

244

243

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-016685- -00007-0000

Fecha: 2008-01-11 15:58:15 Dep: 2020 NULCREACIONE
 Tra: 11 PATENTABILIDAD Dep: 379 FASE NACIONALIT
 Act: 441 RESEÑA SOBRE LA... Folios: 120

Clarke, Modet & C^o
 COLOMBIA

ESCOBAR, URIBE ASOCIADOS
 Intellectual Property

P-543

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 04-016.685

Solicitud de patente a nombre de **INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION** domiciliada Massachussets, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10419 notificado por fijación en lista el 31 de agosto de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1321, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizan las modificaciones más abajo enunciadas y en algunas partes de la descripción donde se corrigieron errores de estilo y de redacción.

1.1 Como primera medida me permito decir que se modificó el título de la presente invención, el cual quedará para cualquier efecto como sigue:

"Derivados de Indeno [1,2-c]isoquinolina"

1.2 Se aclaró dentro de la descripción, en especial en la página 20 (nueva página 18) el sentido del segundo párrafo con el fin que se distinga entre el término "aril" y el término "heteroaril" así como lo sugirió el examinador.

1.3 En la página 49 (nueva página 45) se reemplazó el término "clorosulfonil cloruro" por el nombre correcto "ácido clorusulfónico". Este error es evidente

244

toda vez que como se puede apreciar en el esquema 1 que muestra esta etapa, aparece el reactivo " ClSO_3H " el cual corresponde al ácido en mención.

1.4 En la página 23 (nueva página 20) de la descripción, se eliminó la palabra no dentro de la expresión "no incluyen, pero no se limitan a", esto con el ánimo que se entienda que los grupos heterociclos a los que se refieren los ejemplos incluyen los nombrados. Esta modificación también obedece a enmendar un error involuntario de digitación del texto en español.

1.5 En la reivindicación 4 se canceló el término "*-aminodialquilo*" y además el término *aminoalquilo* se encuentra definido dentro de la reivindicación 1 dentro de los significados de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} .

1.6 Se sustituyó la expresión "*que preceden a B*" por la traducción correcta "*B anteriores*" dentro de las reivindicaciones. Esto con el fin que se entienda que se hace referencia a los sustituyentes mencionados para B y no los de A.

1.7 Se cambió la dependencia de la reivindicación 19 para que la misma dependa directamente de la reivindicación 1.

1.8 Se introdujo dentro de dicha reivindicación 19 la expresión " $-\text{NZ}, \text{Z}_1$ y N , Z_1 y Z_2 se combinan para formar..." con el fin de restringir el significado de B para este sustituyente en este caso. El sustento se encuentra en la descripción y en la reivindicación 1.

1.9 En la reivindicación 22, se cambió la expresión " $-(\text{CH}_2)_n\text{D}$, en donde n es un número entero en el rango entre 1-5, y D es hidrógeno," por el significado equivalente alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$. Esto teniendo en cuenta los significados para Z_1 y Z_2 revelados en la reivindicación 1 de la solicitud.

1.10 En las reivindicaciones 50, 58 y 66 se introdujo el sustituyente alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ en la parte donde se establece que pueden ser sustituidos a fin de que se entienda que este sustituyente también puede estar sustituido, como así se menciona en la descripción.

1.11 Se canceló el término "*S*" para el sustituyente R_5 dentro de las reivindicaciones 56 y 57.

1.12 Aunque el solicitante es de la opinión que la descripción enseña cómo llevar a cabo el método de las reivindicaciones 63 y 64 y en especial en el esquema 1 y que la persona normalmente versada en la materia entendería que condiciones son las suficientes para realizar la transformación, modificó dichas reivindicaciones a fin de introducir condiciones experimentales para el método de producción de las reivindicaciones 63 y 64 de acuerdo con lo expuesto en el ejemplo 1(g) y el esquema 1 de la descripción.

245

246

1.13 La reivindicación 21 se hizo dependiente directamente de la reivindicación 1.

1.14 Se corrigió la dependencia de la antigua reivindicación 67 a fin de que sea dependiente de la reivindicación inmediatamente anterior.

En cuanto a estas modificaciones me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y unidad de invención planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para este efecto, me permito acompañar los recibos de pago No. 07-104,713 del 26 de diciembre de 2007 y 08-1,516; 08-1,517; 08-1,518 del 4 de enero de 2007, con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Claridad de la solicitud

Respecto a este punto me permito decir que mediante las modificaciones realizadas tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio queda subsanada la mayoría de las objeciones.

Adicionalmente, es deseo del solicitante aclarar ciertos aspectos en cuanto a otras objeciones de claridad planteadas por el examinador y que no se consideró necesario realizar modificaciones.

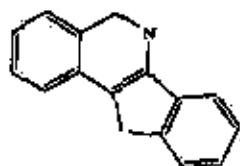
Así las cosas, en el caso donde ese despacho afirma que no hay sustento para los compuestos donde el radical R_5 no es NH ó S y X no es $-CH_2-$, $-O-$ ó $-NH-$, me permito dirigir la atención del examinador a las páginas 11 hasta la página 16 línea 21 de la descripción original y en especial a la tabla que aparece en la página 13 donde claramente se dice que R_5 es O y X es átomo de azufre (sexta fila) o un grupo amino (séptima fila).

En este orden de ideas, en cuanto a la cancelación de los sustituyentes NH, S para el radical R_5 y los sustituyentes O para X dentro de la reivindicación 2 (dicha reivindicación continúa indicado que X puede ser NH) se encuentra claramente sustentado por la tabla que se ubica en la página 13 de la descripción donde se muestran modalidades ilustrativas para R_5 y X en compuestos de la fórmula Ib. Esta tabla muestra ocho diferentes modalidades de lo que puede ser X ($-S-$ ó $-NH-$ cuando R_5 es oxígeno. Por lo tanto, la reivindicación 2 tiene su sustento en dicha tabla.

Adicionalmente, se incluye una nueva reivindicación 68 que se basa en el contenido de la página 30 último párrafo.

3. Unidad de invención

En cuanto a este requisito, el solicitante desea manifestar que los compuestos revelados dentro del capítulo reivindicatorio poseen una característica estructural común y es la estructura central tetracíclica que se muestra a continuación:



incluso aunque los grupos X sean diferentes como en el caso que sean nitrógeno, oxígeno o azufre ó carbono, se puede apreciar que se conserva la estructura principal, es decir los cuatro anillos.

De otra parte, los compuestos para los cuales X es O ó S, es de esperarse además que por ser estos dos átomos isoelectrónicos e isostéricos, la actividad de los mismos sea equiparable y por lo tanto al poseer estructura y actividad similares y comunes, se cumple con lo requerido por ese despacho en términos de unidad de invención.

Respetuosamente, hacemos un llamado al examinador para que en un correcto examen no limite el alcance de la solicitud bajo una subjetiva falta de unidad de invención que no existe o por lo menos no ha sido demostrada, por el simple hecho que el examinador considera que hay muchos compuestos cubiertos en la primera reivindicación.

Para ilustrar nuestra posición, aun cuando sabemos que la SIC tiene sus posiciones diferentes y autónomas y las respetamos, hacemos alusión a la manera como este requisito es evaluado en la Oficina Europea de Patente que ha sido ejemplo a seguir por los examinadores colombianos.

La página 43 de la parte C de la guía para el examen en la EPO, adjuntamos copia, establece:

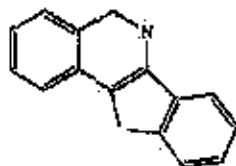
7.4a Donde una sola reivindicación define (químicas o no químicas) alternativas, por ejemplo, las fórmulas Markush, la unidad de invención debería ser considerada que existe cuando las alternativas son de un naturaleza similar (ver III, 3.7).

251

Cuando la fórmula Markush es para alternativas de compuestos químicos, ellas deberían estar relacionadas por su naturaleza común donde:

- i) Todas las alternativas tengan una propiedad o actividad común, y
- ii) Una estructura común esté presente, por ejemplo, un elemento estructural significativo es compartido por todas las alternativas, o todas las alternativas pertenecen a una clase reconocida de compuestos químicos en el sector al cual la invención pertenece.

Un elemento estructural significativo es compartido por todas las alternativas es explicada como compuestos que comparten una estructura química común que ocupa una larga porción de sus estructuras, o en caso de compuestos que tienen en común solo una pequeña porción de sus estructuras, la estructura comúnmente compartida constituye una porción estructuralmente distintiva en vista del estado del arte existente. El elemento estructural puede ser un solo componente o una combinación de componentes individuales. Para el caso que nos ocupa el elemento estructural compartido por todas las alternativas es:



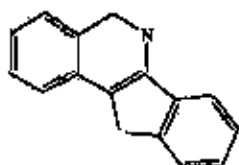
que es todos los casos constituye una gran porción estructural dentro de la estructura total del compuesto reivindicado y constituye una porción distintiva desde el punto de vista del estado de la técnica previo a la presente solicitud.

Sobre las alternativas el solicitante manifiesta que las alternativas pertenecen a una clase reconocida de compuestos químicos de los cuales se espera el mismo comportamiento por lo cual un compuesto podría ser sustituido por otro sin que se altere el resultado deseado. Según la última frase del párrafo 7.4a "Si se muestra que al menos una alternativa no es novedosa, la unidad de invención debería ser reconsiderada". Para el presente caso no existe en el estado de la técnica prueba alguna de que la porción estructural definida anteriormente no sea novedosa, en consecuencia, es evidente que el objeto reivindicado tiene unidad invención aun cuando los compuestos reclamados sean diferentes como es el caso de indeno [1, 2-C] isoquinolina 11-piperidina-5-oxo, indeno [1, 2-C] isoquinolina 11-piperazina-5-oxo, indeno [1, 2-C] isoquinolina 11-morfolina-5-oxo.

Complementando esta idea, el párrafo 7.6 y 7.7 no es posible afirmar a priori, como la hace el examinador de manera subjetiva, que la materia reivindicada no tiene un concepto inventivo común, pues todos los compuestos definidos en las reivindicaciones tienen la estructura común ya mencionada. En este caso, el correcto examen de este requisito indica que debe evaluarse si dicha estructura común es o no novedosa e inventiva. Si dicha estructura cumple con estos dos

requisitos, también cumpliría con el requisito de unidad de invención. En caso contrario, se hablaría de falta de unidad de invención a posteriori que ocurre cuando el concepto inventivo que unía dos invenciones no es novedoso o inventivo pero es posible que dos o más reivindicaciones independientes lo sean. Situación en el solicitante podría dividir la solicitud y obtener protección para dichas invenciones.

En este orden de ideas la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención en tanto no se demuestre la falta de novedad o nivel inventivo de la estructura:



Si el examinador no muestra que dicha estructura no cumple con alguno de los requisitos mencionados anteriormente, la afirmación de que la presente solicitud carece de unidad de invención no tiene ningún sustento y es tan solo el resultado de un análisis subjetivo que hace que la limitación del alcance de la invención sea arbitrario y se afecte sin razón de ser el derecho que el artículo 25 otorga al solicitante de presentar en una solicitud que comprender un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.

4. Nivel inventivo de las reivindicaciones 63 y 64

El examinador manifiesta en su concepto técnico No. 1321 que las reivindicaciones 63 y 64 se ven afectadas en su altura inventiva por los documentos US 5260316 (D1) y WO 1997/042191 (D2) respectivamente.

