



01 8184

PETITORIO

Archivado en: 2.2.01
Admisión: 2001/01/03 15:27:03 Folios: 178
Fecha (C): 2001-02-03 15:27:03
Trámite: 002 (SISTEMAS) 1 (HISTORIA) 411 (SISTEMAS)
Especificación: 2001 (SISTEMAS) 2 (SISTEMAS)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE.
2000-3

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: GRÜNENTHAL GmbH, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania Dirección: Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen, República Federal de Alemania Teléfono: 0598 2 402 4002 Fax: 0598 2402 2782 E-mail: muchell@edinet.com.uy		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 # 5-83 Teléfono: 3284270 Fax: 2 128426 E-mail: jllor@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>17 159 681 TP 10 784</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: VER ANEXO Teléfono: 0598 24024002 Fax: 0598 24022782 E-mail: muchell@edinet.com.uy Domicilio:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
5 TÍTULO (84) - DERIVADOS DE ACIDO 1, 2, 3, 4- TETRAHIDROQUINOLIN-3-CARBOXILICO SUSTITUIDOS. PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION, SU USO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS Y MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS.			
6 Clasificación Internacional (81) <u>A 61 K 31/47, 31/192</u>			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐ D. 488	(33) País de Origen DE _____	(32) Fecha <u>07-02-00</u>	(31) Número de Solicitud <u>100 05 302.5</u>
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐			
9 Comprobante de pago Nos. <u>5,815 y 5,821</u> Fecha <u>Febrero 5/01</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Representación legal si fuere el caso 18.684
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C: 17.159.681

T.P. 10.784

ANEXO

- (1) Dr. Matthias Gerlach
Pfarrgasse 1 D-63636 Brachttal, Alemania
- (2) Dr. Michael Przewosny
Suermondtplatz 3 D-52062 Aachen, Alemania
- (3) Dr. Werner Englberger
Sonnenweg 1 D-52223 Stolberg, Alemania
- (4) Dr. Elke Reissmüller
Astastrasse 36 D-33617 Bielefeld, Alemania
- (5) Dr. Petra Bloms-Funke
Scherberger Strasse 5 D-52146 Würselen, Alemania
- (6) Dr. Corinna Maul
Oppenhoffallee 83-85 D-52066 Aachen, Alemania
- (7) Utz-Peter Jagusch
Bismarckstrasse 161 D-52066 Aachen, Alemania

DOMICILIO

- (1) Brachttal, Alemania
- (2) Aachen, Alemania
- (3) Stolberg, Alemania
- (4) Bielefeld, Alemania
- (5) Würselen, Alemania
- (6) Aachen, Alemania
- (7) Aachen, Alemania



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación : 01020104 00000000 Folio(s) 178
 Fecha (K3): 2001-02-05 10:54:137
 Trámite : 632 PATENTES D 1 REGISTRO 411 FASENTE
 Dependencia: 2327 DIVISIC. DE ALEAS MERCILES

NIT : 800170097 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 5,815
 FECHA : FEBRERO 5 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VAL. PAGO
LECTERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	276232	05/02/2001	5,300,120.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REGISTRADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

CON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA Y CLEROS
Folios: 13
Radicacion: SICCSIA
Fecha (C.O.): 2001-02-05 15:54:37
Credito: 1 332 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Departamento: 2823 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

NIT : 090176000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 5,021
FECHA : FEBRERO 5 DE 2001

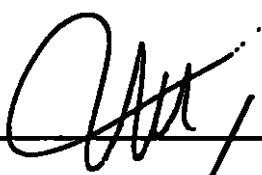
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
LOPEZ Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2765232	05/02/2001	5,398,150.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	32 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

CON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

ANEXO

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

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

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

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

~~5~~
6

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos puedan intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

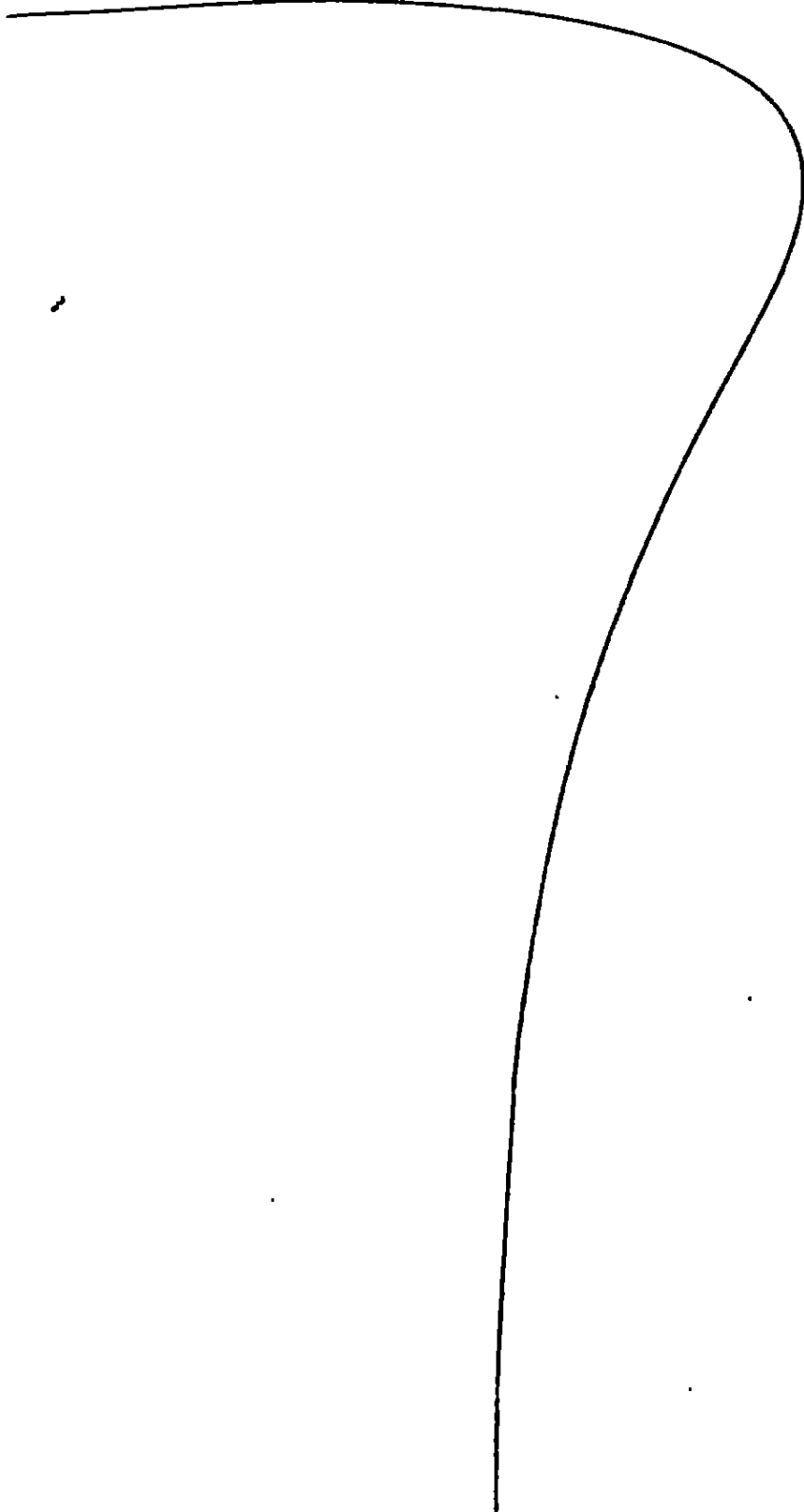
Atentamente,


JOSE ANTONIO LLORED A
T.P. No. 10.784
CODIGO 231

6
7

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos, así como a procedimientos para su preparación, su uso para la preparación de medicamentos y medicamentos que contienen estos compuestos.





La presente invención se refiere a derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos, así como a procedimientos para su preparación, su uso para la preparación de medicamentos y medicamentos que contienen estos compuestos.

El tratamiento de estados algésicos crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una demanda universal de terapias de alta eficacia para el tratamiento focalizado y adecuado para los pacientes de estados algésicos crónicos y no crónicos entendiendo bajo esto un tratamiento del dolor exitoso y satisfactorio para el paciente. Esta queda demostrado por la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación básica de la nocicepción.

Los opioides clásicos como por ejemplo la morfina tienen buena eficacia en la terapia de dolores intensos hasta muy intensos. Sin embargo su uso queda limitado por los efectos secundarios conocidos como por ejemplo depresión respiratoria, vómitos, sedación, constipación, adicción, dependencia y desarrollo de tolerancia. Además tienen menor eficacia en dolores neuropáticos o incidentales, que sufren particularmente pacientes afectados por tumores.

Los opioides desarrollan su efecto analgésico por la ligadura a receptores localizados en membranas, que

8
9

pertenecen a la familia de los así denominados receptores acoplados a proteína G. La caracterización bioquímica y farmacológica de subtipos de estos receptores ha despertado ahora la esperanza que opioides de subtipos específicos dispongan de un perfil de eficacia/efectos secundarios distinto que, por ejemplo, la morfina. Otras investigaciones farmacológicas han demostrado la plausibilidad de la existencia de varios subtipos de estos receptores de opioides (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 y δ_2).

Además existen otros receptores y canales iónicos que participan esencialmente en el sistema de la formación y transmisión del dolor. Es particularmente importante en tal aspecto el canal iónico NMDA, a través del cual se desarrolla una parte esencial de la comunicación de las sinapsis. A través de este canal se controla el intercambio de iones calcio entre la célula neuronal y su entorno.

Los conocimientos de la importancia fisiológica de las sustancias selectivas en canal iónico han sido obtenidos por el desarrollo de la técnica "patch-clamp". De este modo puede demostrarse inequívocamente el efecto de antagonistas de NMDA sobre la influencia de iones calcio en el interior de la célula. Se ha comprobado así que estas sustancias disponen de un potencial antinociceptivo propio (por ejemplo cetamina). Es importante que su mecanismo de acción es totalmente distinto que, por ejemplo, para los opiatos, porque debido al

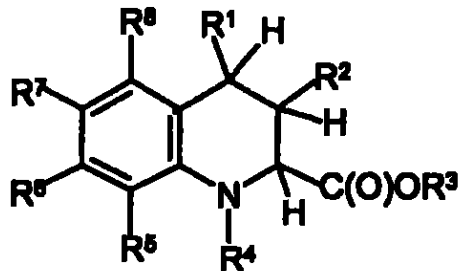
antagonista de NMDA se interviene directamente en la administración fundamental del calcio de las células durante la transmisión del dolor. Por lo tanto se presenta por primera vez la posibilidad de realizar exitosamente el tratamiento de formas neuropáticas del dolor.

Ya se han descrito diversos antagonistas de NMDA, tratándose en estos casos de derivados de tetrahydroquinolina, en los artículos J. Med. Chem. (1992) 35, 1954-1968, J. Med. Chem. (1992) 35, 1942-1953 y Med. Chem. Res. (1991) 1; 64-73 y en las solicitudes de patente EP 386 839, WO 97/12879 A1, WO 98/07704 A1 y WO 98/42673 A1. Particularmente en las solicitudes de patente se dan una pluralidad de indicaciones posibles, entre otras también la terapia analgésica. Sin embargo, la acción y utilidad de estas sustancias aun queda abierta, de modo que también aquí existe la demanda de otras sustancias.

Una finalidad de la invención consistía en proponer sustancias de efecto analgésico, particularmente antagonistas NMDA, adecuadas para la terapia analgésica, particularmente también para la terapia de dolores crónicos y neuropáticos. Además estas sustancias deben presentar mínimos efectos secundarios, como por ejemplo náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria o constipación.

En consecuencia el objeto de la invención son derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos

de la formula general I, en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables,



I

en la cual los radicales R^1 y R^2 en conjunto, no sustituidos o mono o polisustituidos, representan

$-(CH_2)_n-$, siendo $n = 3$ a 10 ,

$-CH=CH-CH_2-$

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

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

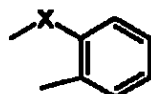
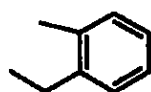
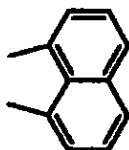
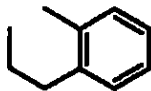
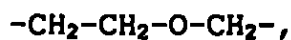
$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$,

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

$-O-CH_2-CH_2-$,

$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-O-CH_2-$,



X=O, S.

R³ está elegido del grupo que comprende

H; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₁-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 N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido o,

R⁴ esta elegido del grupo que comprende

R^{4a} o ZR^{4a}, siendo Z uno de los radicales C₁-C₆-alquilo,

C₂-C₆-alquenilo o C₂-C₆-alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, estando elegido R^{4a} entre los radicales

H; C₁-C₁₂-alquilo, C₂-C₁₂-alquenilo o C₁-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 N, S u O, 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, estando elegido R⁹ entre

H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₁-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 heterociclo correspondiente en donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, 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;

SR^{10} , estando elegido R^{10} entre arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido,

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $C(S)NR^{11}NR^{12}$ o $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, estando elegidos R^{11} , R^{12} y R^{13} independientemente entre si entre los radicales

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, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están elegidos independientemente entre si del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido,

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} , $S(O)R^{14}$, o $S(O_2)R^{14}$, estando elegido R^{14} del grupo que comprende

H, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C_3-C_8 -cicloalquilo, saturados o

44
15

insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{S})\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, o $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$. o $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, estando elegidos R^{15} , R^{16} y R^{17} independientemente entre si entre los radicales

H, O; $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; o

R^{15} y R^{16} o R^{16} y R^{17} en conjunto representan un radical $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, o

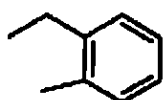
R^5 y R^6 , R^6 y R^7 o R^7 y R^8 en conjunto representan $=\text{CR}^{18}\text{-CH=CH-CH=}$ o $=\text{CH-CR}^{18}=\text{CH-CH=}$, estando elegido R^{18}

entre

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

con la condición que

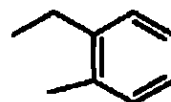
cuando R¹ y R² en conjunto representan -CH=CH-CH₂- o

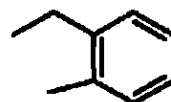


, y R³ representa (-)p-mentan-3-ol, particularmente mentol o borneol, no son simultáneamente R⁷ = Cl, y R⁵, R⁶ y R⁸ = H,

cuando R¹ y R² en conjunto representan -CH=CH-CH₂- y R³ representa CH₃, no son simultáneamente R⁷ = H, Cl u OCH₃ y R⁵, R⁶ y R⁸ = H,

cuando R^{1b} y R^{2a} en conjunto representan -CH=CH-CH₂ y R³ representa H, no son simultáneamente R⁷ = OCH₃ o C(O)NH₂, y R⁵, R⁶ y R⁸ = H, R⁵ y R⁷ = CH₃ y R⁶ y R⁸ = H o R⁵ = OCH₃ y R⁵, R⁶ y R⁸ = H,



cuando R^{1b} y R^{2a} en conjunto representan  u -O-CH₂-CH₂ y R³ representa C₂H₅, no son simultáneamente R⁷ = H, Cl, CH₃, OCH₃ o NO₂, y R⁵, R⁶ y R⁸ = H, o R⁵ = NO₂ y R⁶, R⁷ y R⁸ = H,

o

R^1 esta elegido del grupo que comprende

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

OR^{19} , SR^{19} , o SO_2R^{19} , estando elegido R^{19} del grupo que comprende

C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -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 que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos;

R^2 esta elegido del grupo que comprende

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^1 arilo, O-arilo o S-arilo cuando R^2 representa fenilo,

R^3 esta elegido del grupo que comprende

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

R⁴ esta elegido del grupo que comprende

R^{4a} o ZR^{4a}, siendo Z uno de los radicales C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo o C₂-C₆-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, estando elegido R^{4a} entre los radicales

H; C₁-C₁₂-alquilo, C₂-C₁₂-alquenilo o C₁-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 donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, 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, estando elegido R⁹ entre

H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₁-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 heterociclo correspondiente en donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, 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, estando elegido R¹⁰ 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 si entre los radicales

H, C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alqueno o C₂-C₁₈-alquino, 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 que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

19
20

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 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 que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶, o C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ o S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, estando elegidos R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ independientemente entre si entre los radicales

H, O; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₂-C₁₈-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 que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;o

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

R^5 y R^6 , R^6 y R^7 o R^7 y R^8 en conjunto representan $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^{18}=CH-CH=$, estando elegido R^{18} 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 $R^8 = H$

- no son simultáneamente $R^1 = CH_3$, $R^3 = H$ o CH_3 y R^2 y $R^5 = H$;
- no son simultáneamente $R^1 =$ fenilo no sustituido, $R^3 = C_2H_5$ y R^2 y $R^5 = H$;

~~21~~
22

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

- no son simultáneamente $R^1 = S\text{-fenilo}$, $R^2 = H$, $R^7 = Cl$ y $R^3 = CH_3$

- no son simultáneamente $R^1 = S\text{-2-piridinilo}$, $R^2 = CH_3$, $R^7 = OCH_3$ y $R^3 = \text{---CH}_3\text{-CH=CH}_2$ o

cuando R^2 , R^4 , R^5 y $R^7 = H$ y R^6 y $R^8 = Cl$,

- no son simultáneamente $R^1 = \text{dioxolano}$ y $R^3 = \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$.

Los derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-carboxílico de la invención son antagonistas de NMDA que atacan selectivamente en el punto de ligadura de glicina y también presentan un pronunciado efecto analgésico.

En lo que respecta a alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y cicloalquilo o "el correspondiente heterociclo", se entiende en el alcance de la presente invención bajo sustituidos la sustitución de un átomo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH, entendiéndose bajo radicales polisustituidos aquellos que están varias veces sustituidos, tanto en átomos distintos como también en el mismo átomo, como en el caso de CF_3 o en puntos distintos como en el caso de $\text{-CH(OH)-CH=CH-CHCl}_2$.

Además, -C(O)- significa



22
23

lo que también vale para $-(C(S))-$ o $-S(O)-$ o $-S(O_2)-$.

La definición " C_1-C_8 -alquilo" o " C_1-C_{10} -alquilo" significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos de 1 hasta 8 ó 10 átomos de carbono. Como ejemplos pueden citarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butano, butilo secundario, butilo terciario, n-pentano, neopentilo, n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano o n-decano.

La definición " C_1-C_{18} -alquilo" significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos de 1 a 18 átomos de carbono. Como ejemplo pueden citarse, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butano, butilo secundario, butilo terciario, n-pentano, neo-pentilo, n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano, n-decano, n-undecano, n-dodecano, n-tridecano, n-tetradecano, n-pentadecano, n-hexadecano, n-heptadecano o n-octadecano, no sustituidos o mono o polisustituidos.

