ mit R^6 ausgewählt aus

25

H; C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

30

324 330

SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

5 $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 H; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder

15 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ bzw. $S(O_2)R^{14}$, wobei R^{14} ausgewählt ist aus

30 H; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl

325

oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)NR^{15}NR^{16}R^{17}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$
 $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ oder $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ oder $S(O_2)NR^{15}R^{16}$,
 wobei R^{15} , R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

R^6 und R^6 oder R^6 und R^7 gemeinsam

$=CR^{18}-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ bilden,

mit R^{18} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

|

wenn R^4, R^6, R^7 und $R^8 = H$,

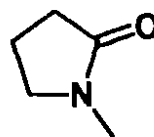
- nicht gleichzeitig $R^5 = F$ bzw. H , einer von R^{2a} oder $R^{2b} = CH_3$ und der andere H , und R^{1a}, R^{1b} und $R^3 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig einer von R^{1b} und $R^{1a} = CH_3$ und der andere H und R^{2a}, R^{2b}, R^3 und $R^5 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig einer von R^{1a} und $R^{1b} = CH_3$ und der andere H , $R^3 = CH_3$ und R^{2a}, R^{2b} und $R^5 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig einer von R^{2a} und $R^{2b} = CH_3$ und der andere $= H$, $R^3 = CH_3$, R^{1a} und $R^5 = H$ sind; oder
- nicht gleichzeitig einer von R^{1a} oder R^{1b} unsubstituiertes Phenyl und der andere $= H$, $R^3 = C_2H_5$ und R^{2a}, R^{2b} und $R^5 = H$ sind;

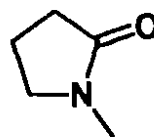
wenn R^4, R^5, R^6 und $R^8 = H$,

- nicht gleichzeitig einer von R^{1a} und $R^{1b} = S$ -Phenyl und der andere $= H$, R^{2a} und $R^{2b} = H$, $R^7 = Cl$ und $R^3 = CH_3$ sind; oder
- nicht gleichzeitig einer von R^{1a} und $R^{1b} = S$ -2-Pyridinyl und der andere $= H$, R^{2a} und $R^{2b} = CH_3$, $R^7 = OCH_3$ und $R^3 = -CH_3-CH=CH_2$ sind; oder

wenn R^{2a}, R^{2b}, R^4, R^5 und $R^7 = H$ und R^6 und $R^8 = Cl$,

- nicht gleichzeitig einer von R^{1b} und $R^{1a} = 4$ -Methyl-(3,-Methyl-1,2,4-Oxadiazol-5yl) oder 3-Methyl-1,2,4-Oxadiazol-5yl und der andere $= H$ und $R^3 = H$ sind;



- nicht gleichzeitig einer von R^{1b} und $R^{1a} =$  und der andere $= H$ und $R^3 = H, CH_3$ oder iso-Propyl, sind; oder
- nicht gleichzeitig einer von R^{1b} und $R^{1a} =$ Dioxalan und der andere $= H$ und $R^3 = -CH_2-CH_2-OH$ sind.

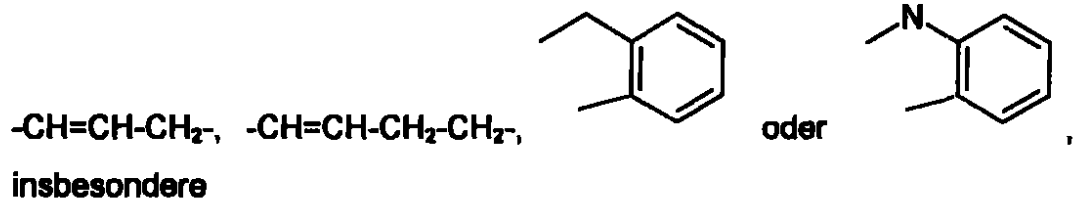
2. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₀- Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;
Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;
vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅.

- 5 3. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, daß R³ ausgewählt ist aus

10 H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅.

- 15 4. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1b} und R^{2a} zusammen



-CH=CH-CH₂-, bilden

20

und/oder R^{1a} und R^{2b} H entsprechen.

- 25 5. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1b} ausgewählt ist aus

Phenyl, Pyridinyl, insbesondere 2-Pyridinyl oder 4-Pyridinyl, Naphthyl oder Imidazol, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise 1-Imidazol, 2-Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert,

30 insbesondere Phenyl unsubstituiert, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 2,4,6-

5 Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl, 3-Methyl-phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methyl-phenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethyl-phenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 4-Acetoxy-phenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 10 4-Trifluormethyl-phenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Benzyloxyphenyl, vorzugsweise Phenyl unsubstituiert, 2-Chlorphenyl, 3- Chlorphenyl, 2- Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl oder 3- Bromphenyl;

15 und/oder R^{1a} , R^{2a} oder R^{2b} H entsprechen.

6. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß

20 R^5 , R^6 und R^8 H sowie R^7 Cl oder R^5 und R^7 H sowie R^6 und R^8 Cl bedeuten.

7. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um

25 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

30 8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,

6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5 2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-carbonsäure-ethylester,

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

10 5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,



6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

15 5,7-Dichlor-4-imidazol-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20

1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäure-ethylester,



25 1,3-Dichlor-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-indol[3,2-c]chinolin-6-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30

5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester,

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

10

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

15

5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

4-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

20

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

25

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

30

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

10



5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

15

5,7-Dichlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20



5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25

5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

30

5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

5

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-3,4-bis(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbon-säureethylester,

10

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,



5,7-Dichlor-4-(3,4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbon-säureethylester,

15

5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbon-säureethylester,

6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20

6-Chlor-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,



6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25

6-Chlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30

6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5 6-Chlor-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

6-Chlor-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

10

7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]chinolin-4-carbonsäure-
ethylester,

15

1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-
carbon-säureethylester,
5,6a,7,11b-tetrahydro-6*H*-indeno-[2,1-*c*]chinolin-6-carbonsäureethylester,

10,12-Dichlor-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenz[*j*]fluoranthren-7-
carbonsäureethyl-ester,

20

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[*a*]fluoren-6-
carbonsäureethyl-ester,

25

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[*a*]fluoren-6-
carbonsäureethyl-ester,

1,3-Dichlor-10-oxo-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-
carbonsäureethyl-ester oder

30

1,3-Dichlor-12b-methyl-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[*k*]phenanthridin-6-
carbon-säureethylester.