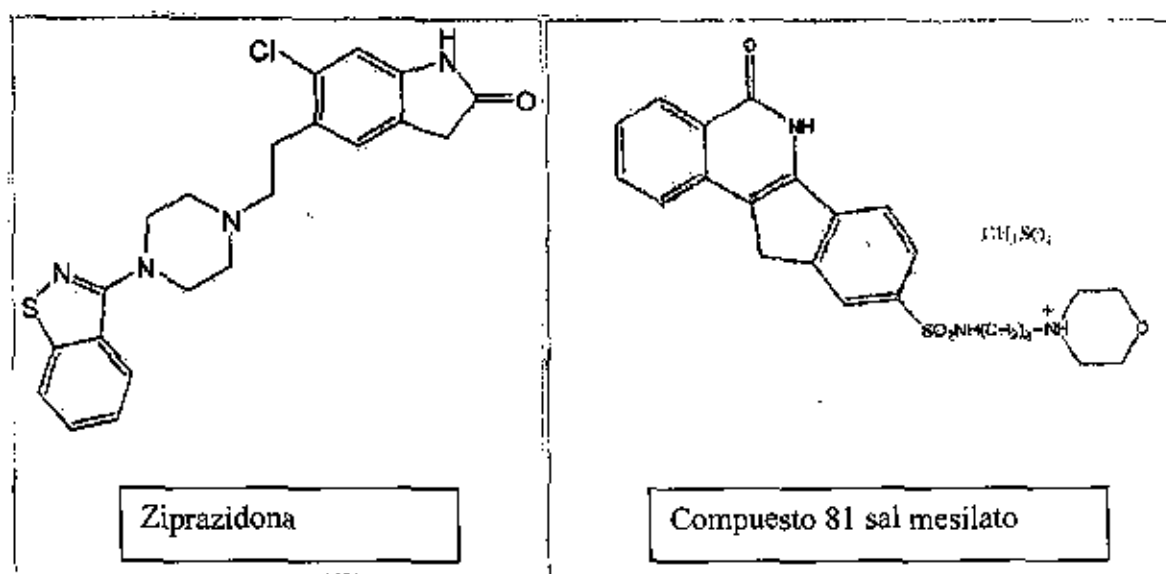
En primer lugar, el documento D1 revela que la síntesis de acuerdo con el proceso ahí revelado involucra la condensación del ácido carboxílico o un derivado del mismo con un derivado de hidroxilamina en presencia de un agente de condensación como dietilfosfonocianidato, 1,1'-carbonildiimidazol o carbodiimidas como por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, dicitcloherxilcarbodiimida o diclorometano.

De hecho, D1 no hace referencia al método de la reivindicación 63 de la invención en estudio, toda vez que D1 no revela compuestos similares a los reivindicados en esta solicitud. Adicionalmente, D1 revela dos veces el ácido clorosulfónico, la primera vez en la columna 14 líneas 40 a 51 donde se sugiere que el ácido carboxílico de la fórmula XVIII es tratado con dicho ácido y luego

con amoníaco o una amina alifática para obtener un éster de la fórmula XIX y la segunda mención del ácido clorosulfónico es en la columna 27 entre las líneas 38 a 45 donde se revela que el ácido en mención participa en la preparación del compuesto 2-[N-3-fenilpropilamino)-sulfonil]-3-metoxifenilacetato de etilo debido a la adición del compuesto 3-metoxifenilacetato de etilo a una solución del ácido clorosulfónico.

No obstante lo anterior, D1 no le revela o sugiere a la persona versada en la materia que un compuesto como el compuesto 13a pueda ser sometido a reacción con ácido clorosulfónico a fin de proporcionar un compuesto 7, mucho menos, revela o sugiere que dicho compuesto 7 pueda hacerse reaccionar con amino-propil-morfolin-4-il para dar como resultado el compuesto 81. Aún más, los materiales de partida en D1 y en la reivindicación 63 son sustancialmente diferentes y una persona normalmente versada en la técnica no esperaría de manera razonable que los métodos divulgados en D1 se pudieran de alguna forma extrapolar a un método como el revelado en la reivindicación 63, o a un material de partida como el 6,6a,11,11a-tetrahidro-5H-indeno[1,2-c]isoquinolin-5-ona, o a un compuesto como el compuesto 13a.

Por su parte el documento D2 (WO 97/42191) hace referencia a dihidratos de sales de mesilato del compuesto 5-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (Ziprazidona) cuya fórmula estructural es diferente de la fórmula estructural general de los compuestos de la invención como se muestra a continuación:



En este sentido, es importante señalar que la persona versada en la materia no encontraría evidente el método de la presente invención a partir de lo revelado en D2, toda vez que la ziprasidona no tiene una estructura central tetracíclica, ni un grupo isoquinolina ni un grupo morfolino, entre otras diferencias y además con

las condiciones introducidas en la reivindicación 64 hacen que dicho proceso se diferencie más de lo expuesto en el arte previo y realza la altura inventiva del mismo sobre lo revelado en D2.

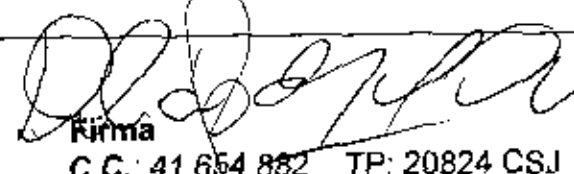
En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los *argumentos anteriormente mencionados*, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, unidad de invención y nivel inventivo respecto a los métodos de preparación expuestos en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE:		
☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud		
2) SOLICITANTE	Nombre: INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION Dirección: 100 Cummings Center, Beverly, MA 01915, USA Nacionalidad o Domicilio: Beverly, MA, USA Lugar de Constitución: Massachussets, Estados Unidos Teléfono: Fax: E. Mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 04016685		
5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:		
Se presenta nuevo capítulo título, descripción y capítulo reivindicatorio		
6) Comprobante de pago No. 07-104,713 26 de diciembre de 2007, 08-1,516, 08-1,517, 08-1518, 08-1,519 de 4 de enero de 2008		
7) Anexos:		
☒ Comprobante de la tasa ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica		
8) Nombre: <u>DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN</u>		
		Firma  C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

256

SUPERINTENDENCIA DE LA INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 04-016685-06067-0000

REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES (RELACIONE
NACIONAL)
126

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,713
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67072355	26/12/2007	26,830,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°. _____

14

P543

257

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,516
FECHA : ENERO 4 DE 2008

RECIBO OFICIAL DE CAJA
Nº 04 DE 2008
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTÁ, D.C.
120

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	662754387	2662955	04/01/2008	20,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTE	1,000.00
		TOTAL :	5 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

258

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000175089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,517
FECHA : ENERO 4 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

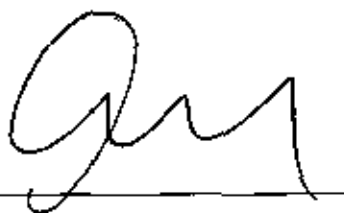
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2662955	04/01/2008	20,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTE	1,000.00
	TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

259

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,513
FECHA : ENERO 4 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	2662955	04/01/2008	20,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	DIGOS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

260

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 300176067-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,517
FECHA : ENERO 4 DE 2008

RECEIVED
FUNDACION
LAS NACIONALES
CALLE 120

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CLARKE MGBET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2662955	04/01/2008	20,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		990 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTE	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SGN: MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DERIVADOS DE INDENO [1, 2-C] ISOQUINOLINA.

Esta solicitud es una continuación en parte de la
5 solicitud U.S. 09/944.524, presentada el 31 de agosto de
2001, que es aquí incorporada completamente como
referencia.

1. Campo de la invención

10

Esta invención se relaciona con compuestos de indeno
[1,2-c] isoquinolina; y métodos para tratar o prevenir
enfermedades inflamatorias o una enfermedad reperusión.

15 2. Antecedentes de la invención

Las enfermedades inflamatorias, como la artritis,
colitis, y la diabetes auto inmune, se manifiestan
típicamente como desórdenes diferentes de aquellos
20 asociados con las enfermedades de reperusión, por
ejemplo, apoplejías y ataques de cardíacos, y se puede
manifestar clínicamente como entidades diferentes.

Sin embargo, pueden haber mecanismos subyacentes comunes
entre estos dos tipos de desórdenes. En particular, las
25 enfermedades inflamatorias y las enfermedades de
reperusión pueden inducir la síntesis de citoquina
proinflamatoria y quemoquina, que a su vez, resultan en
la producción de radicales libres citotóxicos como óxido
nitríco y súper óxido. NO y súper óxido pueden
30 reaccionar para formar peroxinitrito (ONOO^-) (Szabó et
al, SOC 6:79-88, 1996).

La necrosis celular inducida por ONOO^- que se observa en
enfermedades inflamatorias y en enfermedades de
35 reperusión involucra la activación de la enzima nuclear

poli (ADP-ribosa) sintetasa (PARS). Se piensa que la activación del PARS es un paso importante en la muerte celular observada en enfermedades inflamatorias y de reperfusión (Szabó et al, Trends Pharmacol. Sci. 5 19:28798, 1998).

Se han descrito un número de inhibidores de PARS en la técnica. Ver, por ejemplo, Banasik et al., J. Biol. Chem, 167:156978, 1992, y Banasik et al., Mol. Cell 10 Biochem., 138:18597, 1994; WO 00/39104; WO 00/39070; WO 99/59975; WO 99/59973; WO 99/11649; WO 99/11645; WO 99/11644; WO 99/11628; WO 99/11623; WO 99/11311; WO 00/42040; Zhang et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 278:590-98,2000; White et al., J. Med. Chem; 43:4084- 15 4097,2000; Griffin et al., J. Med. Chem., 41:5247-5256,1998 ; Shinkwin et al., Bioorg. Med. Chem., 7:297-308,1999; and Soriano et al., Nature Medicine, 7:108-113,2001. Los efectos adversos de asociados a inhibidores de PARS han sido discutidos en Milan et al, 20 Science, 223:589-591,1984.

Derivados de Indeno[1,2-c]isoquinolina han sido previamente discutidos en la técnica. Por ejemplo, Inhibidores citotóxicos no-campotecina topoisomerasa, 25 han sido reportados en Cushman et al., J. Med. Chem. 43:3688-3698,2000 y Cushman et al., J. Med. Chem. 42:446-57, 1999; Indeno[1,2-c]isoquinolinas se han reportado como agentes antineoplásicos en Cushman et al., WO 93/05023.

30 La síntesis de derivados de Indeno[1,2-c]isoquinolina ha sido reportada. Por ejemplo, ver Wawzonek et al., Org. Prep. Proc. Int. 14:163-8, 1982; Wawzonek et al., Can. J. Chem. 59:2833, 1981; Andoi et al., Bull. Chem. Soc. 35 Japan, 47:1014-17, 1974; Dusemund et al., Arch. Pharm.

{Weinheim), Ger.), 3 17:381-2, 1984; y Lal et al., Indian J. Chem., Sect. B, 38B:33-39, 1999.

5 Sin embargo, ha permanecido la necesidad de encontrar compuestos útiles para tratamiento o la prevención enfermedades inflamatorias o enfermedades de reperfusión.

10 La cita de cualquier referencia en esta sección de esta aplicación, no significa admitir que dichas referencias corresponden arte previo.

3. Resumen de la invención.

15 Esta invención se basa en parte en el descubrimiento de nuevos derivados tetracíclicos de benzamida y sus efectos demostrados en el tratamiento de inflamación, muerte celular y en el tratamiento de apoplejías enfermedades de reperfusión.