La definición " C_2-C_{10} -alquenilo" o " C_2-C_{10} -alquinilo" o " C_2-C_{18} -alquenilo" o " C_2-C_{18} -alquinilo" significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos de 2 hasta 8 o 2 hasta 18 átomos de carbono. Como ejemplos pueden citarse metenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo sustituidos o mono o polisustituidos o metinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo no sustituidos o mono o polisustituidos.

La expresión C₃-C₇-cicloalquilo significa en el alcance de la presente invención hidrocarburos cíclicos de 3 a 7 átomos de carbono. Como ejemplos pueden citarse ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, saturados o insaturados, no sustituidos, mono o polisustituidos. En el alcance de la presente invención se entiende bajo un "heterociclo correspondiente" un C₃-C₇-cicloalquilo, en donde al menos un átomo de carbono en el ciclo ha sido sustituido por S, O o N. Como ejemplos pueden citarse pirrolidina, pirano, tiolano, piperidina o tetrahidrofurano.

La expresión "arilo" significa en el alcance de la presente invención fenilos o naftilos o antracenilos. Los radicales arilo también pueden estar condensados con otros ciclos.

La expresión "heteroarilo" significa en el alcance de la presente invención compuestos aromaticos, eventualmente con sistemas cíclicos condensados, que contienen al menos un heteroátomo elegido del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y/o azufre. En este grupo pueden citarse como ejemplos furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, ftalazina o quinazolina.

La expresión "alquilarilo" o "alquilheteroarilo" significa en el alcance de la presente invención radicales arilo o heteroarilo sustituidos al menos con C₁-C₆-alquilenos,

teniendo las expresiones arilo, heteroarilo y alquilo el significado arriba indicado, en donde la ligadura se realiza a través del radical alquilo.

En lo que respecta a "arilo", "alquilarilo", "heteroarilo" o "alquilheteroarilo", se entiende en el alcance de la presente invención bajo mono o polisustituidos la sustitución en el sistema cíclico en el mismo átomo o en átomos distintos con F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃; =O o =S; C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₂-C₈-alquenilo, C₂-C₈-alquinilo; fenilo o bencilo o dioxolilo, mono o polisustituidos o no sustituidos.

Bajo la definición de sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable se entiende en el sentido de la presente invención sales de la correspondiente sustancia activa con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerables, particularmente al usarlos en seres humanos y/o mamíferos. Se prefiere particularmente el clorhidrato.

Un objeto particularmente preferido de la invención son derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico de la formula general I en que R⁴ esta elegido del grupo que comprende

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

C(O)R⁹, estando elegido R⁹ entre

H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₁-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, 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.

Se prefieren particularmente derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolincarboxílico sustituidos de la presente invención según la formula general I en que R⁴ esta elegido entre

H; C₁-C₁₀-alquilo no sustituido o mono o polisustituido; fenilo no sustituido o mono o polisustituido; preferiblemente H, CH₃ o C₂H₅, particularmente H.

Un objeto preferido de la invención son derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico de la fórmula I en que R³ esta elegido entre

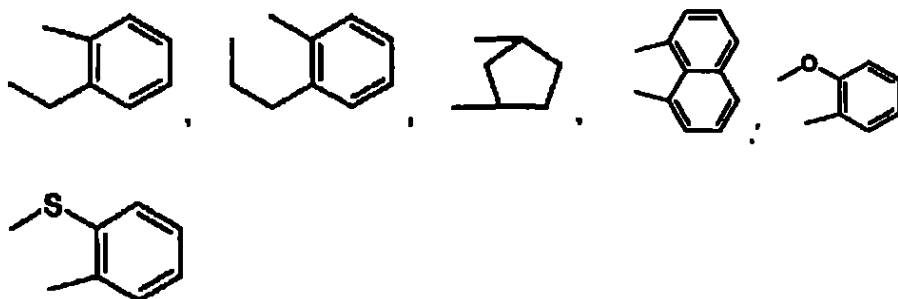
H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₁-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo

correspondiente en donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N u O, alquilarilo no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido.

Son particularmente preferidos los derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico de la invención según la fórmula I en que R^3 esta elegido entre

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

Particular preferencia tienen los derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico de la invención según la fórmula I en que R^1 y R^2 en conjunto representan $-O-CH_2-CH_2-$, $(-CH_2-)_n$ con $n=3-6$, preferiblemente 3 o 6,



preferiblemente $-CH=CH-CH_2-$ o $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, particularmente $-CH=CH-CH_2-$.

Otro objeto preferido de la invención son derivados de

27
28

ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico según la fórmula I en que R^1 esta elegido del grupo que comprende

fenilo, naftilo o antracenilo, no sustituido o mono o polisustituido; OR^{19} o SR^{19} estando seleccionado R^{19} entre C_1-C_6 -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; arilo no sustituido o mono o polisustituido;

preferiblemente fenilo, naftilo o antracenilo, no sustituido o mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre:

F, Cl, Br, I, metoxi, etoxi, propoxi, metilo, etilo, propilo (n-propilo, i-propilo), butilo (n-butilo, i-butilo, t-butilo), carboxi, nitro, benciloxi, fenilo, hidroxilo, fenoxi, trifluormetilo, dioxolilo o SCH_3

u OR^{19} o SR^{19} estando elegido R^{19} entre C_1-C_4 -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; arilo no sustituido o mono o polisustituido;

particularmente fenilo, naftilo o antracenilo, no sustituidos, O-hidroxietilo, etoxinaftilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 4-propoxifenilo, 2,3,4-trimetilfenilo,

2,4,5-trimetoxifenilo, SCH₃, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2,6-diclorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-nitrofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-benciloxi-3-metoxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 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-clorometilfenilo, 4-terbutilfenilo, 3,5-bis(trifluorometil)-fenilo, 4-acetoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluormetilfenilo, 3-metoxifenilo, 2 o 3 o 4-benciloxifenilo, S-fenilo o 6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

Otro objeto preferido de la invención son derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico según la fórmula I en que R² esta elegido del grupo que comprende

H; C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo, , no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, fenilo no sustituido; 4-metoxifenilo o CH₃, particularmente H.

Otro objeto preferido de la invención son derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico según la fórmula I en que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están elegidos independientemente entre sí del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido,

OR^{14} , C(O)R^{14} , C(O)OR^{14} , o SR^{14} , estando elegido R^{14} del grupo que comprende

H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)R}^{16}$, estando elegidos R^{15} y R^{16} independientemente entre sí entre los radicales

H, O; $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos.

Se prefieren particularmente derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico según la fórmula I

en que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están elegidos independientemente entre si del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, OR^{14} , C(O)R^{14} , C(O)OR^{14} o SR^{14} , estando elegido R^{14} del grupo que comprende

H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo, no sustituido o mono o polisustituido;

preferiblemente en que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están elegidos independientemente entre si del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, OR^{14} o SR^{14} , estando elegido R^{14} del grupo que comprende

$\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo, no sustituido o mono o polisustituido;

particularmente en que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están elegidos independientemente entre si del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , t-butilo, i-butilo, CH_3 , $-\text{OCF}_3$, -O-fenilo.

Se prefieren particularmente derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico según la fórmula I

31
32

en que

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

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

Son objetos preferidos particularmente los siguientes derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico de la invención:

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

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

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

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

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

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

ácido 6-cloro-7-trifluorometil-4-(2,4,6-
trimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2-hidroxietoxi)-6--trifluorometoxi-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-naftalen-2-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

ácido 6-iodo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

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

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

5,7-dicloro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato

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

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-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

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

5,7-dicloro-4-(2,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

4-(4-ter-butilfenil)-5,7-dicloro-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido

5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido

5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido

5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido

5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(3-cloro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido

5,7-dicloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(2-bromo-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3,4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

6-cloro-4-(3-fluoro-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

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

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

6-cloro-4-(2-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-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-

octahidrofenantridin-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-

azabenz[o]fluorantren-7-carboxilato de etilo

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

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

ácido 7,8-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 6,8,9-tricloro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-furo[3,2-c]quinolin-4-carboxílico

ácido 8-metoxi-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 5,6,8-tricloro-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-iodo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-iodo-4-(4-metilsulfanil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2-etoxi-naftalen-1-il)-6-iodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-4-(4-propoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2,4-dimetoxi-3-metilfenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

2-trifluorometoxi-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahidro-5-aza-cicloocta[a]naftalen-6-carboxilato de etilo

6-sec-butil-4-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 4-antracen-9-il-6-cloro-8-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-sec-butil-4-naftalen-1-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-8-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-6-fluoro-4-naftalen-2-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-cloro-8-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-6-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-bromo-fenil)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 7,8-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-

1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

2-ciano-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]-quinolin-

6-carboxilato de etilo

ácido 4-cloro-(2-cloro-fenil)-6-ciano-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

6-bromo-8-cloro-3-metil-4-fenil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 6-bromo-8-cloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-bromo-4-(2-bromo-fenil)-8-cloro-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-6-

metilsulfanil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-ciano-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

8-cloro-6-fluoro-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

4-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-6-ter-butyl-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 5,7-dicloro-4-(3-cloro-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 5,7-dicloro-4-(4-cloro-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 1,3-dicloro-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenczo[k]fenantridin-6-carboxílico

ácido 1,3-dicloro-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]-quinolin-6-carboxílico

ácido 5,7-dicloro-4-(3,5-dimetil-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

Se prefieren particularmente derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido en forma de sus clorhidratos.

Otro objeto de la invención son procedimientos de preparación de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido.

En la bibliografía se describen diversos procedimientos para la preparación de tetrahydroquinolinas:

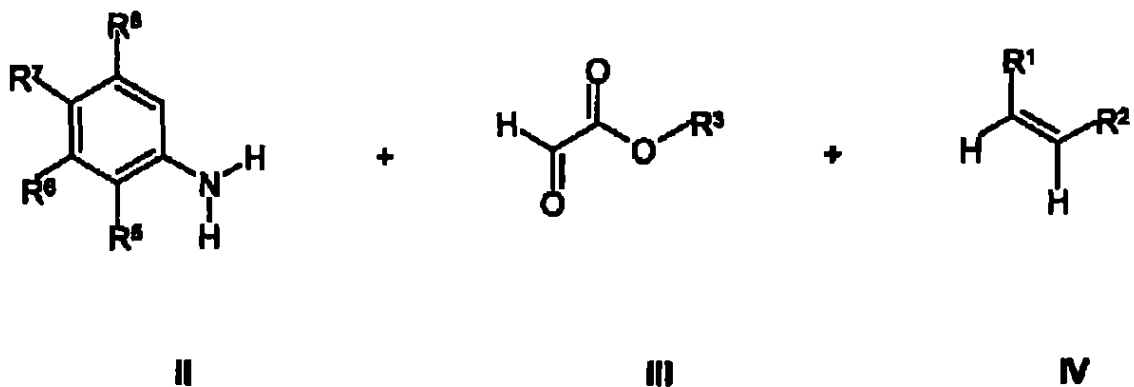
- una preparación en fase sólida (WO 98/34111),
- procesos de múltiples etapas (WO 98/42673; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters Vol 2, pag. 371, 1992; Journal of Heterocyclic Chemistry Vol25, pag 1831, 1988; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions (1988) pag.2245) o
- un procedimiento "con todos los reactivos inicialmente

presentes" catalizado por ácidos de Lewis (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 1999, pag 651; Journal of the American Chemical Society, Vol 118, pag. 8977, 1996).

Sin embargo, todos estos procedimientos adolecen de algunos inconvenientes.

El procedimiento aquí denominado "fundamental", descrito en la presente, del tipo de "todos los reactivos inicialmente presentes", catalizado por ácido trifluoracético, en que sendos componentes aminicos, aldehídicos y olefinicos reaccionan entre si, difiere de los anteriores.

En el procedimiento fundamental primeramente se preparan derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula I, con $R^4 = H$, mientras los demas sustituyentes tienen alguno de los significados indicados mas arriba. Esto comprende la reacción de anilinas según la fórmula II, en que R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen uno de los significados arriba indicados,



con ésteres de ácido glioxálico según la fórmula III y olefinas de la fórmula IV, en que R^1 y R^2 tienen uno de los significados indicados más arriba, con ácido trifluoracético a temperaturas entre 0°C y 100°C. Se prefieren duraciones de la reacción de 0,25 a 12 horas, preferiblemente como máximo 2 horas, que la reacción tenga lugar a temperaturas entre 20 y 40°C, preferiblemente temperatura ambiente y/o que la reacción se realice con todos los reactivos inicialmente presentes.

Una ventaja esencial del procedimiento de la invención es que transcurre en forma de reacción dominó (formación de imina seguida por reacción de aza-Diels-Alder) muy selectivamente con buen rendimiento dando los sistemas buscados.

Sin necesidad de tener que realizar una etapa de acoplamiento o desdoblamiento como en el caso de la preparación en fase sólida, y sin purificación de las etapas intermedias como en el caso de la técnica en solución descrita, el procedimiento de la invención se distingue no solamente por su sencilla realización sino también por el método de purificación. Por múltiples lavados con solventes no polares, por ejemplo n-hexano, pueden obtenerse generalmente productos de alta pureza. En caso contrario se logra su purificación por cromatografía sobre columna. Particularmente los compuestos de la fórmula I pueden

obtenerse como diastereómeros puros por los procesos de lavado con solventes no polares como por ejemplo n-hexano o por cristalización de sus sales, por ejemplo los clorhidratos.

La mayoría de los reactivos utilizados, particularmente según la fórmula II, III y IV son obtenibles comercialmente o pueden prepararse por etapas sencillas convencionales de síntesis.

A continuación del proceso fundamental y en reacciones subsiguientes, los productos obtenidos en el procedimiento fundamental pueden hacerse reaccionar por técnicas convencionales para dar productos sucesivos de la invención según la fórmula I, sustituyéndose primeramente el hidrogeno en R⁴.

Cuando se trata de obtener como producto derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolín-2-carboxílico sustituido de la fórmula I con R⁴ = alquilformilo, acilo, sulfenilo y sulfonilo, después de la reacción fundamental se hace reaccionar el producto con los correspondientes cloro o fluoroformatos, cloruros de ácido, cloruros de sulfenilo y cloruros de sulfonilo en presencia de una base, preferiblemente trietilamina, piridina o NaOH en agua, mezclas de agua y dioxano o agua y THF, a temperaturas entre 0 y 20°C (J. Org.Chem. 1989,54,5574-5580).

Cuando se trata de obtener como producto derivados de

~~43~~
44

ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula I con $R^4 = \text{CSNR}^{17}$ después de la reacción fundamental se hace reaccionar el producto con un reactivo de tionización, preferiblemente reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,2,3,4-ditiafosfetano) en solventes orgánicos, preferiblemente THF o tolueno a temperaturas de 30-50°.

Cuando se trata de obtener como producto derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula I con $R^4 = \text{C(O)N}^{13}\text{R}^{14}$ o $\text{C(S)N}^{13}\text{N}^{14}$ después de la reacción fundamental se hace reaccionar el producto con cianato o isocianato de potasio en agua a temperaturas hasta 100°C o con isocianatos o isotiocianatos orgánicos en alcoholes, preferiblemente metanol, etanol o isopropanol a temperaturas hasta ebullición.

Cuando se trata de obtener como producto derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula I con $R^4 = \text{C(NR}^{13})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ después de la reacción fundamental se hace reaccionar el producto en medio alcalino con O-metilisoureas o S-metilisotioureas a temperaturas de 20-25°C, preferiblemente en NaOH o KOH etanólico o metanólico.

Cuando se trata de obtener como producto derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula I con $R^4 = \text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, después de la reacción

fundamental se hace reaccionar el producto en agua/ácido acético glacial a 30-60°C con propanon-2-semicarbazona.

Cuando se trata de obtener como producto derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula I con $R^4 = C(S)NR^{13}R^{14}$, después de la reacción fundamental se hace reaccionar el producto en agua/NaOH a 30-60°C con CS₂ e hidrazina.

Como última posibilidad a enunciar aquí, cuando se trata de obtener como producto derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula I con $R^4 =$ alquilo, bencilo o fenetilo, después de la reacción fundamental se hace reaccionar el producto con un haluro de alquilación correspondiente, haluro de bencilo o haluro de fenetilo y una base adecuada, preferiblemente hidruro de sodio o butilato terciario de potasio, en un solvente, por ejemplo etanol entre 0 y 100°C (J. Org. Chem. 1947, 12, 760; Zh. Obshch. Khim. 1942, 12, 418).

También puede ser conveniente cuando se trata de obtener como producto derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula I con $R^3 = H$ usar para el procedimiento fundamental reactivos de la fórmula III en que R^3 es distinto de H, preferiblemente alquilo, particularmente CH₃ y C₂H₅. Después de la reacción fundamental y eventuales reacciones subsiguientes se saponifica el producto de reacción con una base adecuada, preferiblemente

45
46

NaOH 6N en etanol, a temperaturas entre 0 y 100°C (Organikum, 1990, pag. 418).

Bajo muchas de las condiciones de reacción enunciadas los sustituyentes OH-, SH- y NH₂- pueden participar de reacciones secundarias indeseables. Por lo tanto se prefiere proveerlas de grupos protectores o en el caso de NH₂ sustituirlo por NO₂ y en la última etapa de reacción antes de la purificación desdoblar el grupo protector o reducir el grupo NO₂. Por lo tanto otro objeto de la invención es una variante de los procedimientos arriba indicados en que en los reactivos iniciales al menos un OH es sustituido por un grupo OSi(Ph)₂ter-butilo, al menos un grupo SH es sustituido por un grupo S-p-metoxibencilo y/o al menos un grupo NH₂ es sustituido por un grupo NO₂ y antes de la purificación del producto final se desdobla al menos un y preferiblemente todos los grupos OSi(Ph)₂ter-butilo con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y/o al menos un grupo p-metoxibencilo y preferiblemente todos con una metalamina, preferiblemente una sodioamina y/o al menos un grupo NO₂ ,y preferiblemente todos, se reduce a NH₂.

Además los grupos ácido carboxílico o ácido tiocarboxílico eventualmente no son estables bajo las condiciones de reacción citadas de modo que se prefiere hacer reaccionar sus ésteres metílicos y saponificar luego el producto de reacción con solución de KOH o de NaOH en metanol

A6
47

a 40°C - 60°C. Por lo tanto otro objeto de la invención es una variante del procedimiento arriba descrito en el cual antes de la purificación del producto final, un producto del proceso que tiene al menos un grupo $C(O)OCH_3$, $OC(O)CH_3$ y/o $C(S)OCH_3$ es saponificado con solución de KOH o NaOH en metanol a 40°C - 60°C.