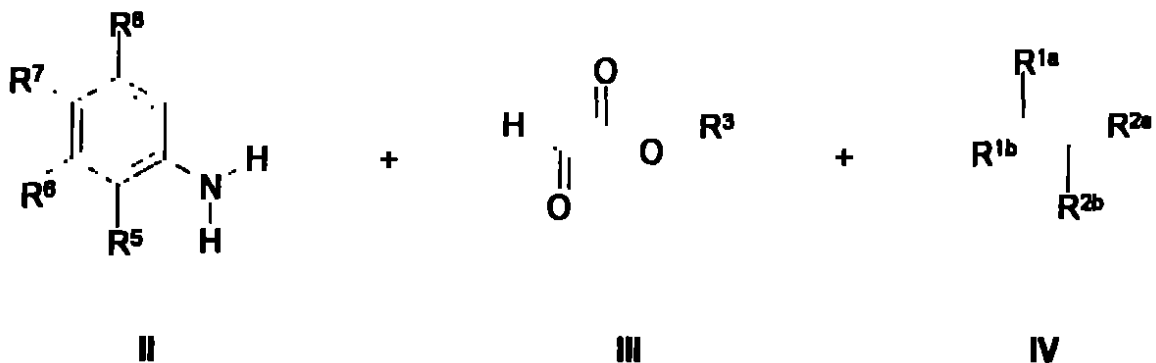
handelt.

8. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 in Form ihrer Hydrochlorid-Salze.

5

9. Verfahren zur Herstellung substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1 mit $R^4 = H$, dadurch gekennzeichnet, daß Aniline gemäß Formel II, in denen R^5 , R^6 , R^7 und R^8 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben

10



15

mit Glyoxalsäureester gemäß Formel III und Olefinen gemäß IV, in denen R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} und R^{2b} eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden.

20

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 Stunden, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C , vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.

25

11. Verfahren zur Herstellung substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1 mit $R^4 \neq H$, dadurch gekennzeichnet, daß nach Ablauf der Reaktion nach Anspruch 8 das Reaktionsprodukt mit $R^3 = H$ in einer Folgereaktion in bekannter Weise umgesetzt wird, so daß der Wasserstoff für R^4 entsprechend der übrigen Bedeutungen von R^4 in Anspruch 1 substituiert wird.

30



12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß in einem in den Verfahren eingesetzten Ausgangsprodukt mindestens eine OH-Gruppe durch eine OSi(Ph)_2 tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH_2 -Gruppe durch eine NO_2 -Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle - OSi(Ph)_2 tert-Butyl-Gruppe/n mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamid, bevorzugt Natriumamid, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO_2 -Gruppe/n - vorzugsweise alle - zu NH_2 reduziert wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 12 dadurch gekennzeichnet, daß vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH_3 - und/oder C(S)OCH_3 -Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C verseift wird.
14. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivat gemäß Anspruch 1, einschließlich seiner Diastereomere oder Enantiomere in Form seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes.
15. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 enthaltend als Wirkstoff mindestens ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivat gemäß Formel I, worin
- R^5 , R^6 und R^8 H sowie R^7 Cl oder
 R^5 und R^7 H sowie R^6 und R^8 Cl bedeuten.
16. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

5

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

10

6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-carbonsäureethylester,

15

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20

6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-imidazol-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25

5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäureethylester,

30

1,3-Dichlor-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-indol[3,2-c]chinolin-6-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5

5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester,

10

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,



5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

15

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

20

5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,



5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

25

4-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

30

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5 5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

10 5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

15 5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25 5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30 5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5

5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

10

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-3,4-bis(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

15

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-4-(3,4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20

5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25

6-Chlor-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30

6-Chlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5

6-Chlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

10

6-Chlor-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-
ethylester,

6-Chlor-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,

15

7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]chinolin-4-carbonsäure-
ethylester,

1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-
carbon-säureethylester,

20

5,6a,7,11b-tetrahydro-6*H*-indeno-[2,1-*c*]chinolin-6-carbonsäureethylester,

10,12-Dichlor-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenz[*j*]fluoranthren-7-
carbonsäureethyl-ester,

25

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[*a*]fluoren-6-
carbonsäureethyl-ester,

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[*a*]fluoren-6-
carbonsäureethyl-ester,

30

1,3-Dichlor-10-oxo-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-
carbonsäureethyl-ester oder

1,3-Dichlor-12b-methyl-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbon-säureethylester.

5 als freie Base oder in Form eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

10 17. Verwendung mindestens eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Anspruch 1, einschließlich seiner Diastereomere oder Enantiomere in Form seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne.

15 18. Verwendung mindestens eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Anspruch 1, einschließlich seiner Diastereomere oder Enantiomere in Form seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

20 19. Verwendung mindestens eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Anspruch 1, einschließlich seiner Diastereomere oder Enantiomere in Form seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugerscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

342
2/20

20. Verwendung mindestens eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Anspruch 1, einschließlich seiner Diastereomere oder Enantiomere in Form seiner freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur
5 Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

344 ~~570~~

Abbildung 1)