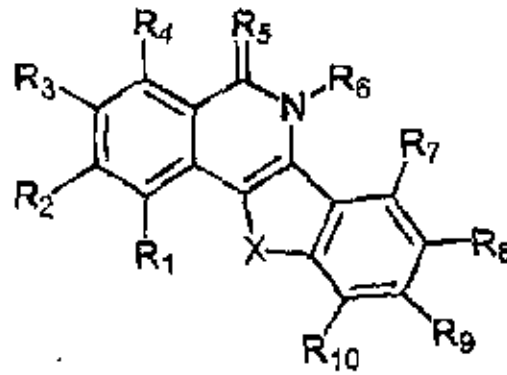
20

De acuerdo a lo anterior, un aspecto de la invención incluye un compuesto de fórmula I, fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula II o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (un "compuesto de indeno [1,2-c] isoquinolina"), como un se propone a 25 continuación en la descripción detallada de la invención.

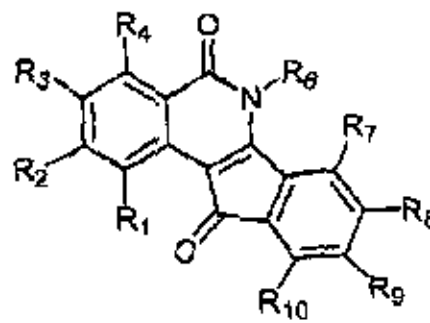
La invención también provee un método para tratar o 30 prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad de reperfusión en un sujeto, comprendiendo la administración a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina.

35

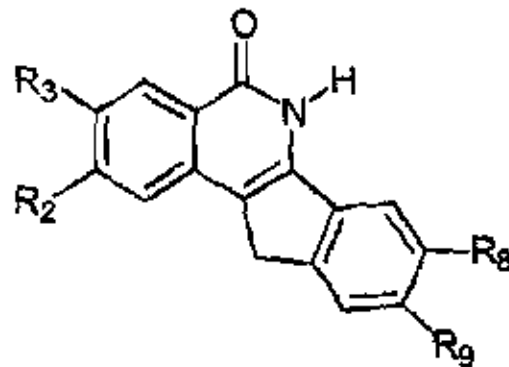
En un aspecto adicional, la invención también incluye un método para producir un compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina.



(I Ia y Ib)



(II)



(III)

10 Los compuestos de indeno [1,2-c] isoquinolina, pueden ser usados para prevenir una variedad de condiciones

enfermedades como la enfermedad inflamatoria o la enfermedad de reperfusión, sin limitarse a éstas.

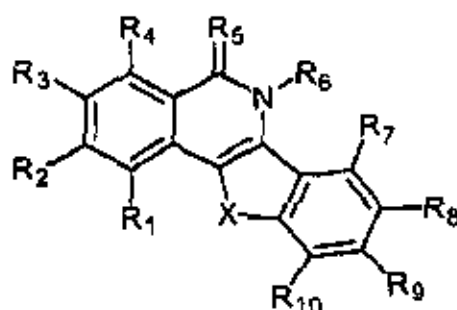
La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de indeno [1,2-c] isoquinolina y un vehículo farmacéuticamente aceptado. La composición es útil para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad de reperfusión. La invención también incluye un compuesto de indeno [1,2-c] isoquinolina provisto como un profármaco farmacéuticamente aceptable, una sal hidratada, como una sal farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos.

Los detalles de la invención se proponen a continuación en la descripción siguiente. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los aquí escritos pueden ser usados en la práctica o los ensayos de la presente invención, ahora se describirán métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultaran aparentes en la descripción y en las reivindicaciones. En la descripción y en las reivindicaciones las formas singulares también incluyen las formas plurales a menos que el contexto lo dictamine de otra forma. A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados aquí, tienen el mismo significado comúnmente entendido por una persona versada en la materia a la que esta invención pertenece. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta descripción se incorporan a manera de referencia.

4. Descripción detallada de la invención.

La presente invención provee una nueva clase de compuestos indeno [1,2-c] isoquinolinas, de acuerdo a la

fórmula I, fórmula Ia, fórmula Ib, fórmula II, fórmula III, como se ilustra abajo:



(I)

5

Y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo,

Donde:

10

R_5 es O, NH o S;

R_6 es -H o alquil C_1-C_4 ;

X es $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH(halo)-$, $-CH(OH)(CH_2)_n$, $-CH(OH)-$ arileno-, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, o $-CH(NR_{11}R_{12})$, donde n es un entero de 0-5;

15

R_{11} y R_{12} son independientemente -hidrógeno o alquil- C_1-C_9 , o N, R_{11} y R_{12} se toman juntos para formar una amina heterocíclica;

20

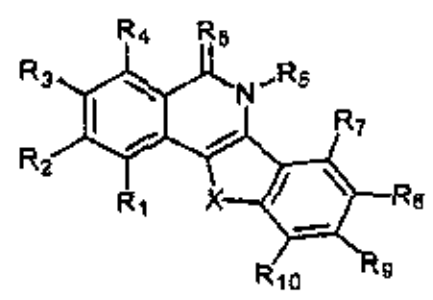
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente -hidrógeno, -halo, -hidroxi, -O-alquil (C_1-C_5), alquil- C_1-C_{10} , -haloalquil, alquénil- C_2-C_{10} , carbociclo- C_3-C_6 , -arilo, - NH_2 , -alquilamino, $-C(O)OH$, $-C(O)O(alquil C_1-C_5)$, $-OC(O)(alquil C_1-C_5)$, NO_2 o -A-B; donde A es $-SO_2-$, - SO_2NH- , $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON(alquil C_1-C_4)$, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ o $-C(S)-$;

25

B es alquil-C₁-C₁₀, alquenil-C₂-C₁₀, - heterociclo, carbociclo-C₃-C₈, - arilo, -NZ₁Z₂, alquilamino, aminodialquil, alquilheterociclo, arilamido, -C(O)OH, -C(O)O-(alquil C₁-C₅) o -C(O)O- fenil, cualquiera de los
 5 cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos -O-(alquil C₁-C₅), - halo, haloalquil, alcohol, alquilamino, hidroxil, -NO₂, -NH₂, alquilamino, aminodialquil, amina heterocíclica, alquil-C₁-C₁₀, alquenil-C₂-C₁₀, alquinil-C₂-C₁₀, arilo, bencil, alquilamido, alquilcarboxil, alquilenil-C₁-C₅-C(O)O-
 10 alquil-C₁-C₅ o alquilenil-C₁-C₅-OC(O) alquil -C₁-C₅; y

Z₁ y Z₂ son independientemente -H o alquil-C₁-C₁₀, que están no sustituidos o sustituidos con uno o más - halo, -OH o -N(Z₃)(Z₄), donde Z₃ y Z₄ son independientemente -
 15 H, alquil-C₁-C₅, que están no sustituidos o sustituidos con uno o más - halo, hidroxil o -NH₂; o N, Z₃ y Z₄ tomados juntos forman una amina heterocíclica sustituida o no sustituida; o N, Z₁ y Z₂ tomados juntos forman una
 20 amina heterocíclica.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

25 Y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo,

Donde:

R_5 es NH o S;

R_6 es -H o alquil- C_1-C_4 ;

X es -C(O)-, -CH₂-, -CH- halo, -CH(OH)(CH₂)_n-, -
5 CH(OH)- arileno, -O-, -NH-, -S-, o -CH(NR₁₁R₁₂)-, donde n
es un entero de 0 a 5;

R_{11} y R_{12} son independientemente - hidrógeno o
alquil- C_1-C_4 , o N, R_{11} y R_{12} se toman juntos para formar
10 una amina heterocíclica;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente
-hidrógeno, -halo, -hidroxi, -O-alquil (C_1-C_5), alquil- C_1 -
 C_{10} , -haloalquil, alquenal- C_2-C_{10} , carbociclo- C_3-C_8 , -
15 arilo, -NH₂, -alquilamino, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C_1 -
 C_5), -OC(O)(alquil C_1-C_5), NO₂ o -A-B; donde A es -SO₂-, -
SO₂NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -
CONH-, -CON(alquil C_1-C_4), -NH-, -CH₂-, -S- o -C(S)-;

20 B es alquil- C_1-C_{10} , alquenal- C_2-C_{10} , - heterociclo,
carbociclo- C_3-C_8 , - arilo, -NZ₁Z₂, alquilamino,
aminodialquil, alquilheterociclo, arilamido, -C(O)OH, -
C(O)O-(alquil C_1-C_5) o -C(O)O- fenil, cualquiera de los
cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más
25 grupos -O-(alquil C_1-C_5), - halo, haloalquil, alcohol,
alquilamino, hidroxí, -NO₂, -NH₂, alquilamino,
aminodialquil, amina heterocíclica, alquil- C_1-C_{10} ,
alquenal- C_2-C_{10} , alquenal- C_2-C_{10} , arilo, bencil,
alquilamido, alquilcarboxi, alquileno- C_1-C_5 -C(O)O-
30 alquil- C_1-C_5 o alquileno- C_1-C_5 -OC(O) alquil - C_1-C_5 ; y

Z_1 y Z_2 son independientemente -H o alquil- C_1-C_{10} , que
están no sustituidos o sustituidos con uno o más - halo,
-OH o -N(Z₃)(Z₄), donde Z_3 y Z_4 son independientemente -
35 H, alquil- C_1-C_5 , que están no sustituidos o sustituidos

con uno o más - halo, hidroxí o $-NH_2$; o N , Z_3 y Z_4 tomados juntos forman una amina heterocíclica sustituida o no sustituida; o N , Z_1 y Z_2 tomados juntos forman una amina heterocíclica.

5

En una modalidad, A es $-SO_2-$.

En otra modalidad R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente arilalquil.

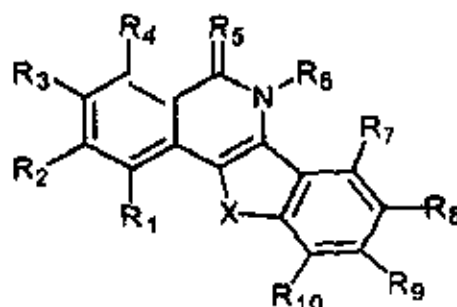
10

En otras modalidades ilustrativas R^5 y X , en un compuesto de fórmula Ia, son como se proponen como a continuación:

R^1	X
NH	$-C(O)-$
NH	$-CH_2-$
NH	$-CH(halo)-$
NH	$-CH(OH)(CH_2)_n-$
NH	$-CH(arylene)(OH)-$
NH	$-O-$
NH	$-NH-$
NH	$-S-$
NH	$-CH(NR^{11}R^{12})-$
R^2	X
S	$-C(O)-$
S	$-CH_2-$
S	$-CH(halo)-$
S	$-CH(OH)(CH_2)_n-$
S	$-CH(arylene)(OH)-$
S	$-O-$
S	$-NH-$
S	$-S-$
S	$-CH(NR^{11}R^{12})-$

15

la invención también se relaciona con compuestos de fórmula Ib:



(Ib)

5

y sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de éstos.

Donde:

10

R_5 es O, NH o S;

R_6 es -H o alquil- C_1-C_4 ;

X es CH_2 -, -CH(halo)-, -CH(OH)(CH_2) $_n$ - arileno-, -O-, -NH-, -S-, o -CH(NR $_{11}$ R $_{12}$)-, donde n es un entero de 0 a 5;

15

R $_{11}$ y R $_{12}$ son independientemente - hidrógeno, alquil- C_1-C_9 , o N, R $_{11}$ y R $_{12}$ se toman juntos para formar una amina heterocíclica.