Los derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la invención son toxicológicamente inocuos, de modo que son adecuados como farmacos en medicamentos.

Por lo tanto otro objeto de la invención es un medicamento que contiene como sustancia activa al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la invención según la fórmula I, también en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el clorhidrato.

Se prefieren medicamentos que contienen como sustancia activa al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico según la fórmula I en que

R^5 , R^6 , y R^8 representan H y R^8 representa Cl o en que

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

Se prefieren particularmente medicamentos que contienen al

47
48

menos uno se los siguientes derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico:

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

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

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

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

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

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

ácido 6-cloro-7-trifluorometil-4-(2,4,6-trimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-naftalen-2-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

1,3-dicloro-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenczo-

[k]fenantridín-6-carboxilato de etilo

ácido 6-iodo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

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

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

5,7-dicloro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato

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

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-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

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

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

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

49
50

4-(4-ter-butilfenil)-5,7-dicloro-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo
5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo
ácido 5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico
5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo
ácido 5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico
5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo
ácido 5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico
5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo
ácido 5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico
5,7-dicloro-4-(3-cloro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo
ácido 5,7-dicloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico
5,7-dicloro-4-(2-bromo-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo
5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3,4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-3-metil-4-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-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-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

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

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-metoxi-fenil)-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-octahidrofenantridin-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-

azabenzofluorantren-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

ácido 7,8-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6,8,9-tricloro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-furo[3,2-c]quinolin-4-carboxílico

ácido 8-metoxi-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 5,6,8-tricloro-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-iodo-1,2,3,4-tetrahydroquinclin-2-carboxílico

ácido 6-iodo-4-(4-metilsulfanil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2-etoxi-naftalen-1-il)-6-iodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-4-(4-propoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

~~53~~
54

ácido 4-(2,4-dimetoxi-3-metilfenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

2-trifluorometoxi-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahidro-5-aza-cicloocta[a]naftalen-6-carboxilato de etilo

6-sec-butil-4-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 4-antracen-9-il-6-cloro-8-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-sec-butil-4-naftalen-1-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-8-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-6-fluoro-4-naftalen-2-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-cloro-8-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-6-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-bromo-fenil)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 7,8-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-

1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

ácido 4-(2-cloro-fenil)-6-ciano-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

6-bromo-8-cloro-3-metil-4-fenil-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 6-bromo-8-cloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-bromo-4-(2-bromo-fenil)-8-cloro-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-6-
metilsulfanil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-ciano-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

4-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-6-ter-butil-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

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

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

ácido 1,3-dicloro-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenczo-
[k]fenantridin-6-carboxílico

ácido 1,3-dicloro-5,6a,7,11b-tetrahidro-6H-indeno[2,1-
c]-quinolin-6-carboxílico

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

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el clorhidrato.

Los medicamentos según la presente invención pueden ser administrados como formas medicamentosas líquidas en forma de soluciones inyectables, gotas o jugos, como formas medicamentosas semisólidas, tales como granulados, tabletas, pellas, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles y contienen además de al menos un derivado de tetrahydroquinolina sustituida según la invención, y de acuerdo a la forma galénica, eventualmente vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La elección de los excipientes, así como de las cantidades de los mismos a utilizar dependen de la aplicación del medicamento por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y

en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes y para la aplicación parenteral, tópica, inhalativa, son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como sprays. Los derivados de tetrahydroquinolina sustituida según la presente invención en un depósito, en forma disuelta o en un emplasto, preferiblemente con agregado de medios que favorecen la penetración en la piel son formas de aplicación percutáneas adecuadas. Las formas de preparación aplicables por vía oral o subcutánea pueden liberar los derivados de tetrahydroquinolina sustituidos de la presente invención en forma retardada. La cantidad de sustancia activa a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, el tipo de aplicación, la indicación y la severidad de la enfermedad. Generalmente se aplican 2 a 500 mg/kg de al menos un derivado de tetrahydroquinolina sustituida según la invención, de la formula general I.

Preferiblemente los derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos se utilizan para el tratamiento del dolor, particularmente dolores crónicos y neuropáticos, y también en el caso de migrañas de manera que otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la formula general I, también en forma de sus

57
58

racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, particularmente dolores crónicos y neuropáticos, y/o el tratamiento de migrañas.

De la afinidad con el receptor NMDA resultan otros campos de aplicación, porque es sabido que los antagonistas de NMDA tienen, entre otros, una acción neuroprotectora y por lo tanto también presentan buena utilidad en el caso de síntomas de neurodegeneración y daños neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson y de Huntington, etc. }

Otras indicaciones de los antagonistas de NMDA según la invención son epilepsia, glaucoma, osteoporosis, ototoxicidad, fenómenos de desintoxicación inherentes a abuso de drogas y de alcohol, apoplejias e isquemias cerebrales consecuentes, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxia y la aplicación en la anxiolisis y anestesia. Por lo tanto otro objeto de la invención es el uso de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituido de la fórmula general I, también en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales }

con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el 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, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxia y/o para la anxiolisis y anestesia.

Imprevisiblemente se ha comprobado que los derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos de la invención también son muy adecuados para otras indicaciones, particularmente para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium y/o diarrea. Por lo tanto otro objeto de la invención es el uso de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la invención según la fórmula I , también en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium y/o diarrea.

Los compuestos de la invención también son eficaces en otras indicaciones. Por lo tanto otro objeto de la invención

es el uso de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la invención según la fórmula I , también en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el 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 sidósica, encefalomielitis, 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.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para el tratamiento de un ser humano o un mamífero no humano que requiere un tratamiento de síntomas medicinalmente relevantes, por administración de una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de la invención según la fórmula I , también en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o

diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el clorhidrato, o de un medicamento según la invención. La invención se refiere particularmente a métodos correspondientes para el tratamiento del dolor, particularmente dolores crónicos y neuropáticos, y/o el tratamiento de migrañas, para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium y/o diarrea, 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, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxia y/o para la ansiólisis y anestesia, o para tratamiento/profilaxis de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, psicosis inducidas por aumento del nivel de aminoácidos, demencia senil, 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.

La invención será ilustrada a continuación por los siguientes ejemplos y figuras no limitativos:

Figuras

Figura 1: Efecto del compuesto 2 de la invención sobre la

curva de efecto/dosis de glicina en oocitos inyectados con ARN. Amplitud relativa: Amplitud de corriente normalizada a la respuesta después de administración de NMDA/glicina (100/10 $\mu\text{mol/l}$).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen compuestos de la presente invención y su preparación y los ensayos de eficacia realizados con los mismos.

A tal efecto valen las siguientes indicaciones de carácter general:

Los productos químicos y solventes utilizados fueron adquiridos a proveedores comerciales (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc. o sintetizados).

Los ensayos cromatográficos en capa delgada fueron efectuados con placas HPTLC de sílica gel 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt.

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados.

Los análisis se efectuaron por espectroscopia de masa ESI.

Los compuestos están numerados, y la indicación entre paréntesis corresponde básicamente al número del compuesto correspondiente.

Ejemplo 0

Procedimiento fundamental

a) Sendas porciones de un equivalente de derivado de anilina y ácido trifluoracético se disuelven bajo agitación y a temperatura ambiente en 6 ml/mmol de acetonitrilo y luego se agrega 1,1 equivalentes de glioxalato de etilo (50% en tolueno) o 1,1 equivalentes de monohidrato de ácido glioxalico. Después de 10 minutos se agregan 3 equivalentes de la componente olefinica y se controla el avance de la reacción por cromatografía en capa delgada (eluyente éter dietílico/ hexano 1:1). La reacción esta terminada después de 2 horas (control cromatografía en capa delgada). Se agrega a la preparación un exceso de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae tres veces la fase orgánica con éter dietílico. Se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se lava con éter dietílico y después de concentrar se aísla por recristalización o cromatografía sobre sílica gel. La caracterización del éster de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico se realiza por espectroscopía de masas ESI.

b) Preparación opcional subsiguiente de los ácidos 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílicos.

El éster de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinoli-2-carboxílico arriba descrito (1 equivalente) se disuelve en 4ml/mmol de etanol y a temperatura ambiente y bajo agitación se

agregan 1,2 equivalentes de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio. El avance de la saponificación del éster se controla por cromatografía en capa delgada (eluyente éter dietílico/ hexano 1:1) y la reacción está terminada después de 30 minutos (control cromatografía en capa delgada). La mezcla de reacción se concentra en evaporador rotatorio, se disuelve en aproximadamente 10 ml de agua y se ajusta a pH 1 con HCl 32%. La solución acuosa se extrae cinco veces con éter dietílico y se concentra después de secar sobre sulfato de magnesio.

Procedimiento automatizado

Un tubito de fondo redondo de vidrio (diámetro 16 mm, longitud 125 mm), provisto de rosca fue equipado con un agitador y obturado con una tapa de rosca con diafragma. El tubito fue colocado en el bloque de agitador termostatzado a 20°C. Se agregó luego por pipeteado y sucesivamente los siguientes reactivos:

1 ml de una solución 0,1 M de ácido trifluoracético y 0,1 M de componente de anilina, en acetonitrilo.

1 ml de una solución 0,11 M del aldehído en acetonitrilo.

1 ml de una solución 0,3 M de la olefina en acetonitrilo.

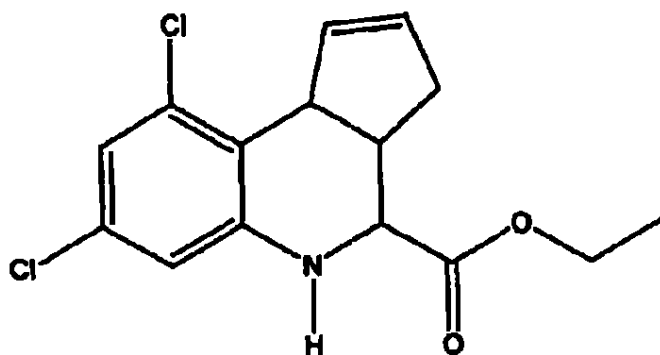
Luego la solución de reacción fue agitada durante 10 horas a 20°C en uno de los bloques agitadores. Luego se filtró la solución de reacción. El tubito fue enjuagado dos veces con sendas porciones de 1,5 ml de una solución de NaHCO₃ al 7,5 %.

En un agitador Vortexer se agregaron 2 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y se agitó. Se centrifugó durante corto tiempo en la centrífuga para formar la interfase. Esta interfase fué detectada ópticamente y se separó la fase acuosa por pipeteado. En la etapa siguiente se agregaron 2 ml de acetato de etilo a la fase acuosa, se agitó, centrifugó y después se separó la fase orgánica por pipeteado. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre 2,4 g de MgSO_4 (granulado). El solvente se eliminó en una centrífuga al vacío.

La caracterización del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico libre se hizo por espectroscopia de masas ESI.

Ejemplo 1

7,9-dicloro-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciclopenta[c]-
quinolín-4-carboxilato de etilo (1)



El compuesto 1 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de

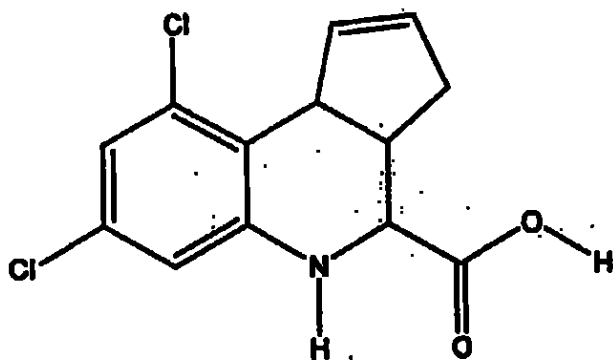
ciclopentadieno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 311(M⁺)

Ejemplo 2

ácido 7,9-dicloro-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]-quinolin-4-carboxílico (2)



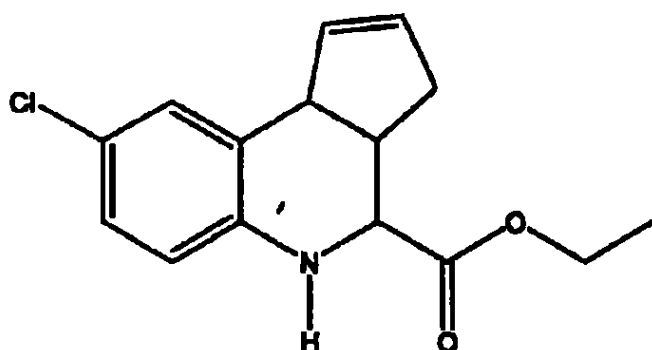
El compuesto 1 fue saponificado con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol. La solución etanólica fue concentrada en evaporador rotatorio, el residuo fue disuelto en agua, adicionado de HCl 6N y la solución acuosa fue extraída tres veces con éter. La fase orgánica fue lavada con agua hasta neutralidad, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en evaporador rotatorio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 284(M⁺).

Ejemplo 3

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



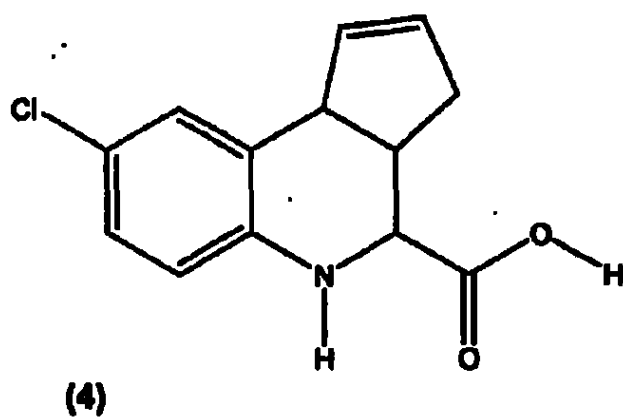
El compuesto 3 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 4-cloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de ciclopentadieno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 278 (M⁺)

Ejemplo 4

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



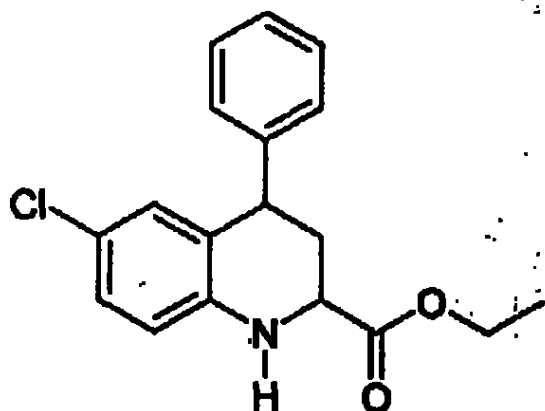
El compuesto 3 fue saponificado con 1,0 ml de solución acuosa

6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol. La solución etanólica fue concentrada en evaporador rotatorio, el residuo fue disuelto en agua, adicionado de HCl 6N y la solución acuosa fue extraída tres veces con éter. La fase orgánica fue lavada con agua hasta neutralidad, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en evaporador rotatorio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

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

Ejemplo 5



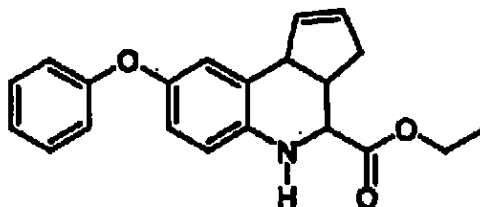
6-cloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (5)

El compuesto 5 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 4-cloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 94% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 315,5 (M⁺)

Ejemplo 6



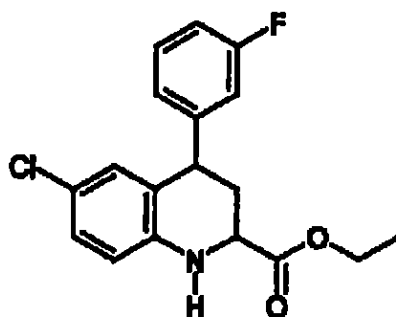
2-fenoxi-5,6a,11,11a-tetrahidro-6H-inden[1,2-c]-
quinolin-6-carboxilato de etilo (6)

El compuesto 6 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 4-fenoxianilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 72% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 385,0 (M⁺)

Ejemplo 7



6-cloro-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxilato de etilo (7)

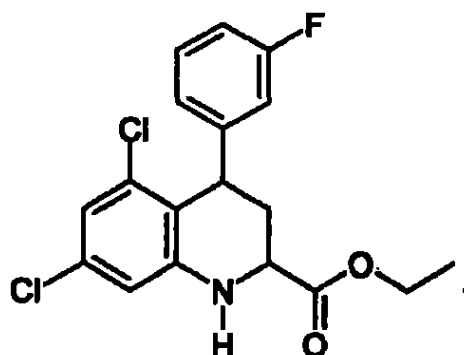
~~69~~
70

El compuesto 7 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 4-cloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 66% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 333,0 (M⁺)

Ejemplo 8



5,7-dicloro-4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-

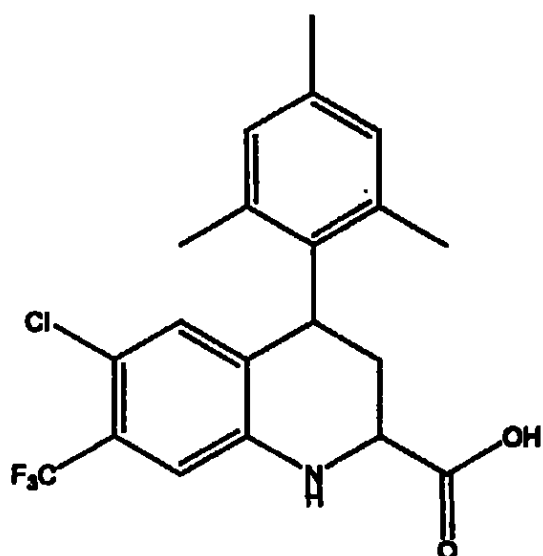
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (8)

El compuesto 8 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 44% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 367,0 (M⁺)

Ejemplo 9



ácido 6-cloro-7-trifluorometil-4-(2,4,6-trimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico
(9)

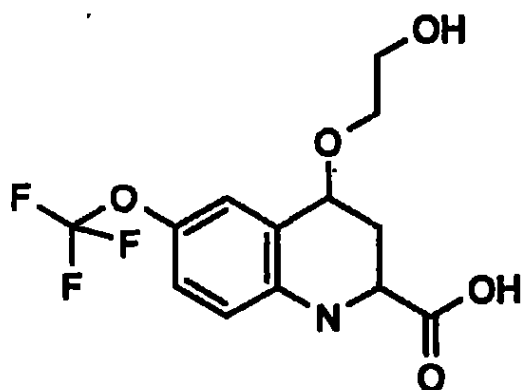
El compuesto 9 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 4-cloro-4-trifluorometil-anilina, 5,5 mmol de monohidrato de ácido glioxalico, 15,0 mmol de 2,4,6-trimetil-estireno en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 398,1 (M⁺)

Ejemplo 10

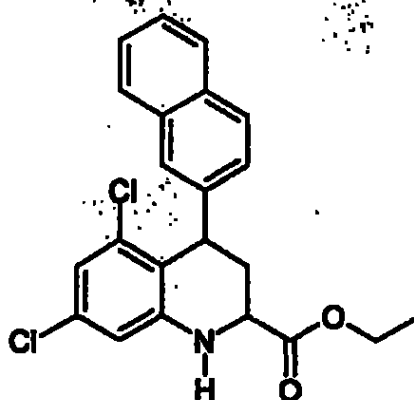
71
72



ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (10)

El compuesto 10 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 4-(trifluorometoxi)-anilina, ácido glioxalico y eter etilenglicol-monovinilico.