20

R $_1$, R $_2$, R $_3$, R $_4$, R $_7$, R $_8$, R $_9$ y R $_{10}$ son independientemente -hidrógeno, -halo, -hidroxi, -O-alquil (C_1-C_5), alquil- C_1-C_{10} , -haloalquil, alquenil- C_2-C_{10} , carbociclo- C_3-C_8 , -arilo, -NH $_2$, -alquilamino, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C_1-C_5), -OC(O)(alquil C_1-C_5), NO $_2$ o -A-B; donde A es -SO $_2$ -, -SO $_2$ NH-, -NHCO-, -NHCONH-, -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CONH-, -CON(alquil C_1-C_4), -NH-, -CH $_2$ -, -S- o -C(S)-;

25

271

B es alquil- C_1-C_{10} , alquenil- C_2-C_{10} , - heterociclo, carbociclo- C_3-C_8 , - arilo, $-NZ_1Z_2$, alquilamino, aminodialquil, alquilheterociclo, arilamido, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(alquil\ C_1-C_5)$ o $-C(O)O-$ fenil, cualquiera de los
5 cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos $-O-(alquil\ C_1-C_5)$, - halo, haloalquil, alcohol, alquilamino, hidroxil, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilamino, aminodialquil, amina heterocíclica, alquil- C_1-C_{10} , alquenil- C_2-C_{10} , alquinil- C_2-C_{10} , arilo, bencil,
10 alquilamido, alquilcarboxil, alquileno- $C_1-C_5-C(O)O-$ alquil- C_1-C_5 o alquileno- $C_1-C_5-OC(O)$ alquil $-C_1-C_5$; y

Z_1 y Z_2 son independientemente $-H$ o alquil- C_1-C_{10} , que están no sustituidos o sustituidos con uno o más - halo,
15 $-OH$ o $-N(Z_3)(Z_4)$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente $-H$, alquil- C_1-C_5 , que están no sustituidos o sustituidos con uno o más - halo, hidroxil o $-NH_2$; o N , Z_3 y Z_4 tomados juntos forman una amina heterocíclica sustituida o no sustituida; o N , Z_1 y Z_2 tomados juntos forman una
20 amina heterocíclica.

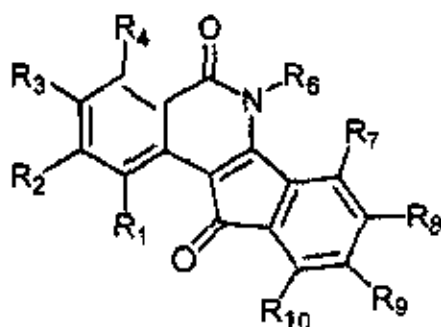
En una modalidad, A es $-SO_2-$.

en otra modalidad R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son
25 independientemente arilalquil.

En otras modalidades ilustrativas R^s y X, en un compuesto de fórmula Ib, son como se proponen como a continuación:

R'	X
O	-CH ₂ -
O	-CH(halo)-
O	-CH(OH)(CH ₃) _n -
O	-CH(arylene)(OH)-
O	-O-
O	-NH-
O	-S-
O	-CH(NR ¹¹ R ¹²)-

La invención también se relaciona con compuestos de fórmula II:



(II)

5

Y sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de éstos.

10 Donde:

R₆ es H, alquil- C₁-C₄;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente -hidrógeno, -halo, -hidroxi, -O-alquil (C₁-C₅), alquil-C₁-C₁₀, -haloalquil, alquenil-C₂-C₁₀, carbociclo-C₃-C₈, -arilo, -NH₂, -alquilamino, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₅), -OC(O)(alquil C₁-C₅), NO₂ o -A-B; donde al menos uno de R₁ y R₄ es diferente de hidrógeno;

A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CON}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$ o $-\text{C(S)}-$;

5 B es alquil- C_1-C_{10} , alquenal- C_2-C_{10} , - heterociclo, carbociclo- C_3-C_8 , -arilo, NH_2 , alquilamino, aminodialquil, alquilheterociclo, arilamido, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)O}-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_5)$ o $-\text{C(O)O}-\text{fenil}$, o $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$; y

10 Z_1 y Z_2 son independientemente $-\text{H}$ o alquil- C_1-C_{10} , que están no sustituidos o sustituidos con uno o más - halo, $-\text{OH}$ o $-\text{N}(\text{Z}_3)(\text{Z}_4)$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente $-\text{H}$, alquil- C_1-C_5 , que están no sustituidos o sustituidos con uno o más - halo, hidroxilo o $-\text{NH}_2$; o N, Z_3 y Z_4
 15 tomados juntos forman una amina heterocíclica sustituida o no sustituida; o N, Z_1 y Z_2 tomados juntos forman una amina heterocíclica.

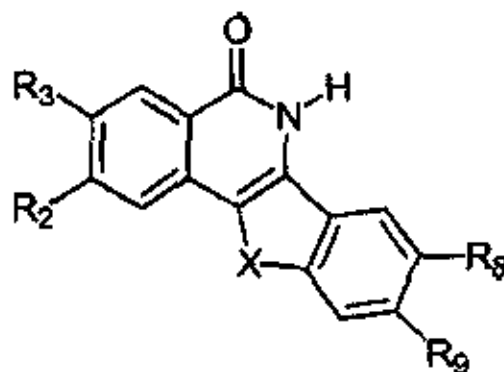
En una modalidad, B es una amina heterocíclica

20

en otra modalidad, B es arilalquil

La invención también se relaciona con compuestos de fórmula III:

25



(III)

Y sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de éstos.

5 Donde:

X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;

R_2 y R_3 son independientemente - hidrógeno, halo, - haloalquil, hidroxil, $-\text{O}-(\text{alquil}-\text{C}_1-\text{C}_5)$, alquil- C_1-C_5 , -
10 NO_2 , $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{alquil}-\text{C}_1-\text{C}_5$, o $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ alquil- C_1-C_5 ;

R_6 y R_9 son independientemente -hidrógeno y A-B;

15 A es $-\text{SO}_2-$, $\text{SO}_2\text{NH}-$ o $\text{NHCO}-$; and

B es alquil- C_1-C_3 , $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$, -heterociclo o alquilamino, cada uno no sustituido o sustituido por uno o más - alcanol, - alquilamino, - aminoalquil, -aminodialquil, o
20 - heterociclo, cada uno no sustituido o sustituido con - alquil- C_1-C_{10} o - alcanol; y

Z_1 y Z_2 son independientemente - hidrógeno o alquil- C_1-C_6 , que están no sustituidos o sustituidos con uno o
25 más - hidroxil o $-\text{NZ}_3\text{Z}_4$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente -H, alquil- C_1-C_3 , que están no sustituidos o sustituidos con uno o más hidroxil o $-\text{NH}_2$, o N, Z_3 y Z_4 tomados juntos forman una amina heterocíclica sustituida o no sustituida; o N, Z_1 y Z_2
30 tomados juntos forman una amina heterocíclica.

En una modalidad, -X- es $-\text{CH}_2-$.

En otra modalidad, -X- es $-\text{O}-$.

En otra modalidad, R_6 es hidrógeno y R_9 es A-B.

35 En otra modalidad, R_6 es -A-B y R_9 es hidrógeno.

275

En una modalidad, cada R_8 es hidrógeno y R_9 es $-A-B$.
o R_8 es $-A-B$ y R_9 es hidrógeno.

En una modalidad, R_3 , R_8 y R_9 son hidrógeno y R_2 es $-A-B$, donde A es $-NHC(O)-$,

5 en otra modalidad, R_2 , R_8 y R_9 son hidrógeno y R_3 es $-A-B$, donde A es $-NHC(O)-$,

aún en otra modalidad, R_2 , R_3 y R_8 son hidrógeno y R_9 es $-A-B$, donde A es $-SO_2-$ o $-SO_2NH$.

10 4.1. DEFINICIONES

"alquil- C_1-C_3 " se refiere a una cadena lineal o ramificada saturada de hidrocarburo que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de alquil- C_1-C_3 incluyen,
15 pero no están limitados a metil, etil, propil e isopropil.

"alquil- C_1-C_4 " se refiere a una cadena lineal o ramificada saturada de hidrocarburo que contiene 1 a 4
20 átomos de carbono. Ejemplos de alquil- C_1-C_4 incluyen, pero no están limitados a metil, etil, propil, butil, isopropil, isobutil, sec-butil, ter-butil.

"alquil- C_1-C_5 " se refiere a una cadena lineal o ramificada saturada de hidrocarburo que contiene 1 a 5
25 átomos de carbono. Ejemplos de alquil- C_1-C_5 incluyen, pero no están limitados a metil, etil, propil, butil, pentil, isopropil, isobutil, sec-butil, ter-butil, isopentil y neopentil.

30 "alquil- C_1-C_8 " se refiere a una cadena lineal o ramificada saturada de hidrocarburo que contiene 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de alquil- C_1-C_8 incluyen, pero no están limitados a metil, etil, propil, butil,
35 pentil, hexil, heptil, octil, isopropil, isobutil, sec-

butil, ter-butil, isopentil, neopentil, isohexil, isohexil e isooctil.

5 "alquil-C₁-C₉" se refiere a una cadena lineal o ramificada saturada de hidrocarburo que contiene 1 a 9 átomos de carbono. Ejemplos de alquil-C₁-C₉ incluyen, pero no están limitados a metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, isopropil, isobutil, sec-butil, ter-butil, isopentil, neopentil, 10 isohexil, isohexil, isooctil e isononil.

15 "alquil-C₁-C₁₀" se refiere a una cadena lineal o ramificada saturada de hidrocarburo que contiene 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de alquil-C₁-C₁₀ incluyen, pero no están limitados a metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, isopropil, isobutil, sec-butil, ter-butil, isopentil, neopentil, isohexil, isohexil, isooctil, isononil e isodecil.

20 "alquenal-C₂-C₁₀" se refiere a una cadena lineal o ramificada saturada de hidrocarburo que contiene 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Ejemplos de alquenal-C₂-C₁₀ incluyen, pero no están limitados a etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, 25 sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno, 1-noneno, 2-noneno, 3-noneno, 4-noneno, 1-deceno, 2-deceno, 3-deceno, 4-deceno y 5-deceno.

30 "alquini-C₂-C₁₀" se refiere a una cadena lineal o ramificada saturada de hidrocarburo que contiene 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Ejemplos de alquini-C₂-C₁₀ incluyen, pero no están limitados a acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, isobutino, sec- 35

277

butino, 1-pentino, 2-pentino, isopentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, isohexino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino, 4-octino, 1-nonino, 2-nonino, 3-nonino, 4-nonino, 1-decino, 2-decino, 3-decino, 4-decino y 5-decino.

"alquilenno-C₁-C₄" se refiere a un grupo alquil-C₁-C₄ en el que uno de los grupos de átomos de hidrógeno del alquil-C₁-C₄ ha sido reemplazado por un enlace. Ejemplos
10 de un alquilenno-C₁-C₄ incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

"alquilenno-C₁-C₅" se refiere a un grupo alquil-C₁-C₅ en el que uno de los grupos de átomos de hidrógeno del alquil-C₁-C₅ ha sido reemplazado por un enlace. Ejemplos
15 de un alquilenno-C₁-C₅ incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

"haloalquil" se refiere a grupos alquil-C₁-C₅, como los
20 definidos arriba, donde uno o más hidrógeno del grupo alquil-C₁-C₅ han sido remplazados con F, Cl, Br o I. Ejemplos representativos de grupos haloalquil incluyen, pero no se limitan a -CH₂F, -CCl₃, CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH(Br)CH₃, -CH₂CH(Cl)CH₂CH₃, -CH(F)CH₂CH₃ y -C(CH₃)₂(CH₂Cl).