Ejemplo 11



5,7-dicloro-4-naftalen-2-il-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (11)

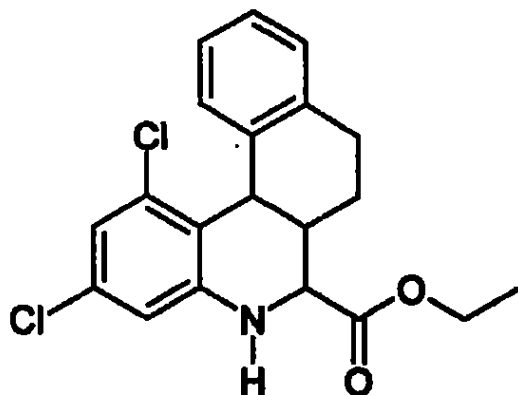
El compuesto 11 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-vinil-naftaleno y 5,0 mmol de ácido tricloracético

en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 84% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 399,0 (M⁺)

Ejemplo 12



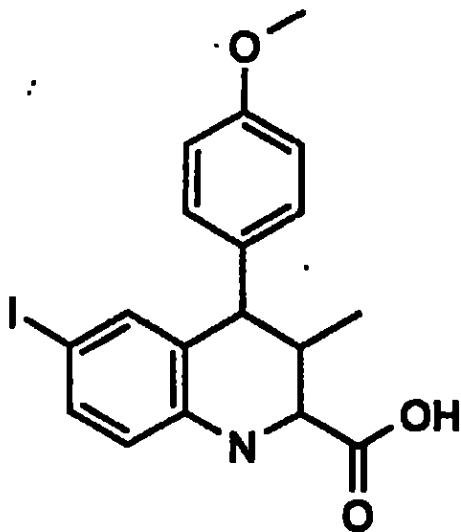
1,3-dicloro-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenczo-
[k]fenantridin-6-carboxilato de etilo (12)

El compuesto 12 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 1,2-dihidro-naftaleno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 85% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 375,0 (M⁺)

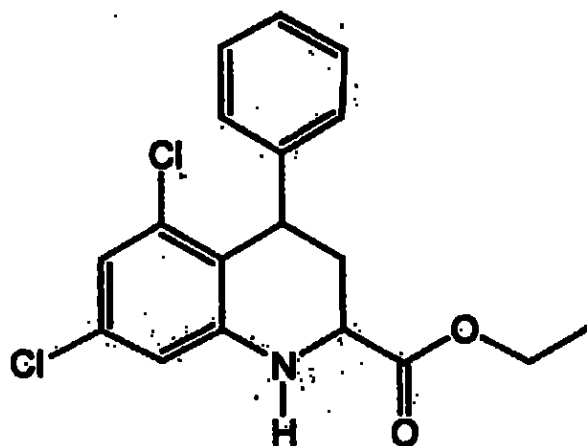
Ejemplo 13

73
74

ácido 6-iodo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (13)

El compuesto 13 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 4-iodoanilina, ácido glioxalico y trans-anetol.

Ejemplo 14



5,7-dicloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (14)

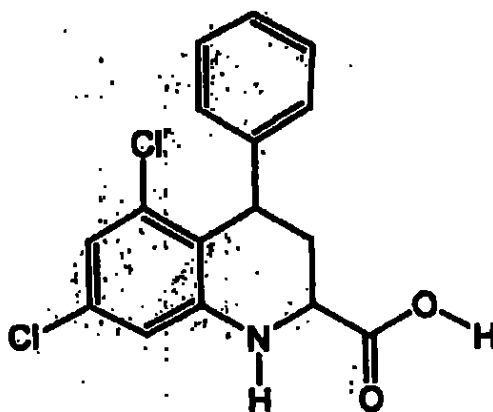
74
75

El compuesto 14 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 349(M⁺)

Ejemplo 15



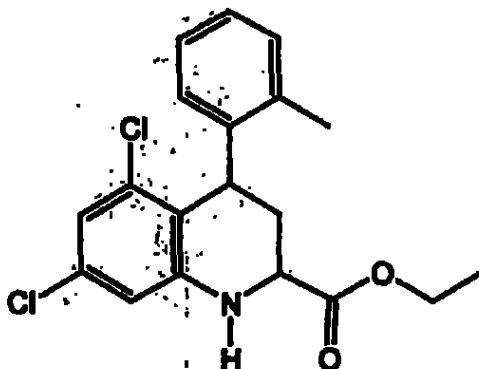
ácido 5,7-dicloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (15)

El compuesto 15 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 315(M⁺)

Ejemplo 16



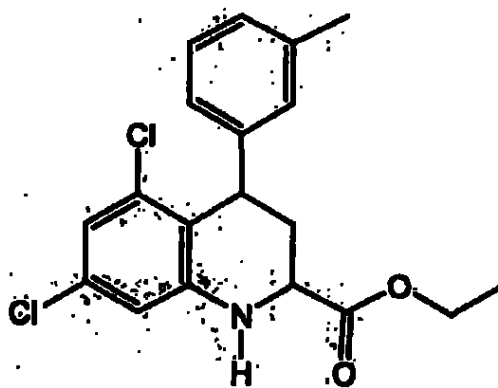
5,7-dicloro-4-o-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (16)

El compuesto 16 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-metilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 363(M⁺)

Ejemplo 17



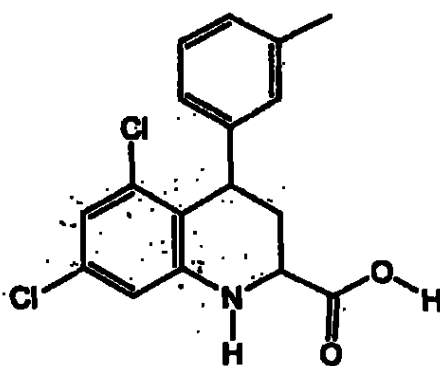
5,7-dicloro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo(17)

El compuesto 17 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-metilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 363(M⁺)

Ejemplo 18



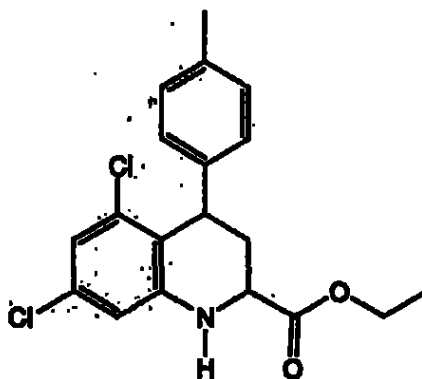
ácido 5,7-dicloro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-

77
78**2-carboxílico (18)**

El compuesto 18 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-metilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 385(M⁺)

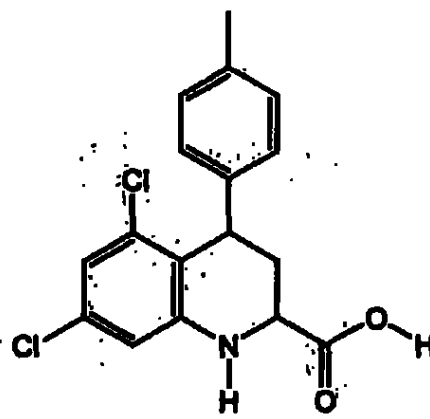
Ejemplo 19**5,7-dicloro-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (19)**

El compuesto 19 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-metilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 363(M*)

Ejemplo 20



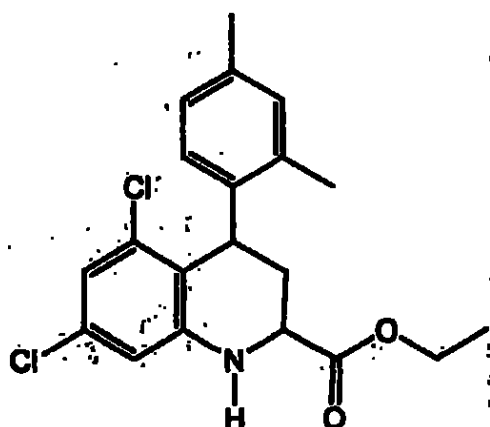
ácido 5,7-dicloro-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-
2-carboxílico (20)

El compuesto 20 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-metilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 335(M*)

Ejemplo 21



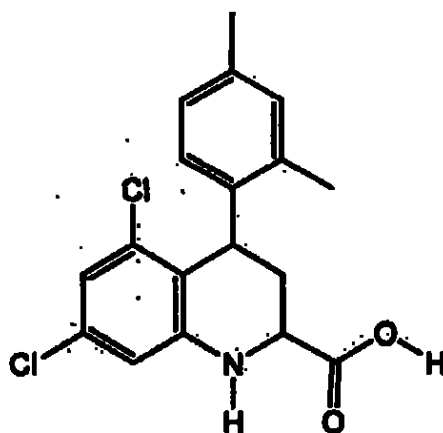
5,7-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (21)

El compuesto 21 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2,4-dimetilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 377 (M⁺)

Ejemplo 22



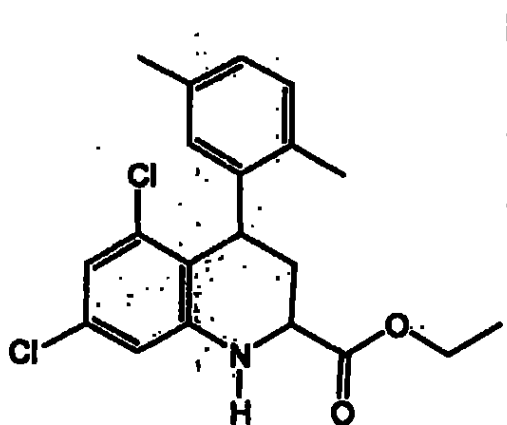
ácido 5,7-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (22)

El compuesto 22 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2,4-dimetilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 349(M⁺)

Ejemplo 23



5,7-dicloro-4-(2,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (23)

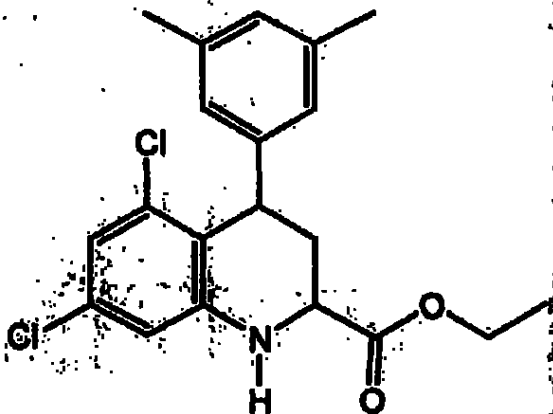
El compuesto 23 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2,5-dimetilestireno y 5,0 mmol de ácido

tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 377(M⁺)

Ejemplo 24



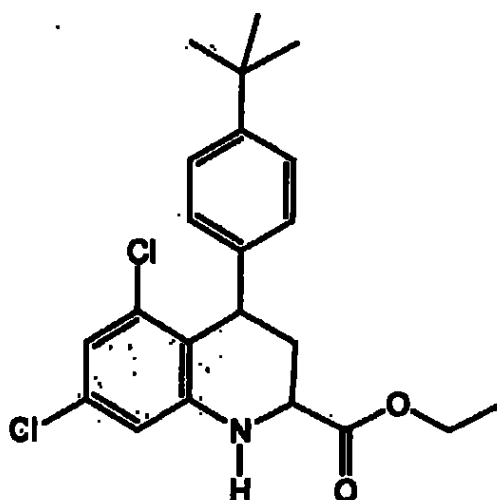
5,7-dicloro-4-(3,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (24)

El compuesto 24 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3,5-dimetilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 377(M⁺)

Ejemplo 25



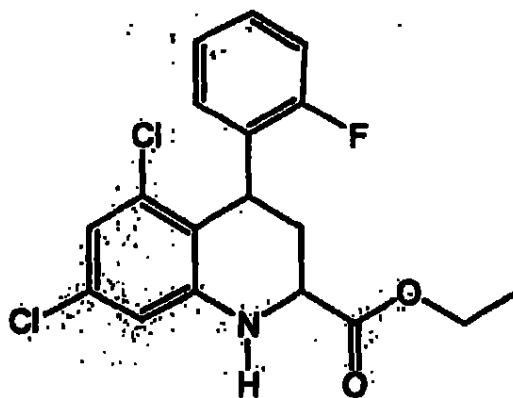
4-(4-ter-butilfenil)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (25)

El compuesto 25 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-ter-butilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 405(M⁺)

Ejemplo 26



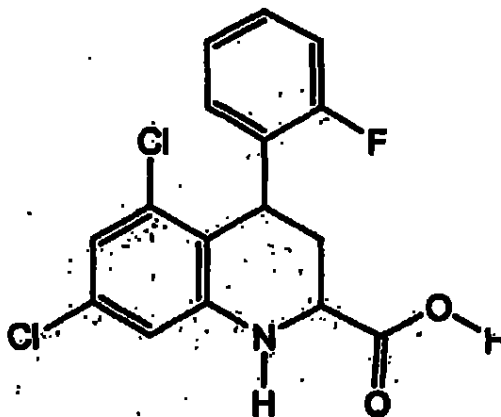
5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (26)

El compuesto 26 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 367 (M⁺)

Ejemplo 27



ácido

5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-

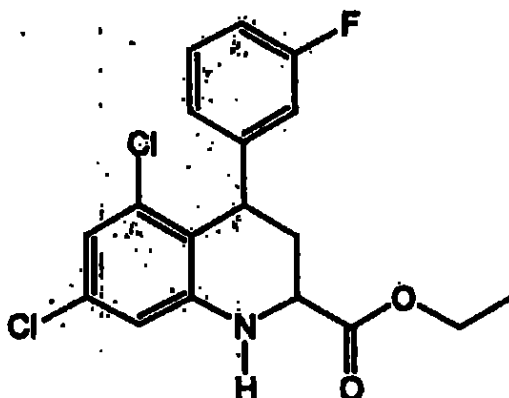
tetrahydroquinolin-2-carboxílico (27)

El compuesto 27 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 339(M⁺)

Ejemplo 28



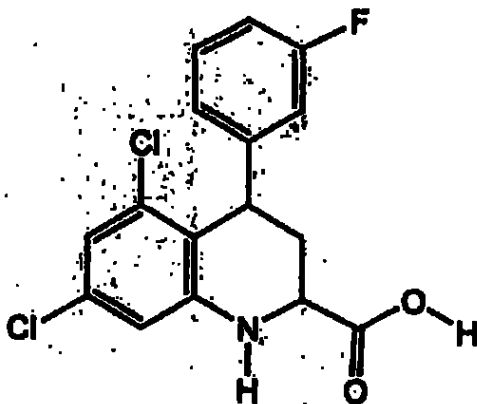
5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (28)

El compuesto 28 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 367(M*)

Ejemplo 29



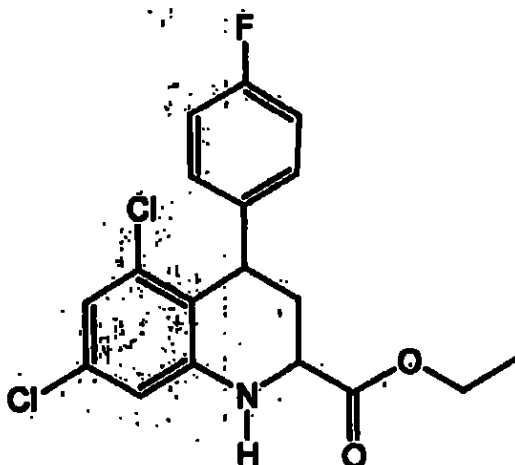
ácido 5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (29)

El compuesto 29 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 340(M*)

Ejemplo 30

~~86~~
87

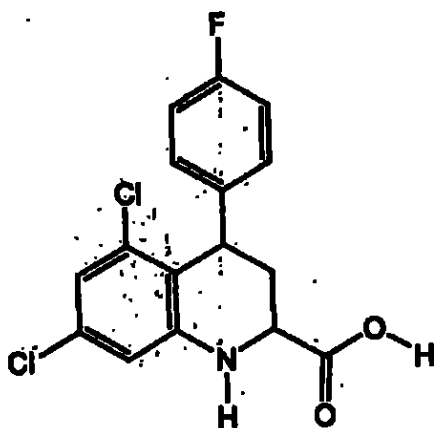
5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (30)

El compuesto 30 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloroacético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 367 (M⁺)

Ejemplo 31



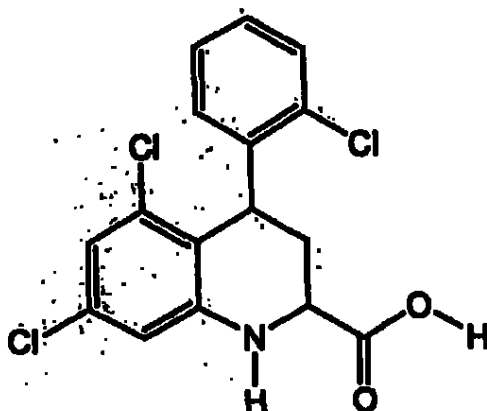
ácido 5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (31)

El compuesto 31 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 340 (M⁺)

Ejemplo 32



ácido 5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (32)