"Alquilamino" se refiere a grupos alquil-C₁-C₄, como los
30 definidos arriba, donde uno o más de los hidrógenos del grupo alquil-C₁-C₄ se reemplazado con -NH₂. Ejemplos representativos de grupos alquilamino incluyen, pero no se limitan a -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₃, -CH₂CH(NH₂)CH₂CH₃, -CH(NH₂)CH₂CH₃ y -C(CH₃)₂(CH₂NH₂)

238

"aminoalquil" se refiere a un grupo -NH, en el que el átomo de nitrógeno de dicho grupo se une a un grupo alquil-C₁-C₄, como los definidos arriba. Ejemplos representativos de grupos aminoalquil incluyen, pero no se limitan a -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCH(CH₃)CH₂CH₃ y -NHC(CH₃)₃.

10 "Aminodialquil" se refiere a un átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos los grupos alquilo-C₁-C₄, como los definidos arriba. Ejemplos representativos de grupos aminoalquil incluyen, pero no se limitan a -NH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)(CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH(CH₃)₂)₂, -N(CH(CH₃)₂)(CH₃), -N(CH₂CH(CH₃)₂)₂, -NH(CH(CH₃)CH₂CH₃)₂, -N(C(CH₃)₃)₂ y -N(C(CH₃)₃)(CH₃)

"aril" se refiere a un grupo fenil y "heteraril" se refiere a piridin. Ejemplos de un grupo arilo incluyen, pero no se limitan a fenil, en tanto que heteroaril incluyen pero no se limitan a N-piridin, 2-piridin, 3-piridin y 4-piridin. El grupo arilo o heterarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo-C₁-C₅, Halo, -haloalquil, hidroxil, -O-alquilo-C₁-C₅, -NH₂, aminoalquil, aminodialquil, -COOH, -C(O)O-(alquilo-C₁-C₅), -OC(O)-(alquilo-C₁-C₅), N-amidoalquil, -C(O)NH₂, carboxamidoalquil, o NO₂,

30 "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo, como los definidos arriba, donde uno de los hidrógenos del grupo arilo ha sido reemplazado con un grupo alquilo-C₁-C₅ como se definen arriba. Ejemplos representativos de un grupo alquilarilo incluyen, pero no se limitan a 2-

- metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2-etilfenil, 3-etilfenil, 4-etilfenil, 2-propilfenil, 3-propilfenil, 4-propilfenil, 2-butilfenil, 3-butilfenil, 4-butilfenil,, 2-pentilfenil, 3-pentilfenil, 4-pentilfenil, 2-isopropilfenil, 3-isopropilfenil, 4-isopropilfenil, 2-isobutilfenil, 3-isobutilfenil, 4-isobutilfenil, 2-sec-butilfenil, 3-sec-butilfenil, 4-sec-butilfenil, 2-t-butilfenil, 3-t-butilfenil, y 4-t-butilfenil,
- 10 "arilamido" se refiere a un grupo arilo o heteroarilo, como el definido arriba, donde uno de los hidrógenos del grupo arilo se han reemplazado con uno o más grupos -C(O)NH₂. Ejemplos representativos de de un grupo arilamido incluyen, 2-C(O)NH₂-fenilo, 3-C(O)NH₂-fenilo, 15 4-C(O)NH₂-fenilo, 4-C(O)NH₂-fenilo, 2-C(O)NH₂-piridín, 3-C(O)NH₂-piridin y 4-C(O)NH₂-piridin,

- "alquilheterociclo" se refiere a un grupo alquil-C₁-C₅, como los definidos arriba, donde uno de los hidrógenos del grupo alquil-C₁-C₅ se ha reemplazado por un 20 heterociclo. Ejemplos representativos de grupos alquilheterociclos incluyen, pero no se limitan a -CH₂CH₂-morfolina, -CH₂CH₂-piperidina, -CH₂CH₂CH₂-morfolina y -CH₂CH₂CH₂-imidazol.

- 25 "alquilamido" se refiere a un grupo alquil-C₁-C₅, como los definidos arriba, donde uno de los hidrógenos del grupo alquil-C₁-C₅ se ha reemplazado por un grupo -C(O)NH₂. Ejemplos representativos de grupos alquilamido 30 incluyen, pero no se limitan a -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH(C(O)NH₂)CH₃, -CH₂CH(C(O)NH₂)CH₂CH₃, -CH(C(O)NH₂)CH₂CH₃ y C(CH₃)₂CH₂C(O)NH₂.

35

"alcanol" se refiere a un grupo alquil- C_1-C_5 , como los definidos arriba, donde uno de los hidrógenos del grupo alquil- C_1-C_5 se ha reemplazado por un grupo hydroxilo. Ejemplos representativos de grupos alcanol incluyen, pero no se limitan a $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$ y $-C(CH_3)_2CHOH$.

"Alquilcarboxi" se refiere a un grupo alquil- C_1-C_5 , en donde alquil- C_1-C_5 , como los definidos arriba, donde uno de los hidrógenos del grupo alquil- C_1-C_5 se ha reemplazado por un grupo $-COOH$. Ejemplos representativos de grupos alquilcarboxi incluyen, pero no se limitan a $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH(COOH)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH(COOH)CH_2CH_3$, $-CH(COOH)CH_2CH_3$ y $-C(CH_3)_2CH_2COOH$.

"N-amidoalquil" se refiere a un grupo $-NHC(O)-$ en donde el carbonil de un átomo de carbono de dicho grupo se encuentra unido a un grupo alquil- C_1-C_5 , como los definidos arriba. Ejemplos representativos de grupos N-amidoalquil incluyen, pero no se limitan a $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHC(O)C(CH_3)_3$ y $-NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$.

"Alquilcarboxamida" se refiere a un grupo $-C(O)NH-$ en donde el átomo de nitrógeno de dicho grupo se encuentra unido a un grupo alquil- C_1-C_5 , como los definidos arriba. Ejemplos representativos de grupos alquilcarboxamida incluyen, pero no se limitan a $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(O)NH-C(CH_3)_3$ y $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_3$.

Un grupo "Arileno" es un grupo fenil en donde uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo ha sido reemplazado con un enlace. Un grupo amileno puede estar en configuración orto, meta, o para y puede estar sin sustituir o independientemente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquil- C_1-C_5 , halo, -haloalquil, hidroxil, $-O-C_1-C_5$ -alquil, $-NH_2$, -aminoalquil, -aminodialquil, $-COOH$, $-C(O)O-(alquil-C_1-C_5)$, $-OC(O)-(alquil-C_1-C_5)$, -N-amidoalquil, $-C(O)NH_2$, -carboxiamidoalquil o NO_2 .

Un "Carbociclo C_3-C_8 " es un anillo de hidrocarburos no aromático saturado que contiene 3 a 8 átomos de carbono. En los representativos de carbociclo C_3-C_8 , incluyen pero no se limitan a ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil y ciclooctil. Un Carbociclo C_3-C_8 puede estar sin sustituir o independientemente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquil- C_1-C_5 , halo, haloalquil, hidroxil, $-O$ -alquil- C_1-C_5 , NH_2 , aminoalquil, aminodialquil, $-COOH$, $-C(O)O-(alquil-C_1-C_5)$, $-OC(O)-(alquil-C_1-C_5)$, -N-amidoalquil, $-C(O)NH_2$, -Carboxiamidoalquil o $-NO_2$.

"Heterociclo" se refiere a un carbociclo aromático o no aromático en el que uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo han sido reemplazados independientemente con un átomo N, O o S. Ejemplos representativos de grupos heterociclos incluyen, pero no se limitan a: piperidinil, piperazinil, morfolinil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, diazolil, triazolil, tetrazolil, imidazolil, bencimidazolil, tetrazolil, indolil, isoquinolinil, quinolinil, quinazolinil, pirrolidinil, purinil, isoxazolil, bencisoxazolil, furanil, furazanil, piridinil, oxazolil, benzoxazolil,

tiazolil, benzotiazolil, tiofenil, pirazolil, triazolil, benzodiazolil, benzotriazolil, pirimidinil, isoindolil e indazolil. Un grupo heterociclo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquil- C_1-C_5 , halo, haloalquil, hidróxi, -O-
 5 alquil- C_1-C_5 , NH_2 , -aminoalquil, -aminodialquil, -COOH, -C(O)O-(alquil- C_1-C_5), -OC(O)-(alquil- C_1-C_5), -N-amidoalquil, -C(O) NH_2 , -Carboxamidoalquil o - NO_2 .

Una "amina heterocíclica" es un heterociclo, como los
 10 definidos arriba, que tiene 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo. Ejemplos representativos de aminas heterocíclicas incluyen, pero no se limitan a: piperidinil, piperazinil, pirrolil, oxazinil, tiazinil, diazinil, triazinil, tetrazinil, imidazolil,
 15 bencimidazolil, tetrazolil, indolil, isoquinolinil, quinolinil, quinazolinil, pirrolidinil, purinil, isoxazolil, bencisoxazolil, piridinil, oxazolil, benzoxazolil, tiazolil, benzotiazolil, pirazolil, triazolil, benzodiazolil, benzotriazolil, pirimidinil,
 20 isoindolil e indazolil y morfolinil; cada uno de los cuales estar sin sustituir o sustituido con uno o más: -N-(alquil- C_1-C_5), -C(O)-(alquil- C_1-C_5), -N-C(O)(alquil- C_1-C_4), -O-(alquil- C_1-C_5), -halo, -haloalquil, -alcanol, -alquilamino, -hidróxi, - NO_2 , - NH_2 , -aminoalquil, aminodialquil, -aminaheterocíclica, -alquil- C_1-C_{10} , -
 25 alquenil- C_2-C_{10} , -alquinil- C_2-C_{10} , -aril, -bencil, -aquilamido, -alquilcarboxi, -COOH, -alquilenio- C_1-C_5 -OC(O)-alquil- C_1-C_5 , -alquilenio- C_1-C_5 -C(O)O-alquil- C_1-C_5 , o un heterociclo o carbociclo- C_3-C_8 , el cual puede estar
 30 sin sustituir o sustituido con uno o más: alquil- C_1-C_{10} , -O-(alquil- C_1-C_5), -halo, -haloalquil, -alcanol, -alquilamino, hidróxi, - NO_2 o - NH_2 .

"Halo" es -F, -Cl, -Br o -I-

Un " sujeto " es un mamífero, por ejemplo un humano, ratón, rata, cerdo de Guinea, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, o un primate no humano.

- 5 La invención también incluye composiciones que comprenden un compuesto de indeno [1,2-c] isoquinolina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluye un un compuesto de indeno [1,2-c] isoquinolina provisto como un profármaco farmacéuticamente aceptable,
- 10 una sal hidratada, como un sal farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos.

Representantes de "una sal farmacéuticamente aceptable" incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e

- 15 insolubles en agua, tales como: el acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbena-2,2-disulfonato), bencensulfonato, bezonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, Edeteato de Calcio, Camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato,
- 20 dihidrocloruro, edeteato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaptoato, yoduro, isotionato, lactato,
- 25 lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naptoato, oleato, ocalato, palmitato, pamoato(1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naptoato,
- 30 einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, priorato, poligalacturonato, propianato, p-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sufosaliculato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodinato y sal valerato.