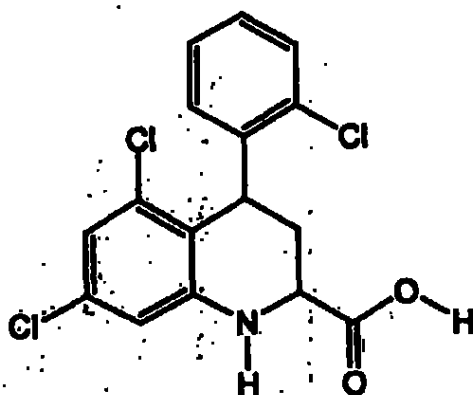
El compuesto 32 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-cloro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético

en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 356(M⁺)

Ejemplo 33



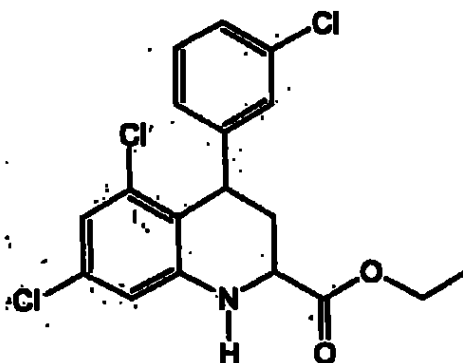
5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (33)

El compuesto 33 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-cloro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 384(M⁺)

Ejemplo 34



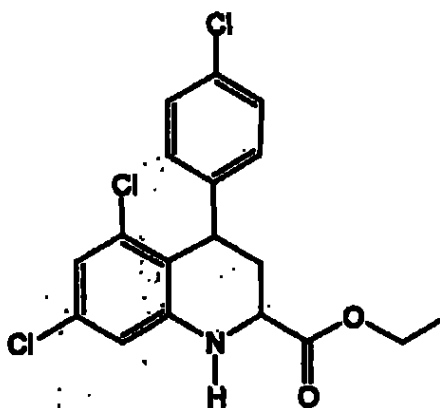
5,7-dicloro-4-(3-cloro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (34)

El compuesto 34 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-cloro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 384 (M⁺)

Ejemplo 35



5,7-dicloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-

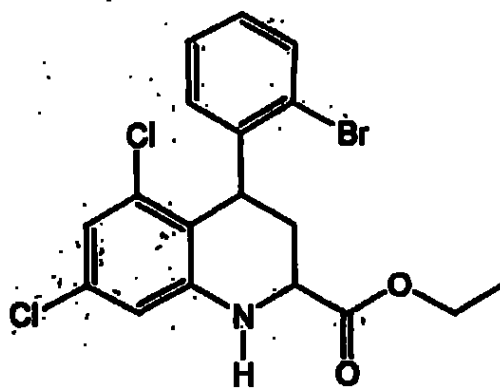
90
91

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (35)

El compuesto 35 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-cloro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

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

Ejemplo 36

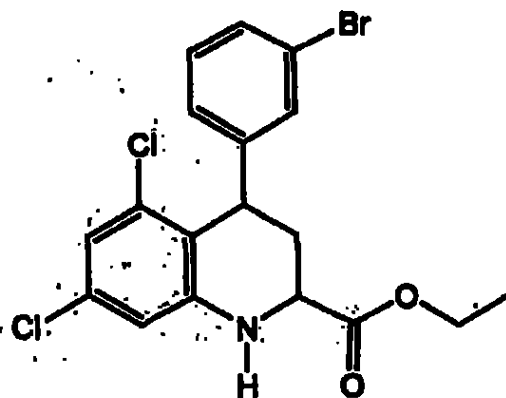
5,7-dicloro-4-(2-bromo-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (36)

El compuesto 36 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-bromo-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

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

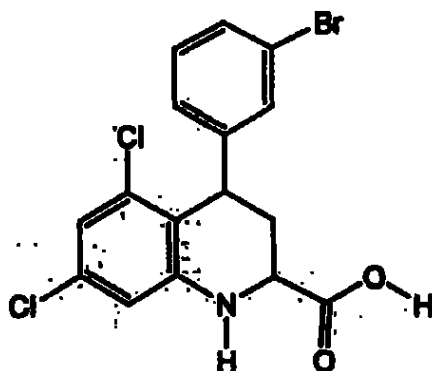
91
92**Ejemplo 37**

5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (37)

El compuesto 37 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-bromo-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 429 (M⁺)

Ejemplo 38

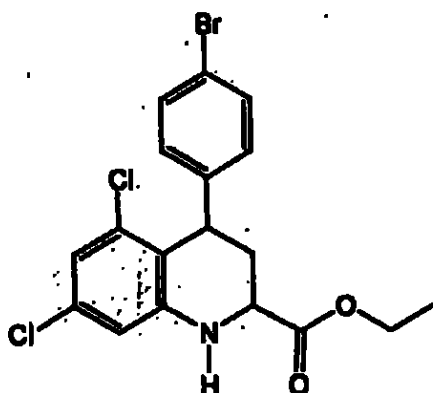
ácido 5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (38)

El compuesto 38 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-bromo-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 401(M⁺)

Ejemplo 39



5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (39)

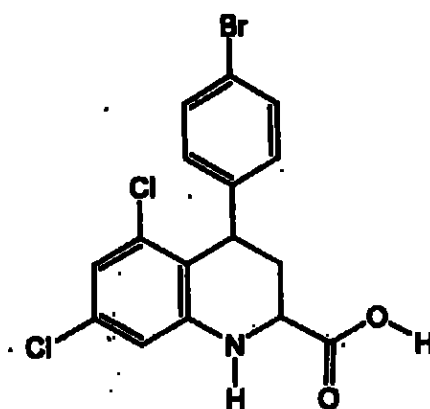
El compuesto 39 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-bromo-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético

en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 429(M⁺)

Ejemplo 40



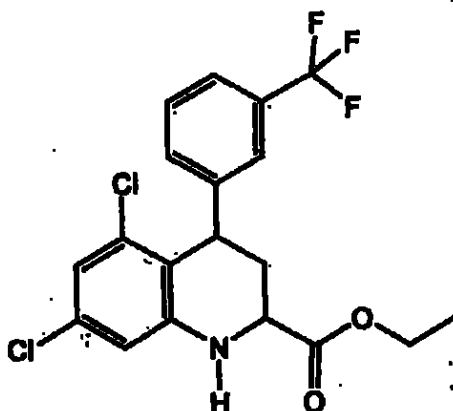
ácido 5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (40)

El compuesto 40 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-bromo-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo. La saponificación subsiguiente se realizó con 1,0 ml de solución acuosa 6N de hidróxido de sodio en 20,0 ml de etanol.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 401(M⁺)

Ejemplo 41



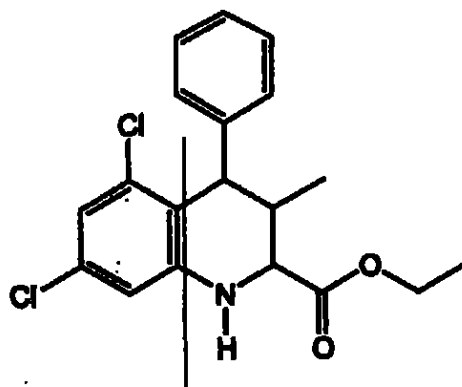
5,7-dicloro-4-(3-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (41)

El compuesto 41 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-trifluorometil-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 417(M⁺)

Ejemplo 42



5,7-dicloro-3-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-

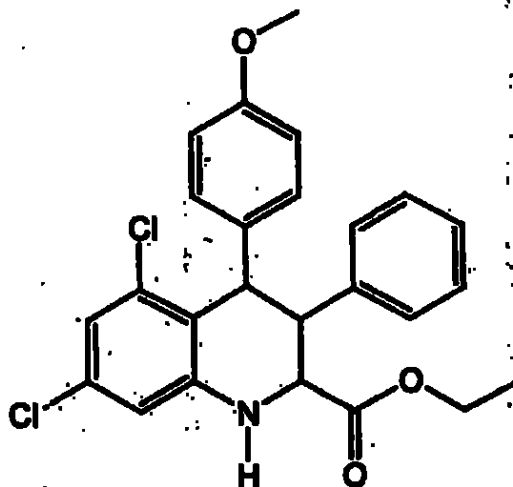
2-carboxilato de etilo (42)

El compuesto 42 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de β -metil-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 363(M⁺)

Ejemplo 43



5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (43)

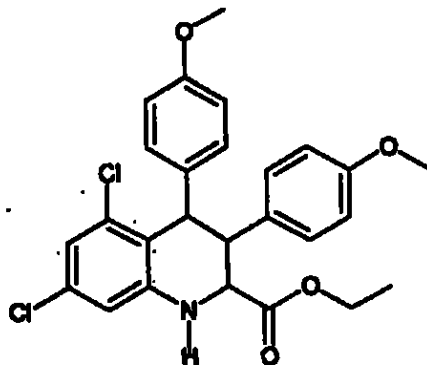
El compuesto 43 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de trans-4-metoxi-estilbeno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

96
97

MS (EI) m/z: 455(M⁺)

Ejemplo 44



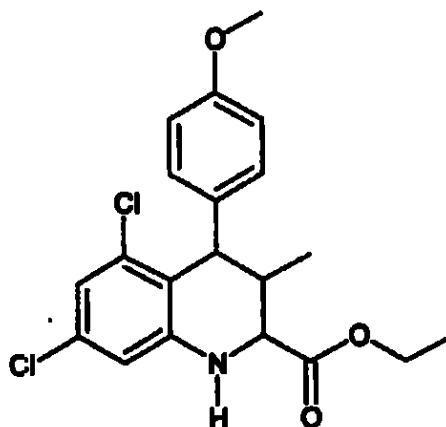
5,7-dicloro-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (44)

El compuesto 44 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de trans-4,4'-dimetoxi-estilbeno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 485(M⁺)

Ejemplo 45

97
98

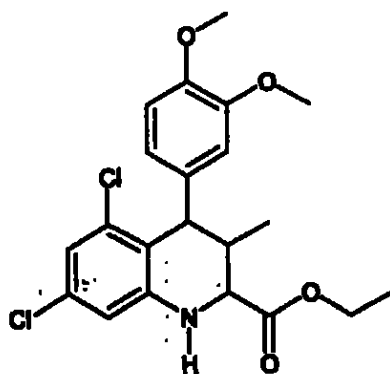
5,7-dicloro-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (45)

El compuesto 45 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de anetol y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 393(M⁺)

Ejemplo 46



5,7-dicloro-4-(3,4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-

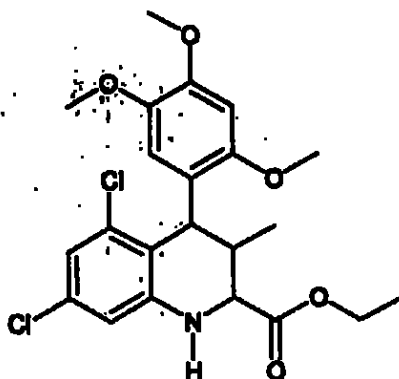
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (46)

El compuesto 46 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 1,2-dimetoxi-4-prop-1-enil-benceno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 423(M⁺)

Ejemplo 47



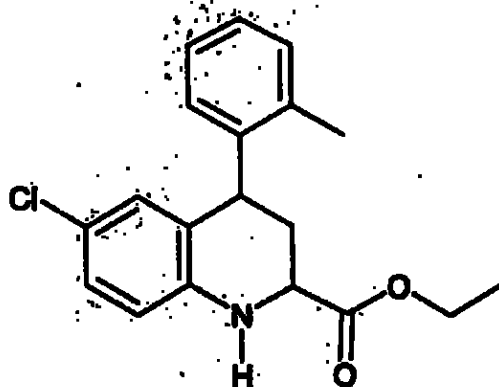
5,7-dicloro-3-metil-4-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (47)

El compuesto 47 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de β-asarona y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 453(M⁺)

Ejemplo 48



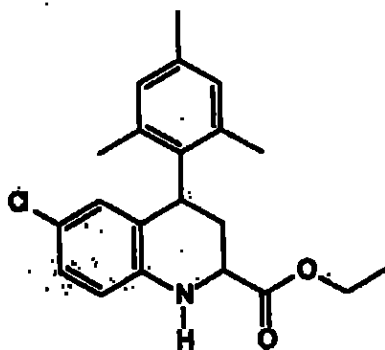
6-cloro-4-o-tolil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (48)

El compuesto 48 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-metilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 329(M⁺)

Ejemplo 49



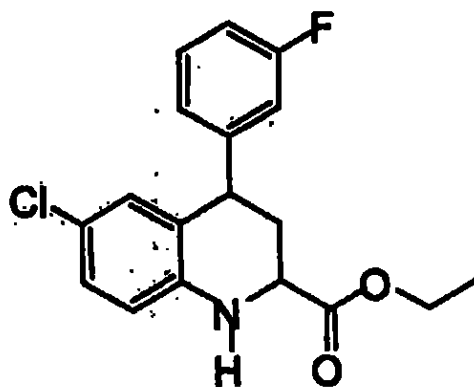
6-cloro-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (49)

El compuesto 49 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2,4,6-trimetilestireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 369(M⁺)

Ejemplo 50



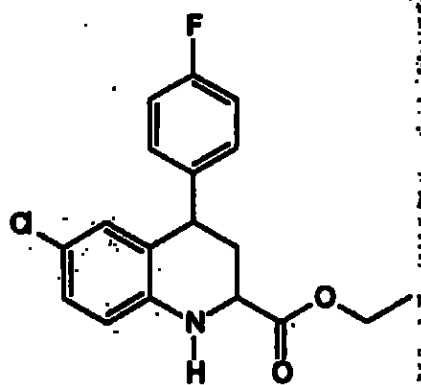
6-cloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (50)

El compuesto 50 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 333(M⁺)

Ejemplo 51



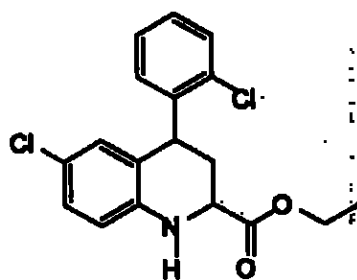
6-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (51)

El compuesto 51 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-fluoro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 333(M⁺)

Ejemplo 52



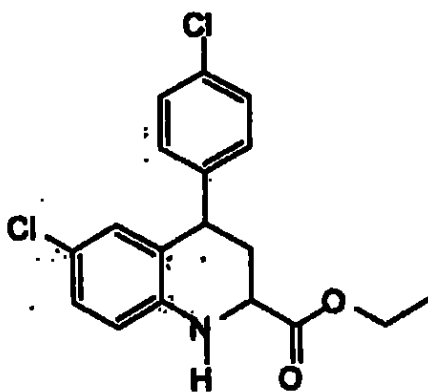
6-cloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (52)

El compuesto 52 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-cloro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 383(M⁺)

Ejemplo 53

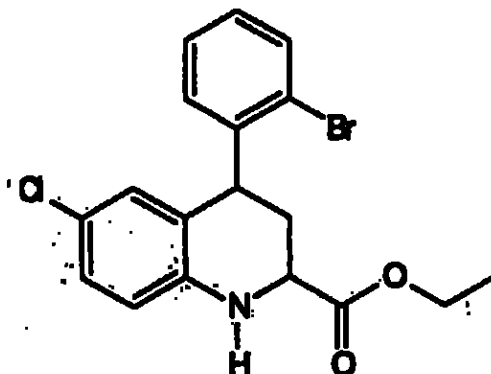


6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (53)

El compuesto 53 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-cloro-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 383(M⁺)

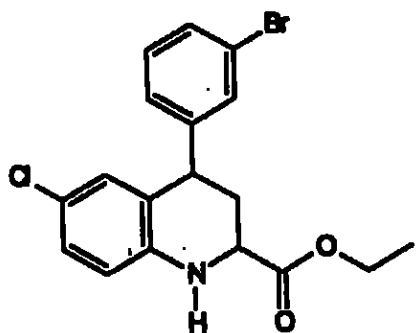
Ejemplo 54

6-cloro-4-(2-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (54)

El compuesto 54 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-bromo-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 395 (M⁺)

Ejemplo 55

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

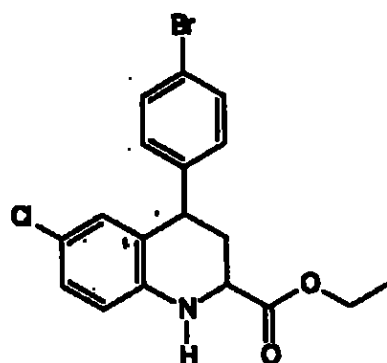
carboxilato de etilo (55)

El compuesto 55 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 3-bromo-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 395 (M⁺)

Ejemplo 56

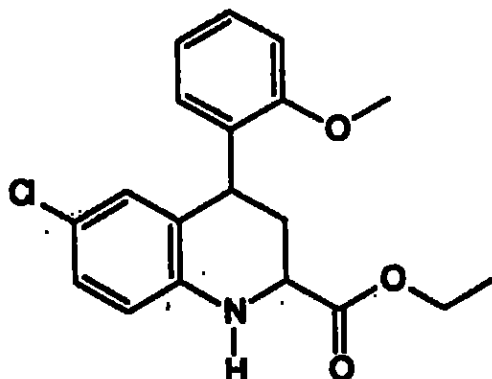


6-cloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo (56)

El compuesto 56 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-bromo-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 395 (M⁺)

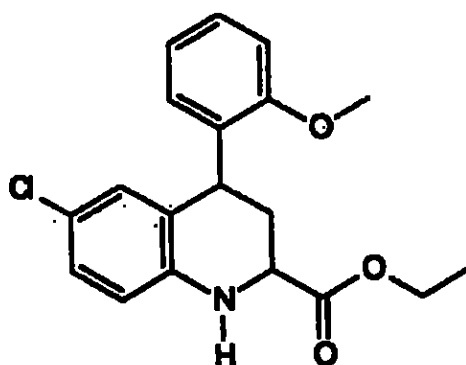
Ejemplo 57

6-cloro-4-(4-trifluormetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (57)

El compuesto 57 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 4-trifluorometil-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 383(M⁺)

Ejemplo 58

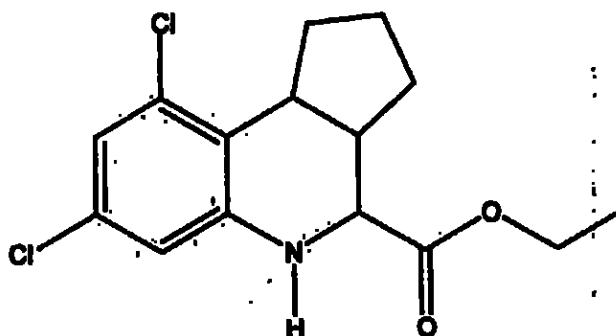
6-cloro-4-(2-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (58)

El compuesto 58 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de 2-metoxi-estireno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 345(M⁺)

Ejemplo 59

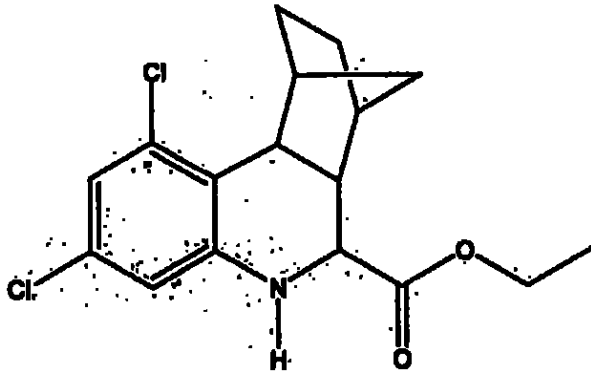


7,9-dicloro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciclopenta[c]-
quinolin-4-carboxilato de etilo (59)

El compuesto 59 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de ciclopenteno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 313(M⁺)

Ejemplo 60

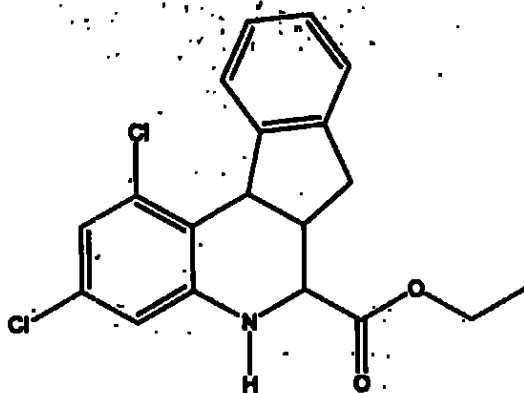
1,3-dicloro-7,10-metano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-
octahidrofenantridin-6-carboxilato de etilo (60)

El compuesto 60 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de biciclo[2.2.1]hept-2-eno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 339 (M⁺)

Ejemplo 61



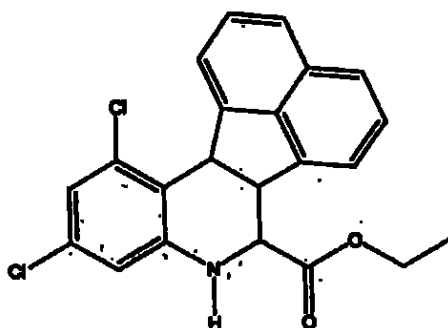
5,6a,7,11b-tetrahidro-6H-indeno[2,1-c]-quinolin-6-carboxilato de etilo (61)

El compuesto 61 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de indeno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 361(M⁺)

Ejemplo 62



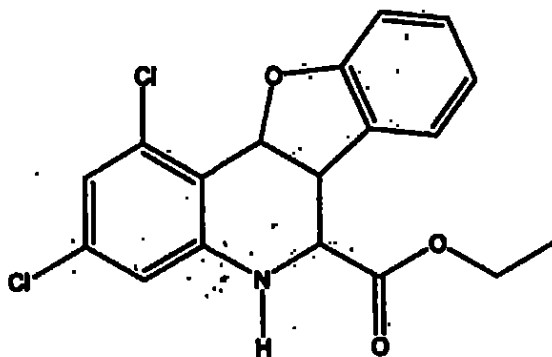
10,12-dicloro-6b,7,8,12b-tetrahidro-8-azabenzofluorantren-7-carboxilato de etilo (62)

El compuesto 62 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de acenafteno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 397(M⁺)

Ejemplo 63

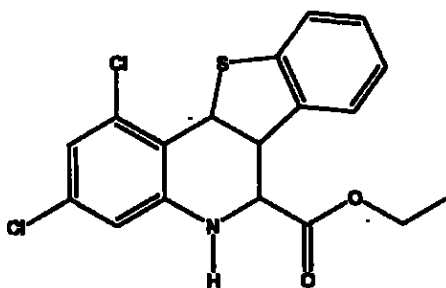


1,3-dicloro-5,6,6a,11a-tetrahidro-11-oxa-5-aza-
benzo[a]fluoren-6-carboxilato de etilo (63)

El compuesto 63 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de benzofurano y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 363(M⁺)

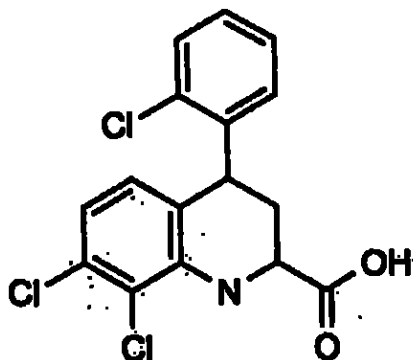
Ejemplo 64

1,3-dicloro-5,6,6a,11a-tetrahidro-11-tia-5-aza-
benzo[a]fluoren-6-carboxilato de etilo (64)

El compuesto 64 fue preparado por el procedimiento fundamental a partir de 5,0 mmol de 3,5-dicloroanilina, 5,5 mmol de solución de glioxalato de etilo (50%, tolueno), 15,0 mmol de tianafteno y 5,0 mmol de ácido tricloracético en 30,0 ml de acetonitrilo, con un rendimiento de 89% del teórico.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 379(M⁺)

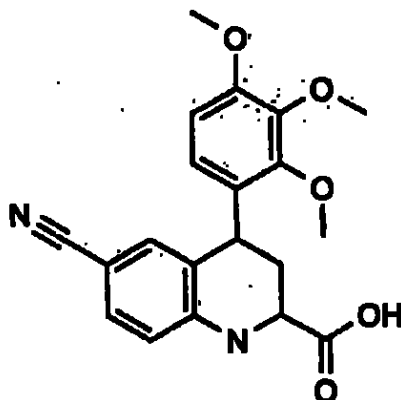
Ejemplo 65

ácido 7,8-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico (65)

112

El compuesto 65 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 2,3-dicloroanilina, ácido glioxalico y 2-cloroestireno.

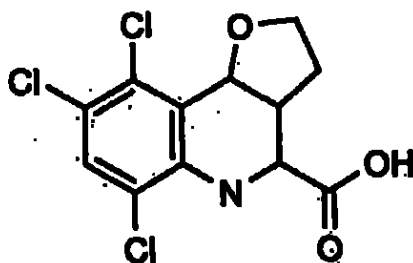
Ejemplo 66



ácido 6-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (66)

El compuesto 66 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 4-aminobenzonitrilo, ácido glioxalico y 2,3,4-trimetoxiestireno.

Ejemplo 67

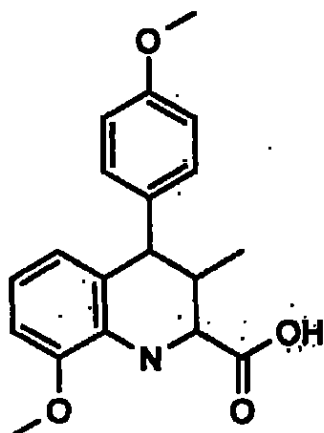


ácido 6,8,9-tricloro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-furo[3,2-c]quinolin-4-carboxílico (67)

El compuesto 67 fue preparado por el procedimiento

automatizado a partir de 2,4,5-tricloroanilina, ácido glioxalico y 2,3-dihidrofurano.

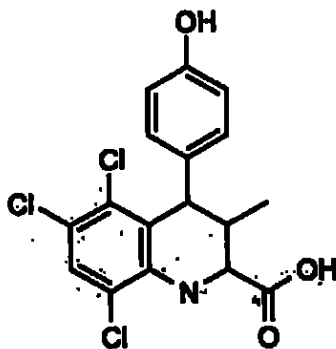
Ejemplo 68



ácido 8-metoxi-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (68)

El compuesto 68 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 2-metoxianilina, ácido glioxalico y trans-anetol.

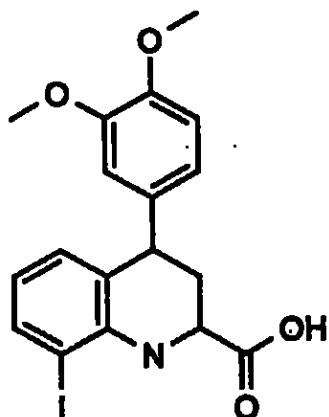
Ejemplo 69



ácido 5,6,8-tricloro-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (69)

El compuesto 69 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 2,3,5-tricloroanilina, ácido glioxalico y 2-propenilfenol.

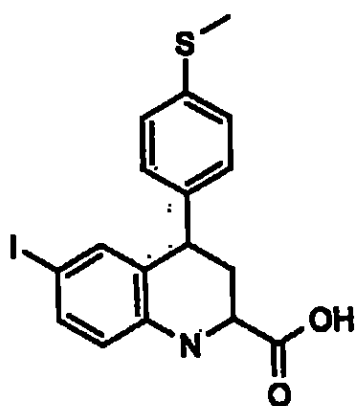
Ejemplo 70



ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-iodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (70)

El compuesto 70 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 2-iodoanilina, ácido glioxalico y 3,4-dimetoxiestireno.

Ejemplo 71

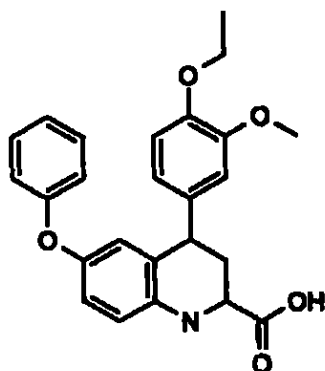


ácido 6-iodo-4-(4-metilsulfanil-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico (71)

El compuesto 71 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 4-iodoanilina, ácido glioxalico y 1-metilsulfanil-4-vinilbenceno.

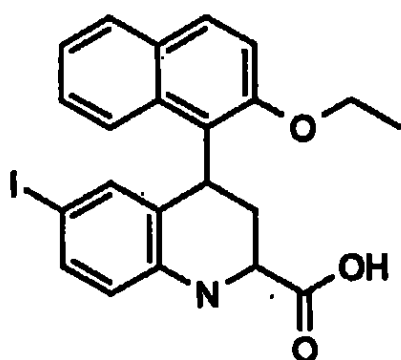
Ejemplo 72



ácido 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (72)

El compuesto 72 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 4-fenoxianilina, ácido glioxalico y 1-etoxi-2-metoxi-4-vinilbenceno.

Ejemplo 73

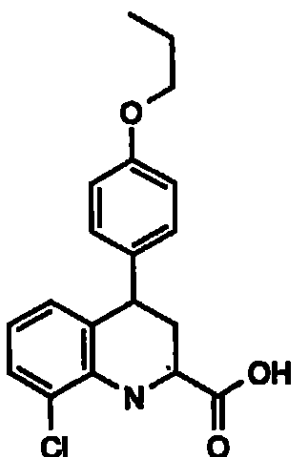


ácido 4-(2-etoxi-naftalen-1-il)-6-iodo-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico (73)

El compuesto 73 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 4-iodoanilina, ácido glioxalico y 2-etoxi-1-vinilnaftaleno.

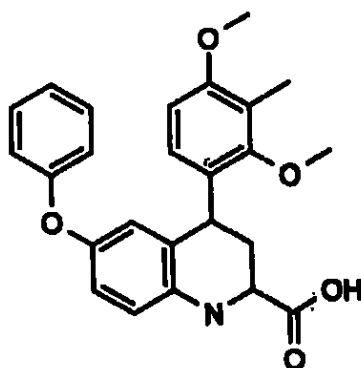
Ejemplo 74



ácido 8-cloro-4-(4-propoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (74)

El compuesto 74 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 2-cloroanilina, ácido glioxalico y 4-propoxiestireno.

Ejemplo 75

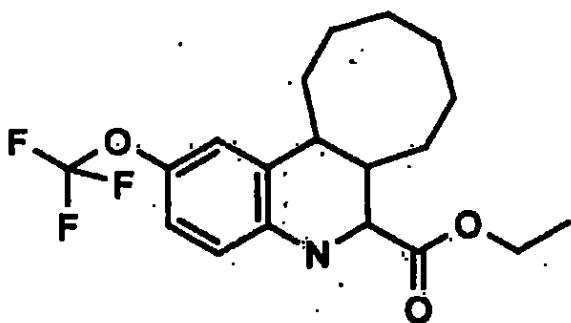


~~116~~
117

ácido 4-(2,4-dimetoxi-3-metilfenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (75)

El compuesto 75 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 4-fenoxianilina, ácido glioxalico y 3-metilestireno.

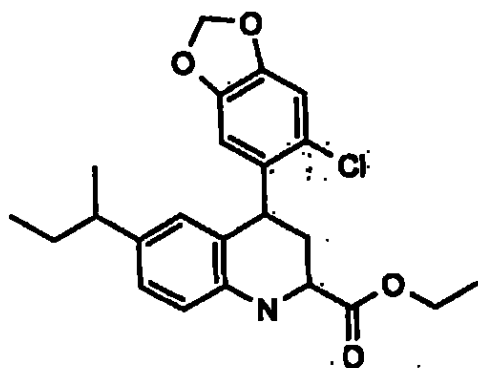
Ejemplo 76



2-trifluorometoxi-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahidro-5-aza-cicloocta[a]naftalen-6-carboxilato de etilo (76)

El compuesto 76 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 4-(trifluorometoxi)-anilina, ácido glioxalico y cicloocteno.

Ejemplo 77



6-sec-butil-4-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (77)

El compuesto 77 fue preparado por el procedimiento automatizado a partir de 4-sec-butilanilina, ácido glioxalico y 5-cloro-6-vinil-benzo[1,3]doioxol.

En forma analoga se prepararon los compuestos de los ejemplos 78 a 102.

Ejemplo	Nombre del compuesto
78	ácido 4-antracen-9-il-6-cloro-8-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico
79	ácido 6-sec-butil-4-naftalen-1-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico
80	ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-8-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico
81	ácido 8-cloro-6-fluoro-4-naftalen-2-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico
82	ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico
83	ácido 6-cloro-8-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico
84	ácido 8-cloro-6-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico
85	ácido 4-(4-bromo-fenil)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico
86	ácido 7,8-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-

- tetrahidroquinolin-2-carboxílico
- 87 ácido 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-
1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico
- 88 2-ciano-5,6a,7,11b-tetrahidro-6H-inden[1,2-c]-
quinolin-6-carboxilato de etilo
- 89 ácido 4-(2-cloro-fenil)-6-ciano-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico
- 90 6-bromo-8-cloro-3-metil-4-fenil-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo
- 91 ácido 6-bromo-8-cloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-
1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico
- 92 ácido 6-bromo-4-(2-bromo-fenil)-8-cloro-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico
- 93 ácido 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-6-
metilsulfanil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-
carboxílico
- 94 ácido 6-ciano-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico
- 95 8-cloro-6-fluoro-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo
- 96 4-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-6-ter-butil-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo
- 97 ácido 5,7-dicloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico
- 98 ácido 5,7-dicloro-4-(3-cloro-fenil)-1,2,3,4-

- tetrahydroquinolin-2-carboxílico
- 99 ácido 5,7-dicloro-4-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico
- 100 ácido 1,3-dicloro-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenczo[k]fenantridin-6-carboxílico
- 101 ácido 1,3-dicloro-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]-quinolin-6-carboxílico
- 102 ácido 5,7-dicloro-4-(3,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico.

Ejemplo 103

Ligadura de receptor (Punto de ligadura de glicina del canal receptor de NMDA)

Los ensayos para determinar la afinidad de los compuestos de la invención de la fórmula I al punto de ligadura del canal receptor NMDA se llevaron a cabo en homogenatos de membrana cerebral(homogenato de areas de corteza e hipocampo del cerebro de ratas macho, cepa Wistar)[B.M.Baron, B.W.Siegel, B.L.Harrison, R.S.Gross, C.Hawes y P.Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 279, pag 62, 1996].

Para ello se aislaron corteza e hipocampo de cerebros de rata recién extraídos y se homogeneizaron en 5 mmol/l de tampón TRIS/acetato , 0,32 mol/l sacarosa, pH 7,4 (10 ml/g peso fresco) con un homogeneizador Potter (empresa Braun

~~120~~
120

Melsungen, 10 carreras de pistón a 500 rpm) enfriando con hielo, y luego se centrifugó durante 10 minutos a 1000 g y 4°C. Se recogió el primer sobrenadante y el sedimento nuevamente se homogeneizó con 5 mmol/l de tampón TRIS/acetato, 0,32 mol/l sacarosa, pH 7,4 (5 ml/g peso fresco original) con el homogeneizador Potter (10 carreras de pistón a 500 rpm) enfriando con hielo, y se centrifugó durante 10 minutos a 1000 g y 4°C. El sobrenadante resultante se reunió con el sobrenadante de la primera centrifugación y se centrifugó a 17.000 g durante 20 minutos a 4°C. Se desechó el sobrenadante después de esta centrifugación, se recogió el sedimento de membrana con 5 mmol/ml tampón TRIS-acetato pH 8,0 (20 ml/g peso fresco original) y se homogeneizó con 10 carreras de pistón a 500 rpm.

Luego se incubó el homogenato de membrana durante 1 hora a 4°C y se centrifugó durante 30 minutos a 50.000 g y 4°C. Se desechó el sobrenadante, se obturó el tubito de centrifuga con "Parafilm" y se congeló durante 24 horas a -20°C. Al día siguiente se descongeló el sedimento de membrana, se recogió con 5 mmol/l tampón TRIS-acetato helado, 0,1% saponina (peso/volumen) pH 7,0 (10 ml/g peso fresco original) y se homogeneizó con 10 carreras de pistón a 500 rpm y luego se centrifugó durante 20 minutos a 50.000 g y 4°C. Se desechó el sobrenadante resultante y el sedimento se

recogió en un pequeño volumen con 5 mmol/l tampón TRIS-acetato pH 7,0 (aproximadamente 2 ml/g peso fresco original) y nuevamente se homogeneizó con 10 carreras de pistón a 500 rpm. Después de determinar la concentración de proteína el homogenato de membrana fue ajustado con 5 mmol/l tampón TRIS-acetato pH 7,0 a una concentración de proteína de 10 mg proteína/ml y se congelaron alicuotas hasta el ensayo.