Una " cantidad efectiva" cuando se usa en relación a un compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina, es una cantidad efectiva para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad de reperfusión.

5

Las siguientes abreviaciones se usan aquí y tienen las siguientes definiciones: AcOH es ácido acético, CEP es Punción y ligadura cecal, DMEM es Dulbecco's modified Eagle Médium, DMF es N,N-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, HEPES es ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico, LPS es lipopolisacárido, MeOH metanol, MS es espectrometría de masas, MNR resonancia magnética nuclear, PBS es buffer salino de fosfato(pH 7,4), PARS es poli(ADP-ribosa)sitetas, Py es piridina, SDS es sulfato de docecil (sal de sodio), STZ es estreptozotocin, TCA es ácido tricloroacético, TFA es ácido trifluoroacético, TLC Cromatografía de capa delgada, TNF es factor de necrosis tumoral y TRIS es Tris(hidroximetil)aminometano.

15
20

Metodo para utilizar compuestos de indeno [1,2-c] isoquinolina

25

La invención también incluyen métodos para inhibir PARS en una célula. PARS, que también se conoce como poli(ADP-ribosa)sitetas, PARP ((poli(ADP-ribosa)polimerasa, EC 2.4.99) y ADP-ribosiltransferasa (ADPRT, EC 2.4.2.30), es una enzima nuclear que cataliza la transferencia de una fracción de ADP ribosa de NAD⁺ a una proteína aceptora.

30

En una modalidad el método comprende contactar una célula con un compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina en

35

una cantidad suficiente para inhibir el PARS en la célula. En general, cualquier célula que tenga, o sea capaz de tener actividad de PARS o capaz de expresar PARS, puede usarse. La célula puede ser suministrada en
 5 cualquier forma. Por ejemplo, la célula puede ser suministrada in vitro, ex vivo o in vivo. La actividad de PARS se puede medir usando un método conocido en el arte, por ejemplo como los métodos descritos en Banasik et al., J. Biol. Chem. 267:1569-75 (1991). Ejemplos
 10 ilustrativos de células capaces de expresar PARS incluyen, pero no se limitan a músculo, hueso, encía, nervio, cerebro, hígado, riñón, páncreas, pulmón, corazón, vejiga, estómago, Colon, rectal, intestino delgado, piel, esofagal, ojo, laringe, uterina, ovario,
 15 próstata, tendón, médula ósea, sangre, linfa, testicular, vaginal y células neoplásicas.

En la invención también se provee un método para inhibir, prevenir, o tratar la inflamación o una
 20 enfermedad inflamatoria en un sujeto. La inflamación puede asociarse con un enfermedad inflamatoria. Las enfermedades inflamatorias puede surgir donde exista una inflamación en un tejido del cuerpo. Éstas incluyen respuestas inflamatorias locales e inflamaciones
 25 sistémicas. Ejemplos de dichas enfermedades incluyen: rechazo de trasplante de órganos; lesión de reoxigenación producida por el trasplante de un órgano (ver Grupp et. Al. J. Mol. Cell Cardiol. 31:297-303 (1999)) incluyendo, pero no limitándose a trasplantes de
 30 los siguientes órganos: corazón, pulmón, hígado y riñón; enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoidea, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con resorción incrementada del hueso; enfermedad inflamatoria
 35 intestinal como ileitis, colitis ulcerativa, síndrome de

Barreto, enfermedad de Crohn; enfermedad inflamatoria de los pulmones como el asma, síndrome del sufrimiento respiratorio del adulto, y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; enfermedades

5 inflamatorias del ojo incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveitis, oftalmitis simpática y endoftalmitis; tuberculosis; lepra; enfermedad inflamatoria del riñón incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis, nefrosis; enfermedades

10 inflamatorias de la piel incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades crónicas de desmielinización del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con

15 el sida y la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomiелitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral y encefalitis viral o auto inmune; enfermedades auto inmunes incluyendo diabetes mellitas tipo I y tipo II,

20 complicaciones diabéticas, incluyendo, pero no limitándose a, cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, neuropatía, como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva, polineuropatía, gangrena del pie, enfermedad arterial coronaria

25 aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglicémico-hiperosmolar no cetónico, mononeuropatías, neuropatía autonómica, úlceras en el pie, problemas de articulación, y complicaciones en membranas mucosas o piel, como una infección, acné, una

30 infección por *Candida* o necrobiosis lipoidica diabetorum; vasculitis del complejo inmune, lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedades inflamatorias del corazón como cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica hipercolesterolemica, y aterosclerosis; así

35 como muchas otras enfermedades que tienen componentes

inflamatorios significativos, incluyendo preclampsia; falla renal crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, y cáncer. La enfermedad inflamatoria también puede ser una inflamación sistémica del cuerpo, 5 ejemplificada por shock gram-positivo o gram-negativo, shock hemorrágico o anafiláptico, o shock inducido por quimioterapia anticancerígena en respuesta a citoquinas pro inflamatorias, por ejemplo, shock asociado con citoquinas pro inflamatorias. Dichos shocks pueden ser 10 inducidos, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico que es administrado como tratamiento para el cáncer.

En una modalidad, una lesión de reoxigenación resultante del trasplante de un órgano ocurre durante el trasplante 15 del órgano.

La invención también incluye métodos para tratar, prevenir, o de otra forma inhibir enfermedades de 20 reperfusión en un sujeto con necesidad de tratamiento, prevención, o inhibición de la misma. El método comprende la administración de un compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina en una cantidad suficiente para tratar, prevenir o inhibir enfermedades de reperfusión en un sujeto. La reperfusión se refiere al proceso donde el 25 flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos se reanuda luego de una isquemia, como ocurre luego de una constricción o obstrucción de un vaso. La enfermedad de reperfusión puede darse luego de un episodio de ocurrencia natural, como un infarto del miocardio, un derrame, o durante un 30 procedimiento quirúrgico donde el flujo sanguíneo en los vasos es bloqueado intencionalmente o no intencionalmente.

En algunas modalidades, se le administra al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina.

- 5 La invención también incluye composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad de reperusión, o para inhibir la actividad del PARS, o más de una de estas actividades. Las composiciones pueden ser
- 10 adecuadas para uso interno y comprender una cantidad efectiva de un compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos indeno [1,2-c] isoquinolina son especialmente útiles ya que ellos demuestran muy baja toxicidad periférica o,
- 15 ninguna toxicidad periférica.

Los compuestos indeno [1,2-c] isoquinolina pueden ser administrados en cantidades que sean suficientes para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una

20 enfermedad de reperusión y/o prevenir el desarrollo de las mismas en sujetos.

La administración de compuestos indeno [1,2-c] isoquinolina puede ser llevada a cabo por cualquier modo

25 de administración de agentes terapéuticos. Estos modos incluyen administración sistémica o local tal como oral, nasal, parenteral, transdermal, subcutánea, vaginal, bucal, rectal, o tópicamente.

30 Dependiendo del modo deseado de administración, las composiciones pueden estar en formas de dosificación sólidas, semi sólidas o líquidas, tales como por ejemplo, inyectables, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación retardada, elixires, tinturas,

35 emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones,

como bolsitas de té, preferiblemente en dosis unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. De la misma forma, éstas también pueden ser administradas vía intravenosa (en bolo o infusión),
 5 intraperitoneal, en forma subcutánea o intramuscular, todas éstas usando formas bien conocidas para aquellos versados en las artes farmacéuticas.

Composiciones farmacéuticas ilustrativas son tabletas y
 10 cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, como es a) un diluyente, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por
 15 ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal magnésica o cálcica, oléato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para tabletas también c) un aglutinante, por ejemplo,
 20 silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carbonato de magnesio, azúcares naturales como glucosa o beta lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como
 25 la acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) un desintegrante, por ejemplo almidones, agar, metil celulosa, bentonita, goma xantana, ácido algico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes,
 30 saborizantes y endulzantes.

Composiciones líquidas, particularmente inyectables, pueden, por ejemplo, ser preparadas por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto indeno [1,2-
 35 c] isoquinolina se disuelve en o se mezcla con un

solvente farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para así formar una solución o suspensión inyectable isotónica.

5

Compuestos de indeno [1,2-c] isoquinolina también pueden ser formulados como supositorios que se pueden preparar desde emulsiones o suspensiones oleosas; usando polialquilen glicoles como el propilen glicol, como

10

vehículo.

Los compuestos de indeno [1,2-c] isoquinolina también pueden administrarse en forma de sistemas de entrega de liposomas, como pequeñas vesículas unilamelares, grandes

15 vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas modalidades, una película de componente lípido se hidrata con una solución acuosa

20 del fármaco a una forma de capa lipídica encapsulando el fármaco, como se describe en la patente de Estados Unidos Núm. 5.262.564.

25

Compuestos de indeno [1,2-c] isoquinolina también se pueden entregar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que las moléculas del compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina se unen. Los compuestos indeno [1,2-c] isoquinolina también se pueden unir con polímeros solubles como vehículos

30 transportadores de fármacos. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi etil aspanamida fenol, o polietileno xido polilisisina sustituida con residuos de

35 palmitoil. También, los compuestos de indeno [1,2-c]

2a1

isoquinolina se pueden unir a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, caprolactona poliepsilon, ácido polihidroxibutírico, 5 polioortoesteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogel de unión cruzada o antipáticos.

La administración inyectable parenteral se usa 10 generalmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares, o intravenosas. Los inyectables pueden ser preparados de forma convencional, como soluciones líquidas o suspensiones o en formas sólidas adecuadas para disolverse en líquidos antes de la inyección.

15 Una modalidad para la administración parenteral emplea el implante de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de acuerdo a la patente de Estados Unidos Núm. 3.710.795, incorporada aquí como referencia.

20 Las composiciones pueden ser esterilizadas o contener cantidades no tóxicas de adyuvantes, como preservantes, estabilizantes, humidificantes o agentes emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica agentes reguladores de pH, y otras sustancias, 25 incluyendo, pero no limitándose a, acetato de sodio o oleato de trietanolamina. Adicionalmente, éstas también pueden contener otras sustancias valiosas terapéuticamente.

30 Las composiciones pueden ser preparadas de acuerdo al mezclado convencional, granulado o métodos de cubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener cerca de 35 0.1% a cerca de 99%, preferiblemente cerca de 1% a cerca

de 70% del compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina por peso o volumen.

El régimen de dosis de utilización del compuesto indeno
5 [1,2-c] isoquinolina se selecciona de acuerdo con una
variedad de factores incluyendo tipo, especie, edad,
peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad
de la condición a ser tratada; la ruta de
administración; la función renal o hepática del
10 paciente; y el compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina
particular empleado. Un médico o veterinario de
entrenamiento usual en el arte, puede fácilmente
determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco
requerido para prevenir, contraatacar o detener el
15 progreso de la condición.