Para el ensayo de ligadura de receptor se descongeló la alicuota y se diluyó 1:10 con 5 mmol/l de tampón TRIS-acetato pH 7,0, se homogeneizó con 10 carreras de pistón a 500 rpm con el homogeneizador Potter (10 carreras de pistón a 500 rpm) enfriando con hielo y se centrifugó durante 60 minutos a 55.000 g a 4°C. Se decantó el sobrenadante y el sedimento de membrana se ajustó con 50 mmol/l tampón TRIS-acetato helado pH 7,0 a una concentración de proteína de 1 mg/ml y nuevamente se homogeneizó con 10 carreras de pistón a 500 rpm y se mantuvo en suspensión con agitador magnético en baño de hielo. Se usaron en cada ensayo de ligadura de receptor 100 µl de este homogenato de membrana por cada 1 ml de preparado.

En el ensayo de ligadura se uso como tampón 50 mmol/l TRIS-acetato pH 7,0 y como ligando radioactivo 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (B.M. Baron y colaboradores, 1996). La proporción de ligadura no específica se determinó en presencia de 1

mmol/l de glicina.

En otras preparaciones se agregaron los compuestos de la invención en series de concentración y se determinó el desplazamiento del ligando radioactivo de su ligadura específica con el punto de ligadura de glicina del canal receptor NMDA. Cada preparación triple fue incubada durante 120 minutos a 4°C y luego se cosecho por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B) para determinar el ligando radioactivo ligado al homogenato de membrana. La radioactividad retenida sobre los filtros de fibra de vidrio fue medida en contador β después de agregar escintilador.

La afinidad de los compuestos de la invención al punto de ligadura de glicina del canal receptor NMDA fue calculada por regresión alinear como IC_{50} (concentración con 50% de desplazamiento del ligando radioactivo de su ligadura específica) por la ley de efecto de masas y esta indicada en la tabla 1 después de conversión por la ecuación de Cheng-Prusoff como valor K_i (promedio de tres ensayos) o como proporción porcentual del ligando radioactivo previamente combinado (*ut supra*) que es desplazado de su ligadura específica a una concentración de 10 μ mol/l de la sustancia de la invención a ensayar.

123
124

Tabla 1

Ejemplo	Punto de ligadura de glicina del canal receptor NMDA	
	Ki ((μ mol/l)	Desplazamiento (% , 10 μ 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
81	-	66
81	-	96
83	-	93
84	-	79
85	-	61
86	-	33
87	-	37
88	-	34

89		30
90		46
91		46
92		62
93		44
94		55
95		33
96		29
97		39
98		51
99		43
100		80
101		98
102		61

Ejemplo 104

Corrientes iónicas inducidas por NMDA/glicina en Oocitos de *Xenopus* inyectados con ARN

El ensayo para la determinación de modificaciones funcionales del canal receptor NMDA por un compuesto de la invención de la fórmula I se llevo a cabo en oocitos de la rana de garras sudafricana *Xenopus laevis*. Para ello se formaron canales neuronales receptores de NMDA en los oocitos después de inyección de ARN de cerebro de ratas y se midieron las corrientes iónicas desarrolladas por la coaplicación de NMDA y glicina.

Se microinyectaron oocitos de *Xenopus* de los estados V y VI (Dumont, J.N. Journal of Morphology, Vol 136, 1972) con ARN total de tejido de cerebro de ratas adultas (100 - 130 ng/celula) y se mantuvieron hasta 10 días en medio de cultivo (composición en mmol/l: 88,0 NaCl, 1,0 KCl, 1,5 CaCl₂, 0,8

MgSO₄, 2,4 NaHCO₃, 5 HEPES, 100 UI/ml penicilina, 100 µg/ml estreptomicina, pH 7,4) a 20°C. Se registraron corrientes iónicas transmembranas con ayuda de la técnica convencional de tensión de bornes de dos electrodos bajo un potencial de manutención de -70mV (P.Bloms-Funke, P.M.Madeja, U.Musshoff, E.J.Speckmann, Neuroscience Letters, Vol 205, pag. 115, 1996). Para el registro de datos y control del aparato de ensayo se usaron la interfase OTC y la lógica Cellworks (nps, FRG). Se agregaron los compuestos de la invención en un medio nominalmente exento de Mg²⁺ (composición en mmol/l: 89,0 NaCl, 1,0 KCl, 1,8 CaCl₂, 2,4 NaHCO₃, 5 HEPES, pH 7,4) y se aplicó sistémicamente con ayuda de un borne de concentración (npi, FRG). Para ensayar el efecto de las sustancias, transmitido a través del punto de ligadura B de glicina del canal receptor de NMDA se registró la curva de glicina-efecto de dosis con y sin el correspondiente compuesto según la invención. Para ello se coaplicó acumulativamente NMDA en una concentración fija de 100 µmol/l con glicina en concentraciones crecientes (0 - 100 µmol/l). A continuación se repitió el experimento del mismo modo con una concentración fija del compuesto según la invención. Para evaluar la selectividad para canales receptores de NMDA contra AMPA se investigaron los efectos del compuesto de la invención (10 µmol/l) adicionales a las corrientes iónicas

126
127

desarrolladas por AMPA (100 $\mu\text{mol/l}$). Las amplitudes de corriente fueron normalizadas a la respuesta de control a la coaplicación de NMDA (100 $\mu\text{mol/l}$) con glicina (10 $\mu\text{mol/l}$). El análisis de datos se realizó con la lógica Igor-Pro (version 3.1, WaveMetrics, EEUU). Todos los experimentos están indicados como promedio $\pm$ error standard (SEM) de al menos tres experimentos en oocitos distintos de al menos dos ranas. La significancia de magnitudes de medicion no apareadas se calculo con ayuda del ensayo U ded Mann-Whitney y para magnitudes apareadas por el ensayo de Wilcoxon (Sysstat, SPSS Inc., EEUU). Los valores EC_{50} se calcularon por la siguiente formula

$$Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/\text{EC}_{50})^{-p})$$

(en donde $Y_{\min}$ = Valor minimo de ensayo, $Y_{\max}$ = valor maximo de ansayo, Y = amplitud relativa de corriente, X = concentración de la sustancia de ensayo, p = factor de pendiente). En el caso de desplazamiento hacia la derecha de la curva de efecto de dosis-glicina se determino graficamente el valor pA_2 del compuesto de la invención an base a una regresion de Schild. Las relaciones de concentración fueron calculadas independientemente en base a los valores EC_{50} para cada curva de efecto de dosis.

En la figura 1 se muestra para el ejemplo 2 el desplazamiento hacia la derecha de la curva de efecto de

dosis-glicina (amplitud relativa: amplitud de corriente normalizada a la respuesta después de administración de NMDA/glicina (100/10 $\mu\text{mol/l}$). En la tabla 2 se resumen los resultados de algunos compuestos seleccionados de la invención, respectivamente de su efecto sobre la curva de efecto de dosis/glicina así como sobre las corrientes iónicas inducidas por AMPA.

Tabla 2: Efecto de compuestos de la invención sobre corrientes iónicas inducidas por NMDA/glicina y AMPA en oocitos inyectados con ARN.

Ejemplo No.	Corrientes iónicas inducidas por NMDA/glicina Valor pA_2 contra curva de efecto dosis/glicina	Corrientes iónicas inducidas por AMPA Inhibición con 10 $\mu\text{mol/l}$ de los compuestos según la invención
2	6,40	5,4% (n=2)

Ejemplo 105

Ensayo de formalina en ratas

Las investigaciones para la determinación del efecto antinociceptivo de los compuestos según la invención de la fórmula I se llevaron a cabo con el ensayo de formalina en ratas macho Sprague-Dawley de 150 - 170 g.

En el ensayo de formalina se distingue una primera fase (temprana) (0 - 15 minutos después de la inyección de formalina) y una segunda fase (tardía) (15 - 60 minutos después de la inyección de formalina) (D. Dubuissou,

S.G.Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). La fase temprana constituye un modelo de dolor agudo como reacción directa a la inyección de formalina, mientras la fase tardía se considera como modelo de dolor persistente (crónico) (T.J.Coderre, J.Katz, A.L.Vaccarino, R.Melzack, Pain, Vol 52, pag. 259, 1993).

Los compuestos de la invención fueron investigados en la segunda fase del ensayo de formalina para obtener datos sobre el efecto de la sustancia en casos de dolor crónico/inflamatorio.

Mediante una única inyección subcutánea de formalina (50 µl, 5%) en la parte dorsal de la pata trasera derecha se indujo en animales libremente móviles una reacción nociceptiva que queda representada por los siguientes parámetros de comportamiento: Levantamiento y mantenimiento de la pata afectada (puntaje 1), agitación y sacudidas (puntaje 2), lamido y mordido (puntaje 3). Los diferentes modos de comportamiento inducidos por la inyección de formalina fueron evaluados continuamente por observación de los animales en la fase tardía del ensayo de formalina y ponderados diferencialmente en la evaluación. El comportamiento normal en que el animal se apoya uniformemente sobre las cuatro patas se registra como puntaje 0. De acuerdo al tipo de aplicación de los compuestos de la invención se eligió el instante de aplicación precedente a la inyección de

formalina (intraperitoneal: 15 minutos, intravenosa: 5 minutos). Después de la inyección de sustancias eficaces nociceptivamente en el ensayo de formalina se reducen o incluso se anulan los comportamientos descritos (puntajes 1 a 3) de los animales. La comparación se hace con animales de control que reciben el vehículo (solvente) antes de la aplicación de formalina. El comportamiento nociceptivo se calcula como el así denominado régimen de dolor (pain rate, PR). Los diversos parámetros de comportamiento fueron ponderados en forma diferente (factor 0, 1, 2, 3). El cálculo se hizo a intervalos parciales de 3 minutos por la siguiente fórmula:

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

Correspondiendo T_0 , T_1 , T_2 y T_3 respectivamente al tiempo en segundos en que el animal exhibió el comportamiento 0, 1, 2 o 3. Los grupos de sustancias y vehículo comprenden cada uno 10 animales. En base a los cálculos de PR se determinó el efecto de la sustancia como variación porcentual con relación al control. El cálculo ED_{50} se hizo por análisis de regresión.

Todos los compuestos de la invención ensayados evidenciaron una inhibición medianamente fuerte hasta fuerte de la nocicepción inducida por formalina.

Los resultados de investigaciones seleccionadas en el ensayo de formalina en ratas están resumidos en la siguiente

130
131

tabla.

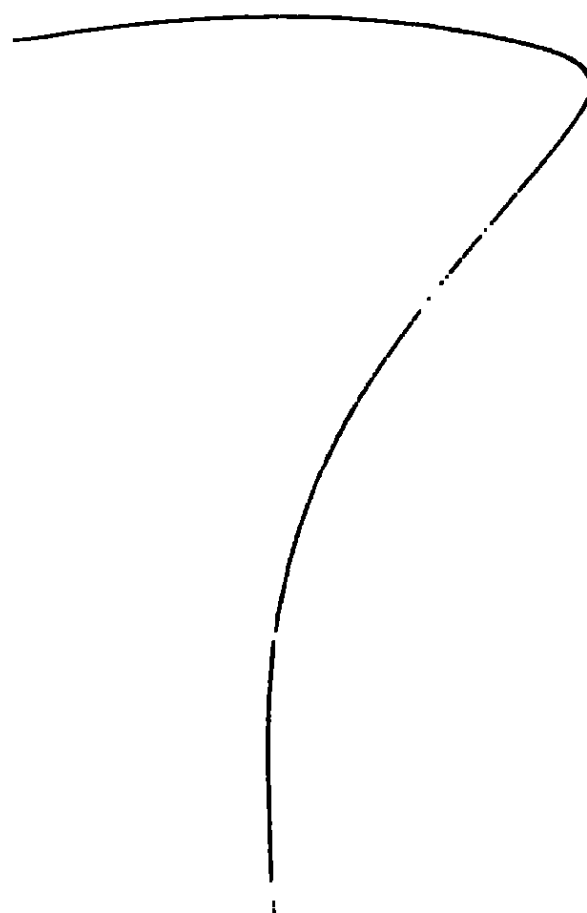
Tabla 3

Compuesto	Tipo de aplicación	Dosificación [ng/kg]	% Inhibición de la nocicepción inducida por formalina
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

Ejemplo 106

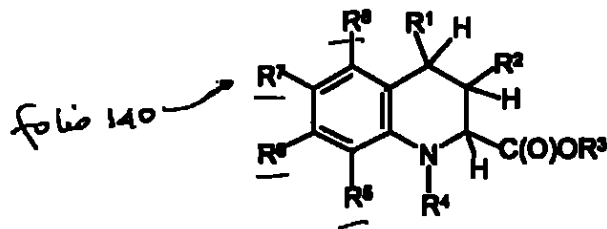
Forma de aplicación parenteral

38,5 g del compuesto 2 se disuelven en 1 litro de agua para inyecciones a temperatura ambiente y se ajustan a condiciones isotónicas por agregado de glucosa anhidra inyectable.



REIVINDICACIONES

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



I

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, en la cual ya sea

los radicales R^1 y R^2 en conjunto, no sustituidos o mono o polisustituidos, representan

$-(CH_2)_n-$, siendo $n = 3$ a 10 ,

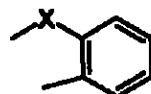
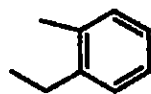
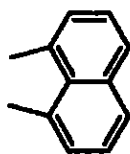
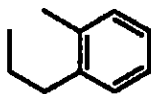
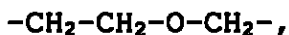
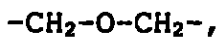
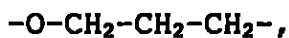
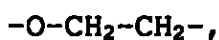
$-CH=CH-CH_2-$

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

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

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

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



X = O, S.

R³ esta elegido del grupo que comprende

H; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₁-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 N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o

polisustituido ,

R^4 esta elegido del grupo que comprende

R^{4a} o ZR^{4a} , siendo Z uno de los radicales C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, estando elegido R^{4a} entre los radicales

H; C_1-C_{12} -alquilo, C_2-C_{12} -alquenilo o C_1-C_{12} -alquinilo, 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 donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido,

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ o $S(O_2)R^9$, estando elegido R^9 entre

H; C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_1-C_{10} -alquinilo, 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 donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, 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; SR^{10} , estando elegido R^{10} entre arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $C(S)NR^{11}NR^{12}$ o $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, estando elegidos R^{11} , R^{12} y R^{13} independientemente entre si entre los radicales

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, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; *los demás son válidos.*

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están elegidos independientemente entre si del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido, 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} , $S(O)R^{14}$, o $S(O_2)R^{14}$, estando elegido R^{14} 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 que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶, o C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ o S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, estando elegidos R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ independientemente entre si entre los radicales

H, O; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₂-C₁₈-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 que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;o

R¹⁵ y R¹⁶ o R¹⁶ y R¹⁷ en conjunto representan un radical C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en

el ciclo está sustituido por N, S u O, o

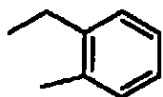
R^5 y R^6 , R^6 y R^7 o R^7 y R^8 en conjunto representan

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

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

con la condición que

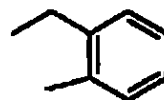
cuando R^1 y R^2 en conjunto representan $-CH=CH-CH_2-$ o



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

cuando R^1 y R^2 en conjunto representan $-CH=CH-CH_2-$ y R^3 representa CH_3 , no son simultáneamente $R^7 = H$, Cl u OCH_3 y R^5 , R^6 y $R^8 = H$,

cuando R^{1b} y R^{2a} en conjunto representan $-CH=CH-CH_2$ y R^3 representa H, no son simultáneamente $R^7 = OCH_3$ o $C(O)NH_2$, y R^5 , R^6 y $R^8 = H$, R^5 y $R^7 = CH_3$ y R^6 y $R^8 = H$ o $R^5 = OCH_3$ y R^5 , R^6 y $R^8 = H$,



cuando R^{1b} y R^{2a} en conjunto representan u $-O-CH_2-CH_2$ y R^3 representa C_2H_5 , no son simultáneamente $R^7 = H$, Cl , CH_3 , OCH_3 o NO_2 , y R^5 , R^6 y $R^8 = H$, o $R^5 = NO_2$ y R^6 , R^7

y $R^0 = H$,

o

R^1 esta elegido del grupo que comprende

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

OR^{19} , SR^{19} , o SO_2R^{19} , estando elegido R^{19} del grupo que comprende

C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo o C_2 - C_{10} -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 que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo o heteroarilo, no sustituidos o mono o polisustituidos;

R^2 esta elegido del grupo que comprende

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^1 arilo, O-arilo o S-arilo cuando R^2 representa fenilo,

R^3 esta elegido del grupo que comprende

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, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido

R^4 esta elegido del grupo que comprende

R^{4a} o ZR^{4a} , siendo Z uno de los radicales C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, estando elegido R^{4a} entre los radicales

H; C_1-C_{12} -alquilo, C_2-C_{12} -alquenilo o C_1-C_{12} -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 donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido,

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ o $S(O_2)R^9$, estando

elegido R^9 entre

H; C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_1-C_{10} -alquinilo, 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 donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, 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;

SR^{10} , estando elegido R^{10} entre arilo o heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido,

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $C(S)NR^{11}NR^{12}$ o $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, estando elegidos R^{11} , R^{12} y R^{13} independientemente entre si entre los radicales

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, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N,

S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido; $\underline{R^5}$, $\underline{R^6}$, $\underline{R^7}$ y $\underline{R^8}$ 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 que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, alquilarilo o alquilheteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido, arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶, o C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ o S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, estando elegidos R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ independientemente entre si entre los radicales

H, O; C₁-C₁₈-alquilo, C₂-C₁₈-alquenilo o C₂-C₁₈-

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

R¹⁵ y R¹⁶ o R¹⁶ y R¹⁷ en conjunto representan un radical C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N, S u O, o

R⁵ y R⁶, R⁶ y R⁷ o R⁷ y R⁸ en conjunto representan =CR¹⁸-CH=CH-CH= o =CH-CR¹⁸=CH-CH=, estando elegido R¹⁸ entre

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

con la condicion que

cuando R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ = H

• no son simultáneamente R¹ = CH₃, R³ = H o CH₃ y R² y R⁵ = H;

• no son simultáneamente $R^1 =$ fenilo no sustituido, $R^3 =$

C_2H_5 y R^2 y $R^5 = H$;

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

• no son simultáneamente $R^1 =$ S-fenilo, $R^2 = H$, $R^7 = Cl$

y $R^3 = CH_3$

• no son simultáneamente $R^1 =$ S-2-piridinilo, $R^2 = CH_3$

, $R^7 = OCH_3$ y $R^3 = -CH_3 -CH=CH_2$ o

cuando R^2 , R^4 , R^5 y $R^7 = H$ y R^6 y $R^8 = Cl$,

• no son simultáneamente $R^1 =$ dioxolano 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 del grupo que comprende

H; C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_1-C_{10} -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;

$C(O)R^9$, estando elegido R^9 entre

H; C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_1-C_{10} -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, 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.

3.- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque R⁴ esta elegido entre

H; C₁-C₁₀-alquilo no sustituido o mono o polisustituido; fenilo no sustituido o mono o polisustituido; preferiblemente H, CH₃ o C₂H₅, particularmente H.

4.- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R³ esta elegido entre

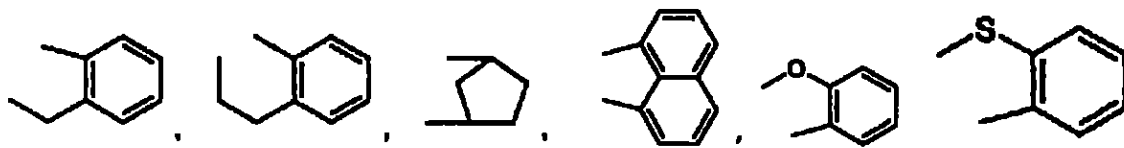
H; C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o C₁-C₁₀-alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos, C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido o un heterociclo correspondiente en donde al menos un átomo de carbono en el ciclo está sustituido por N u O, alquilarilo no sustituido o mono o polisustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o mono o polisustituido.

5.- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque R³ esta elegido entre

H; C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, no sustituidos o mono o polisustituidos,

preferiblemente H, CH₃ o C₂H₅, particularmente H.

(6).- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque R¹ y R² en conjunto representan -O-CH₂-CH₂-, (-CH₂)_n con n= 3-6, preferiblemente 3 o 6,



preferiblemente -CH=CH-CH₂- o -CH=CH-CH₂-CH₂-, particularmente -CH=CH-CH₂-.

(7).- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque R¹ está elegido del grupo que comprende fenilo, naftilo o antraceniilo, no sustituido o mono o polisustituido; OR¹⁹ o SR¹⁹, estando seleccionado R¹⁹ entre

C₁-C₆-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃-C₈-cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido;

preferiblemente naftilo o antraceniilo o particularmente fenilo, no sustituido o mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre:

F, Cl, Br, I, metoxi, etoxi, propoxi, metilo, etilo, propilo (n-propilo, i-propilo), butilo (n-butilo, i-butilo, t-butilo), carboxi, nitro,

benciloxi, fenilo, hidroxilo, fenoxi,
trifluormetilo, dioxolilo o SCH₃

u OR¹⁹ o SR¹⁹ con R¹⁹ elegido entre

C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no
sustituido o mono o polisustituido; C₃-C₈-
cicloalquilo, saturado o insaturado, no sustituido
o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono
o polisustituido;

particularmente fenilo, naftilo o antracenilo, no
sustituidos, O-hidroxietilo, etoxinaftilo, 4-hidroxi-3-
metoxifenilo, 4-propoxifenilo, 2,3,4-trimetilfenilo,
2,4,5-trimetoxifenilo, SCH₃, 2-clorofenilo, 3-
clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-
fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-
bromofenilo, 4-bromofenilo, 2,6-diclorofenilo, 4-
carboxifenilo, 3-nitrofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2,5-
dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-benciloxi-3-
metoxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 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-clorometilfenilo, 4-ter-
butilfenilo, 3,5-bis(trifluorometil)-fenilo, 4-
acetoxifenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-
difluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-

trifluorometilfenilo, 4-trifluormetilfenilo, 3-metoxifenilo, 2 o 3 o 4-benciloxifenilo, S-fenilo o 6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

8.- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque R^2 está elegido del grupo que comprende H; C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; fenilo, , no sustituido o mono o polisustituido, preferiblemente H, fenilo no sustituido; 4-metoxifenilo o CH_3 , particularmente H.

9.- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están elegidos independientemente entre sí del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido,

OR^{14} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, o SR^{14} , estando elegido R^{14} del grupo que comprende

H, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; C_3-C_8 -cicloalquilo, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos o un heterociclo correspondiente, en que al menos un átomo

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

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, estando elegidos R^{15} y R^{16} independientemente entre si entre los radicales

H, O; C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o C_2-C_{10} -alquinilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos.

10. Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están elegidos independientemente entre si del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -alquinilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido,

OR^{14} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$ o SR^{14} , estando elegido R^{14} del grupo que comprende

H, C_1-C_4 -alquilo, ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono o polisustituidos; arilo, no sustituido o mono o polisustituido;

preferiblemente en que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están elegidos independientemente entre si del grupo que comprende

H, F, Cl, Br, I, CN, C_1-C_4 -alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido,

OR¹⁴ o SR¹⁴, estando elegido R¹⁴ del grupo que comprende

C₁-C₄-alquilo, ramificado o no ramificado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo, no sustituido o mono o polisustituido;

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

H, F, Cl, Br, I, CN, CH₃, CF₃, t-butilo, i-butilo, -OCH₃, -OCF₃, SCH₃, -O-fenilo.

(11.)- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque

R⁵, R⁶, y R⁸ representan H y R⁷ representa Cl o en que

R⁵ y R⁷ representan H y R⁶ y R⁸ representan Cl.

(12.)- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizados porque comprenden

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

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

6-cloro-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-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

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

ácido 6-cloro-7-trifluorometil-4-(2,4,6-trimetilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

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

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

ácido 6-iodo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico

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

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

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-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

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

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

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

4-(4-ter-butilfenil)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-

carboxilato de etilo

ácido 5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

5,7-dicloro-4-(3-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

5,7-dicloro-4-(2-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

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

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

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

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

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

6-cloro-4-(3-fluoro-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-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

carboxilato de etilo

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

carboxilato de etilo

6-cloro-4-(4-trifluormetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-

2-carboxilato de etilo

6-cloro-4-(2-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-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-

octahidrofenantridin-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-azabenz[o]fluorantren-

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

ácido

7,8-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido

6-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido

6,8,9-tricloro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-furo[3,2-

c]quinolin-4-carboxílico

ácido 8-metoxi-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 5,6,8-tricloro-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-iodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-iodo-4-(4-metilsulfanil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2-etoxi-naftalen-1-il)-6-iodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-4-(4-propoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2,4-dimetoxi-3-metilfenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

2-trifluorometoxi-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahidro-5-azacicloocta[a]naftalen-6-carboxilato de etilo

6-sec-butil-4-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 4-antracen-9-il-6-cloro-8-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-sec-butil-4-naftalen-1-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-8-fenoxi-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-6-fluoro-4-naftalen-2-il-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-fenoxi-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-cloro-8-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-
2-carboxílico

ácido 8-cloro-6-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-
2-carboxílico

ácido 4-(4-bromo-fenil)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 7,8-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

ácido 4-(2-cloro-fenil)-6-ciano-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxílico

6-bromo-8-cloro-3-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo

ácido 6-bromo-8-cloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-bromo-4-(2-bromo-fenil)-8-cloro-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-6-metilsulfanil-
1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-ciano-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

4-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-6-ter-butyl-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

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

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

ácido 1,3-dicloro-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenczo-
[k]fenantridin-6-carboxílico

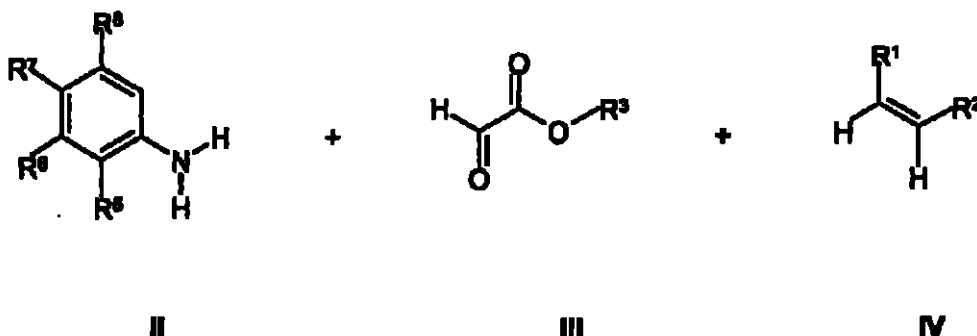
ácido 1,3-dicloro-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]-
quinolin-6-carboxílico

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

13.- Derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxílico sustituidos según las reivindicaciones 1 a 12, en
forma de sus clorhidratos.

14.- Procedimiento de preparación de derivados de ácido
1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos según la

reivindicacion 1 con $R^4 = H$, caracterizado porque anilinas según la fórmula II, en que R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen uno de los significados arriba indicados,



se hacen reaccionar con esteres de ácido glioxalico según la fórmula III y olefinas de la fórmula IV, en que R^1 y R^2 tienen uno de los significados indicados en la reivindicacion 1, con ácido trifluoracético a temperaturas entre 0°C y 100°C.

15.- Procedimiento según la reivindicacion 14, caracterizado porque el tiempo de reacción es de 0,25 a 12 horas, preferiblemente como maximo 2 horas, a temperaturas entre 20 y 40°C, preferiblemente temperatura ambiente y/o que la reacción se realice con todos los reactivos inicialmente presentes.

16.- Procedimiento de preparación de derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituidos según la reivindicacion 1 con $R^4 \neq H$, caracterizado porque después del transcurso de la reacción según la reivindicacion 13 el producto de reacción con $R^4 = H$ se sigue haciendo reaccionar en forma convencional para sustituir el hidrogeno de R^4

correspondientemente a los otros significados de R^4 en la reivindicación 1.

(17).- Procedimiento según las reivindicaciones 14 a 16 caracterizado porque en un reactivo inicial usado en el procedimiento al menos un radical OH es sustituido por un radical $OSi(Ph)_2$ -ter-butilo, al menos un radical SH por un grupo S-p-metoxibencilo y/o al menos un radical NH_2 por un grupo NO_2 y antes de la purificación del producto final al menos uno y preferiblemente todos los grupos $OSi(Ph)_2$ -ter-butilo son desdoblados con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y/o al menos uno y preferiblemente todos los grupos p-metoxibencilo son desdoblados con una metalamida, preferiblemente amida sodica y/o al menos uno y preferiblemente todos los grupos NO_2 son reducidos a NH_2 .

(18).- Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 17 caracterizado porque antes de la purificación del producto final se saponifica un producto del procedimiento que tiene al menos un sustituyente $C(O)OCH_3$ - y/o $C(S)OCH_3$ con solución de NaOH o KOH en metanol, a $40^\circ C$ - $60^\circ C$.

(19).- Medicamento que contiene como sustancia activa al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 13, en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

20.-Medicamento según la reivindicación 19 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 representan H y R^7 representa Cl o en que

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

21.-Medicamento según una de las reivindicaciones 19 o 20, caracterizado porque la sustancia activa está elegida del grupo que comprende

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

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

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

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

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

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

ácido 6-cloro-7-trifluorometil-4-(2,4,6-trimetilfenil)-
1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-naftalen-2-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato de etilo

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

ácido 6-iodo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

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

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

5,7-dicloro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-
carboxilato

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

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-tetrahydroquinolin-2-
carboxílico

5,7-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-

2-carboxilato de etilo

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

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

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

4-(4-ter-butilfenil)-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 5,7-dicloro-4-(2-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 5,7-dicloro-4-(3-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 5,7-dicloro-4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

5,7-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

5,7-dicloro-4-(3-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

5,7-dicloro-4-(2-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 5,7-dicloro-4-(4-bromo-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

5,7-dicloro-4-(3-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

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

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

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

5,7-dicloro-4-(3,4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

6-cloro-4-(3-fluoro-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

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

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

6-cloro-4-(2-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-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-
octahidrofenantridin-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-azabenzofluorantren-
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

ácido 7,8-dicloro-4-(2-cloro-fenil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 6,8,9-tricloro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-furo[3,2-
c]quinolin-4-carboxílico

ácido 8-metoxi-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 5,6,8-tricloro-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-iodo-1,2,3,4-
tetrahidroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-iodo-4-(4-metilsulfanil-fenil)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(2-etoxi-naftalen-1-il)-6-iodo-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-4-(4-propoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-

2-carboxílico

ácido 4-(2,4-dimetoxi-3-metilfenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

2-trifluorometoxi-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahidro-5-aza-

cicloocta[a]naftalen-6-carboxilato de etilo

6-sec-butil-4-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 4-antracen-9-il-6-cloro-8-metil-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-sec-butil-4-naftalen-1-il-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-

2-carboxílico

ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-8-fenoxi-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 8-cloro-6-fluoro-4-naftalen-2-il-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-fenoxi-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-cloro-8-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-

2-carboxílico

ácido 8-cloro-6-fluoro-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-bromo-fenil)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 7,8-dicloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-cloro-4-(4-cloro-fenil)-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

2-ciano-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]-quinolin-6-carboxilato de etilo

ácido 4-(2-cloro-fenil)-6-ciano-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

6-bromo-8-cloro-3-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

ácido 6-bromo-8-cloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-bromo-4-(2-bromo-fenil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-6-metilsulfanil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

ácido 6-ciano-3,4-bis(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

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

4-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-6-ter-butyl-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo

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

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

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

ácido 1,3-dicloro-5,6,6a,7,8,12b-hexahidrobenczo-[k]fenantridin-6-carboxílico

ácido 1,3-dicloro-5,6a,7,11b-tetrahidro-6H-indeno[2,1-c]-quinolin-6-carboxílico

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

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el clorhidrato.

22. Uso de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 13, en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el clorhidrato,

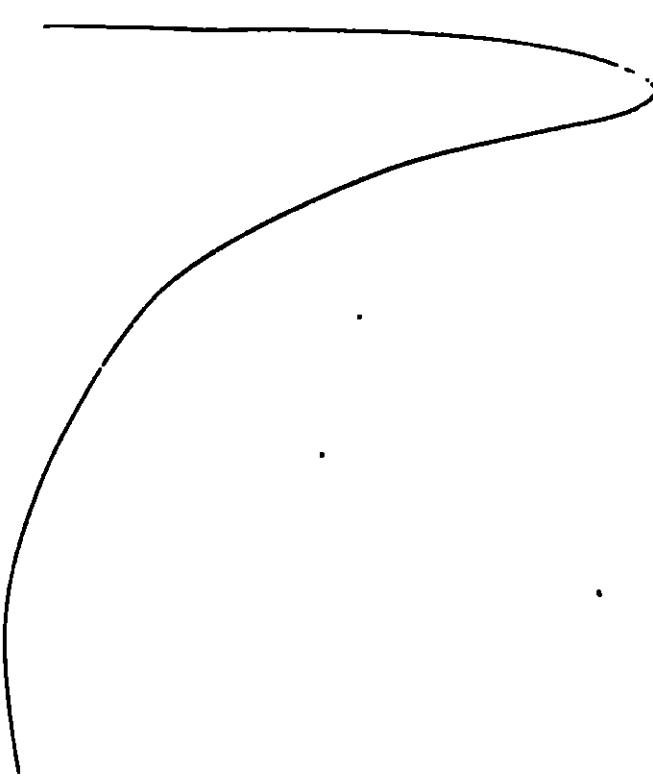
para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, particularmente dolores crónicos y neuropáticos, y/o el tratamiento de migrañas.

23.- Uso de al menos un un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 13, en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium y/o diarrea.

24.- Uso de al menos un un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 13, en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el clorhidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento/profilaxis de epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, glaucoma, osteoporosis, ototoxicidad, fenomenos de desintoxicacion inherentes a abuso de drogas y de alcohol, apoplejia, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxia y/o para

la anxiolisis y anestesia.

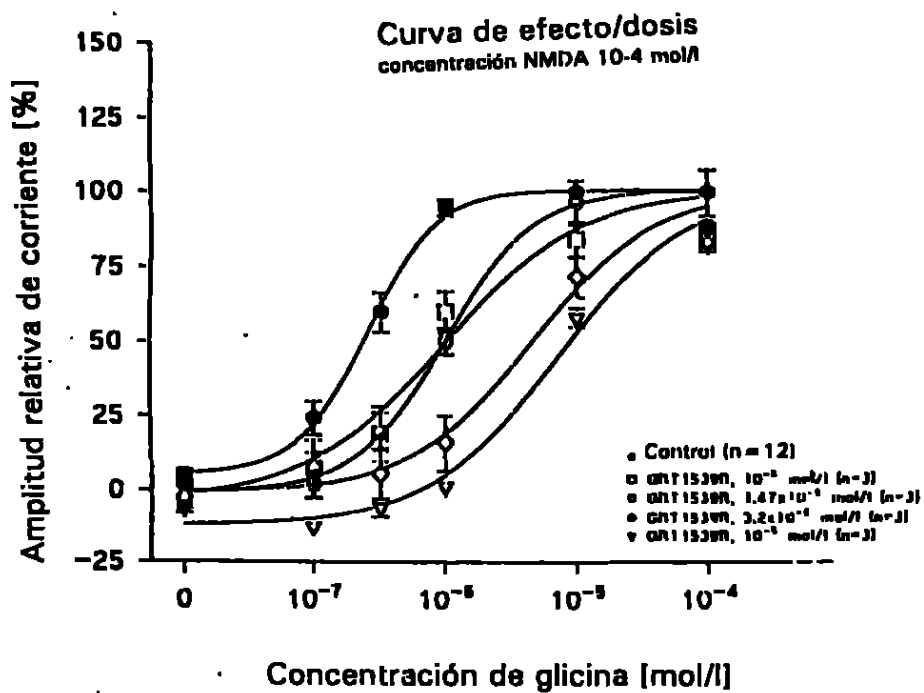
(25) - Uso de al menos un derivado de ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 13, en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, particularmente mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, particularmente el 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 sidosica, 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.



Se retiraron folios 177 y 178
Tarjetas ~~A~~ 26-03-01

170
171

FIGURA 1



Folio 171 a 176 ~~177 a 178~~
Excedo por publicación
202050
Dic 2 2002

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

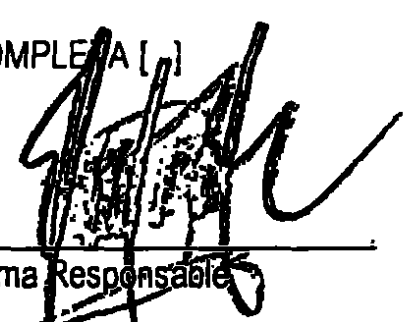
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha

Indicación: 81708184
Fecha: 2001-02-05
Tramite: DE INTERNO
Dependencia: DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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



181
174

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:

Radicación No.	01-8184
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio No.	1068
Folios	001

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

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

19 ABR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

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