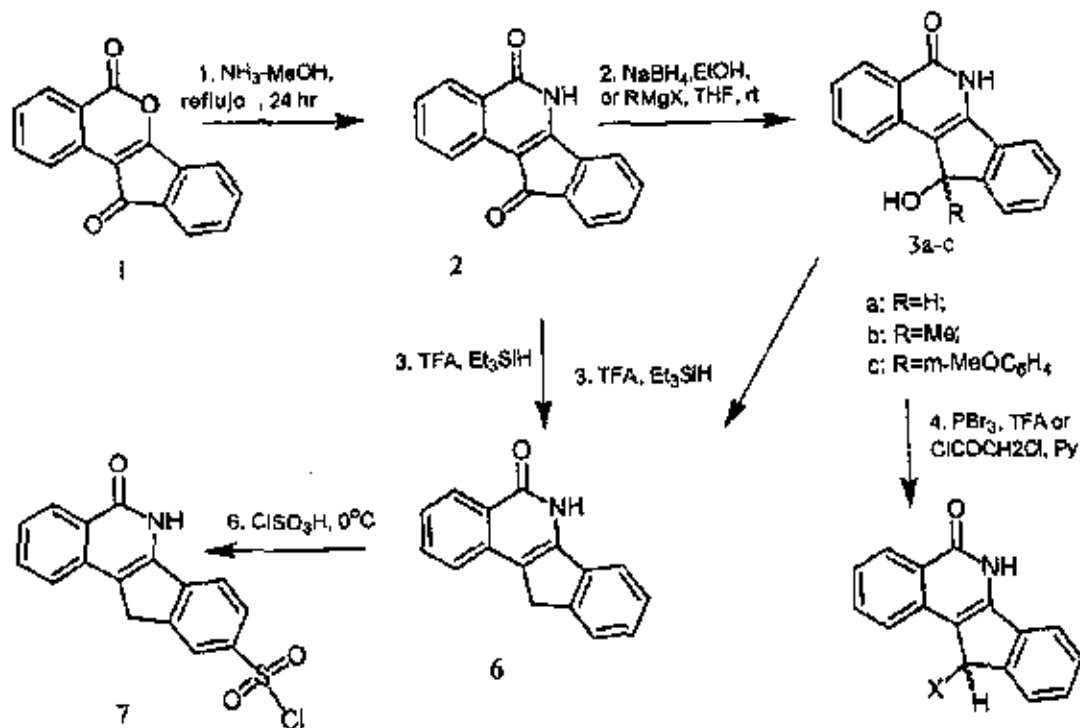
Cantidades de dosis efectiva de la presente invención,
cuando se usa para los efectos indicados, tiene un rango
de cerca de 0.05 a cerca de 1000 mg del compuesto indeno
20 [1,2-c] isoquinolina por día. Las composiciones pueden
contener cerca de 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0,
50.0, 100.0, 250.0, 500.0 o 1000.0 mg del compuesto
indeno [1,2-c] isoquinolina. En una modalidad, las
composiciones están en forma de tabletas que pueden ser
25 valoradas. Los niveles efectivos plasmáticos de
compuestos indeno [1,2-c] isoquinolina pueden
encontrarse en rangos desde cerca de 0.002 mg a cerca de
50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

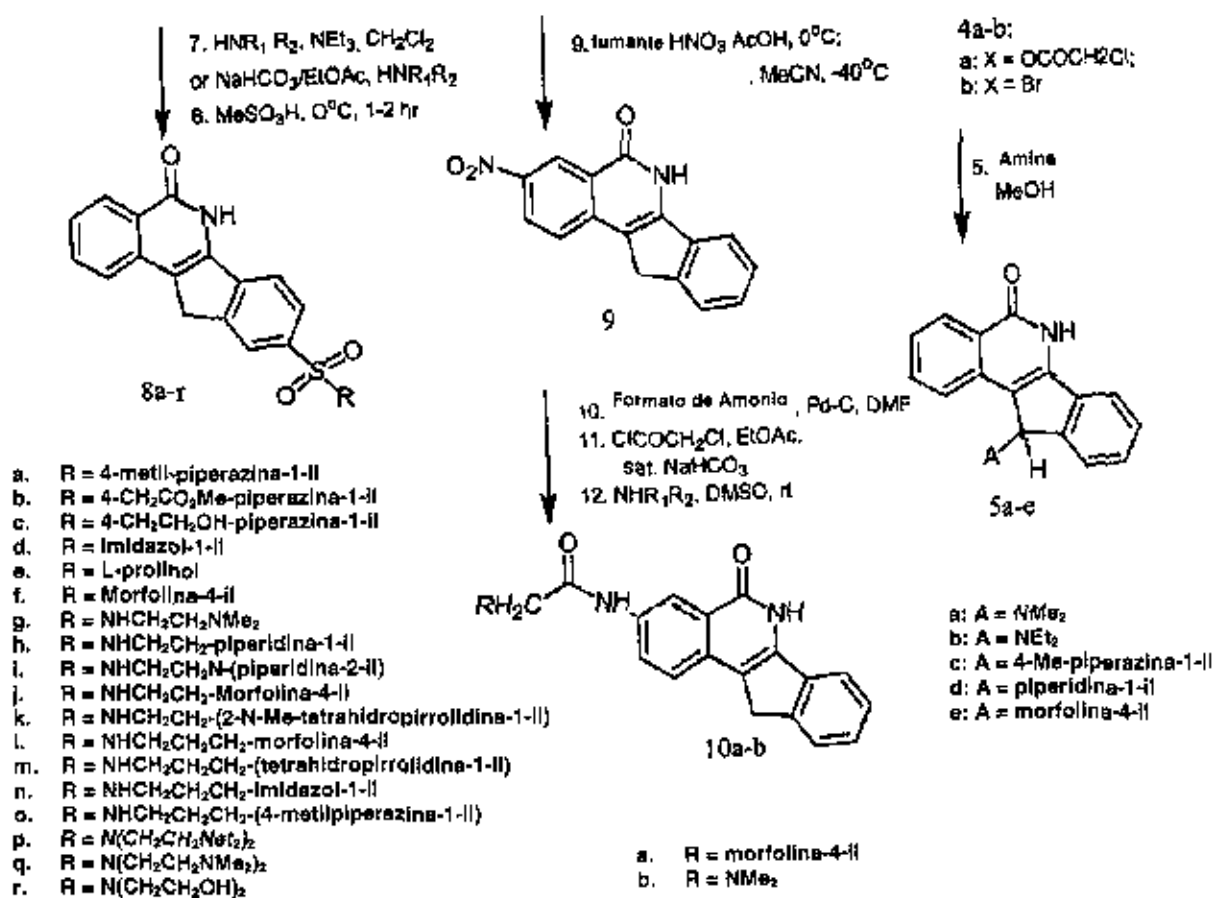
30 Los compuestos indeno [1,2-c] isoquinolina pueden ser
administrados en una única dosis diaria, o la dosis
diaria total puede ser administrada en dosis divididas
de dos, tres, o cuatro veces diariamente. Igualmente,
los compuestos indeno [1,2-c] isoquinolina pueden ser
35 administrados de forma intranasal por uso de la vía

tópica de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdermales, usando esas formas de parches de piel transdermales bien conocidas por aquellos versados en el arte. Para ser administrados en forma de sistemas de entrega transdermal, la dosis de administración puede ser continua más que intermitente durante el régimen de dosificación. Otras preparaciones tópicas ilustrativas incluyen cremas, ungüentos, lociones, aerosoles y geles, donde la concentración del compuesto indeno [1,2-c] isoquinolina está en un rango de cerca de 0.1% a cerca de 15%, p/p o p/v.

Métodos para preparar compuestos indeno [1,2-c] isoquinolina

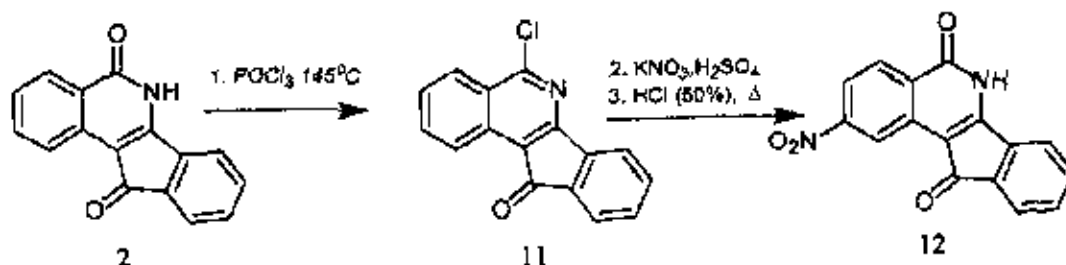
Ejemplos de vías sintéticas para preparar compuestos indeno [1,2-c] isoquinolina, se proponen en los ejemplos siguientes y los esquemas generalizados 1 y 2.

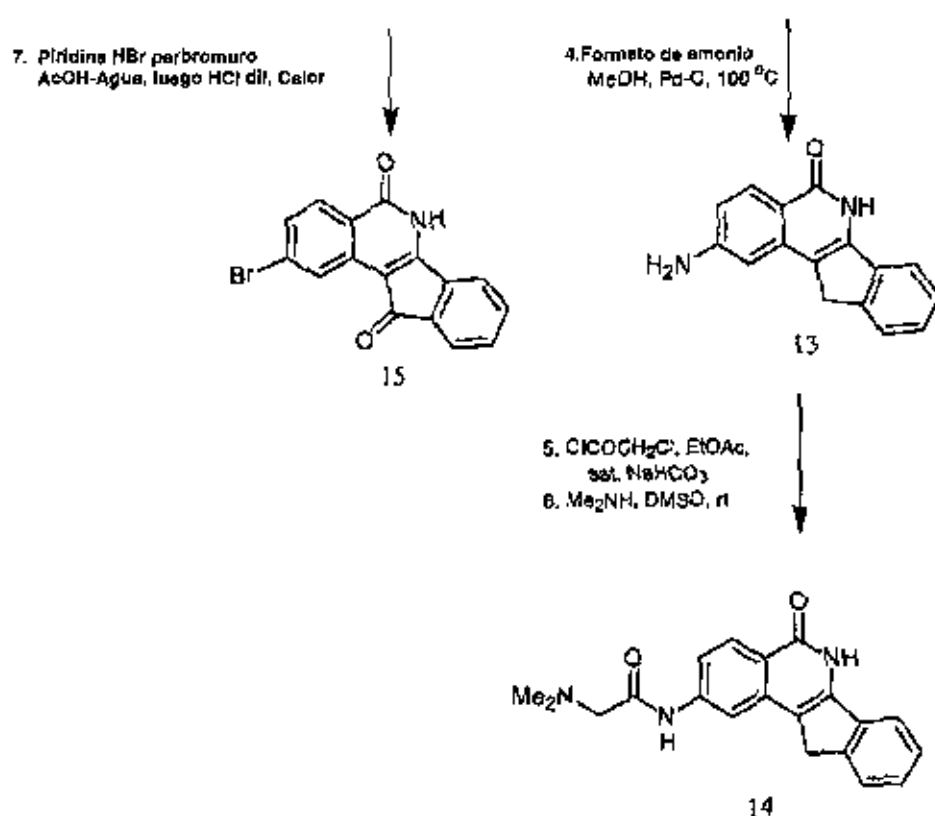




5

Esquema 1





Esquema 2

5

5,6-dihidro-5,11-diceto-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina, se preparó por reacción el compuesto 1 (Aldrich Chemical, Milwaukee, WI) con amino en metanol.

(±)11-hidroxi-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (3a) se preparó por reacción de 2 con NaBH₄ en etanol.

(±)11-hidroxi-11-metil-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (3b) se preparó por reacción de 2 con MeMgI.

15 (±)11-hidroxi-11-(m-metoxifenil)-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (3c) ha sido preparado desde desde 2, usando m-MeO-C₆H₄MgI.

20 (±)11-N,N-dimetilamino-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (5a) se preparó desde 3a

usando cloroacetilcloruro seguido por reacción con demetilamina.

Se preparan similarmente: ($\pm$) 11-N,N-dietilamino-5,6-
 5 dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (5b),
 ($\pm$) 11-N-(piperidin-1-il)-5,6-dihidro-5-oxo-11H-
 indeno[1,2-c] isoquinolina (5d), ($\pm$) 11-N-(4-
 metilpiperazino-1-il)-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-
 c] isoquinolina (5c), ($\pm$) 11-N-(morfolin-4-il)-5,6-
 10 dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (5e),
 (+) 11-N-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-5-oxo-11H-
 indeno[1,2-c] isoquinolina (4b).

5,6-Dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina
 15 (6), se prepara por reducción de 5,6-dihidro-5,11-
 diceto-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (2) o ($\pm$) 11-
 hidroxil-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina
 (3a) usando CF_3COOH /trietilsilano. 9-clorosulfonil-5,6-
 dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (7) se
 20 preparó por clorosulfonación de 5,6-dihidro-5-oxo-11H-
 indeno[1,2-c] isoquinolina (6). 9-[N-(4-metilpiperazina-
 1-il)sulfonil]-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]
 isoquinolina (8a) se preparó a partir de 9-
 clorosulfonil-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]
 25 isoquinolina (7), y N-metilpiperazina. De manera similar
 se preparan: 9-[N-(4-carbometoximetilpiperazino-1-
 il)sulfonil]-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]
 isoquinolina (8b), 9-[N-4-(2-hidroxietilpiperazino-1-
 il)-sulfonil]-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]
 30 isoquinolina (8c), 9-[N-(imidazol-1-il)sulfonil]-5,6-
 dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8d), 9-[N-
 (2-hidroxi-prolinil)sulfonil]-5,6-dihidro-5-oxo-11H-
 indeno[1,2-c] isoquinolina (8e), 9-[N-morfolinsulfonil]-
 5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8f),

9-[N-(2-[N,N-dimetilamino]etil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8g), 9-[N-(2-[piperidino-1-il]etil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8h), 9-[N-(2-(piridino-2-il)-etil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8i), 9-[N-(2-[morfolino-4-il]etil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8j), 9-[N-(2-[N-metiltetrahidropirrolidina-1-il]etil)aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8k), 9-[N-(3-[morfolino-4-il]propil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8l), 9-[N-(3-[tetrahidropirrolidina-1-il]propil)aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8m), 9-[N-(3-[imidazol-1-il]propil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8n), 9-[N-(3-(4-metilpiperazino-1-il]propil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8o), 9-[N,N-di-(2-[N,N-dietilamino]etil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8p), 9-[N,N-di-(2-[N,N-dimetilamino]etil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8q), y 9-[N,N-di-(2-[N,N-dihidroxi-etilamino]etil)-aminosulfonil] -5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c] isoquinolina (8r).

25

Los derivados amínicos de 3-morfolin-4-il-N-(5-oxo-5,11-dihidro-6H-indeno[1,2-c]isoquinolina-3-il)-acetamida (10a), 3-dimetilamino-N-(5-oxo-5,11-dihidro-6H-indeno[1,2-c]isoquinolina-3-il)-acetamida (10b) y 2-dimetilamino-N-(5-oxo-5,11-dihidro-6H-indeno[1,2-c]isoquinolina-2-il)-acetamida (14) se preparó desde 5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (6) y 5-Cloro-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (11), usando nitración, luego reducción y seguido por aminación del intermediario cloroacetamida. 2-Bromo-5,6-dihidro-5-

35

oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (15) se preparó por bromación de cloroamidato (11).

La invención adicionalmente se describe en los
5 siguientes ejemplos, los cuales no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones. Los siguientes ejemplos ilustran la síntesis ilustrativa de compuestos indeno[1,2-c]isoquinolina de la invención, y demuestran su utilidad para tratar o prevenir una
10 enfermedad inflamatoria o enfermedad de reperfusión.

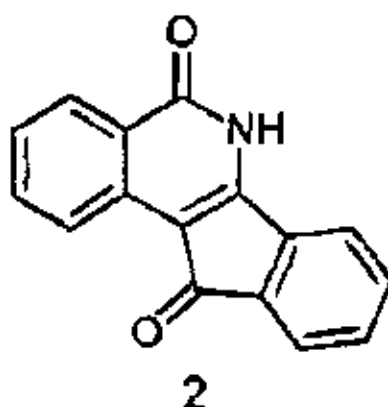
5. EJEMPLOS

Ejemplo 1: síntesis ilustrativa de compuestos
15 indeno[1,2-c]isoquinolina

a) métodos generales

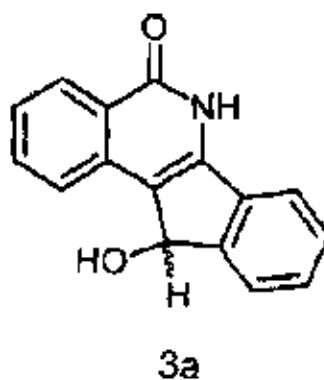
El espectro NMR protónico se obtuvo usando un
20 espectrofotómetro Varian 300 MHz y las variaciones químicas de valor (δ) se reportan en partes por millón(ppm). Se llevaron a cabo TLC, usando placas de TLC precubiertas con silicagel 60 F-254, y la TLC preparatoria se llevó cabo usando placas precubiertas
25 con Whatman 60*. Todos los compuestos intermediarios y finales se caracterizaron con base en datos de ^1H NMR y MS.

b) síntesis de 5,6-dihidro-5,11-diceto-11H-indeno[1,2-
30 c]isoquinolina (2):



Una suspensión agitada de 1 (55 gr, 0,22 mol) en NH_3/MeOH (7,0N, 700 ml) se pusieron en reflujo 15 por 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró y se lavó totalmente con MeOH para dar 46 gramos del producto de color naranja arriba titulado con un rendimiento de 84%. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,48-7,61 (m, 4H), 7,80-7,88 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 13,05 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 106,33, 121,63, 122,94, 123,27, 124,80, 128,45, 132,17, 133,60, 134,03, 134,68, 134,68, 134,81, 137,09, 156,41, 163,76, 190,57; MS (ES^-): m/z 246,2 ($M-1$); Anal. Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_2$: C, 77,72; H, 3,67; N, 5,67; encontrado: C, 77,54; H, 3,69; N, 5,69.

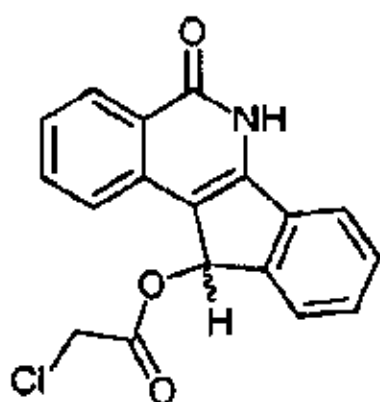
c) síntesis de ($\pm$)11-hidroxi-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (3a):



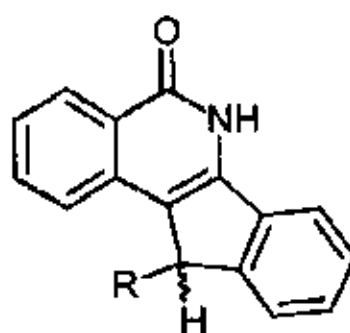
A una suspensión agitada de 2 (2,5 g, 0,01 mol) en etanol (25 ml) se adicionó NaBH_4 (3,75 gramos, 0,1 mol) a temperatura ambiente en pequeñas porciones cada 30 minutos. La mezcla de reacción fue agitada por un tiempo adicional de dos horas y luego enfriada a 0°C donde fue precipitado con ácido clorhídrico (solución 10%). El sólido resultante se filtró y se lavó con agua en metanol para dar 3a (2,326 g, 92%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.33-7.89 (m, 6H), 7.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 12.29 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 77,44, 118,81, 120,15, 124,28, 125,04, 125,67, 126,34, 128,46, 128,64, 128,95, 133,27, 135,62, 136,12, 139,93, 148,55, 163,69.; MS (ES^+): m/z 250,1 ($M+1$); Anal. Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 77,10; H, 4.45; N, 5,62. Encontrado: C, 77.01; H, 4,57; N, 5,59.

Similarmente, se prepararon por reacción de 2 con MeMgI y $m\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ respectivamente, los compuestos ($\pm$) 11-hidroxi-11-metil-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (3b) y ($\pm$) 11-hidroxi-11-(m -metoxifenil)-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (3c).

d) Síntesis de 11-sustituido-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (5a-e):



4a



5a-e

5a: R = NMe₂5b: R = Net₂

5c: R = -piperidina-1-il

5d: R = -N-metil-piperadin-4-il

5e: R = -morfolin-1-il

5

A una suspensión agitada de 3a (0,5 gramos, 0,002 mol) en piridina (10 ml) se adicionó cloruro de cloroacetil (0,81 gramos, 0,006 mol) a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitara por 24 horas. Luego la mezcla de reacción se virtió en hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el compuesto crudo 4a el cual se trató luego con dimetilamina y se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de reacción se virtió en hielo y se trató con ácido clorhídrico a 10%. La mezcla de reacción se alcalinizó usando NaHCO₃ acuoso saturado y el sólido resultante se filtró para dar el producto deseado 5*. ¹H NMR (DMSO-D₆): δ 2,31 (s, 6H), 5,00 (s, 1H), 7,28-7,45 (m, 3H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,95 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,10 ((d, J=7,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J=8,1 Hz, 1H), 12,26 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-D₆): δ 68,09, 116,28, 120,52, 124,58, 125,74, 126,27, 126,34, 127,68, 128,64, 133,02, 136,27, 144,45, 163,80; MS (ES⁺): m/z 277,2 (M+1)

25

También se prepararon los siguientes compuestos por reacción de 4a como arriba con dietilamina, piperidina, N-metilpiperidina y morfolina, respectivamente:

5

(±) 11-dietilamino-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (5b)

(±) 11-piperidin-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (5c)

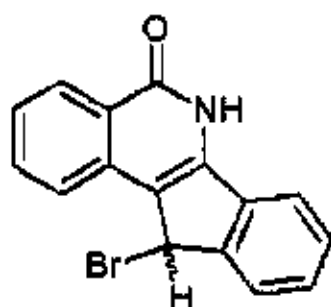
10

(±) 11-m-metilpiperazin-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (5d)

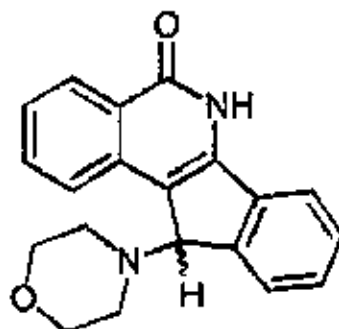
(±) 11-morfolin-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (5e)

15

e) síntesis de (±) 11-morfolin-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (5e) a partir de 4b



4b



5e

a una suspensión agitada de 3a (0,6 gramos, 2,4 mol) en
 20 ácido trifluoroacético (5 ml) se adicionó tribromuro
 fosfórico (1,0M sln. en CH_2Cl_2 , 3 ml) a temperatura
 ambiente, y la mezcla de reacción fue agitada por ocho
 horas. La mezcla reacción se virtió en hielo y el sólido
 resultante se filtró para dar el compuesto bromado 4b
 25 (0,61 gramos, 76%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,35-7,50 (m,
 3H), 7,61 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,94

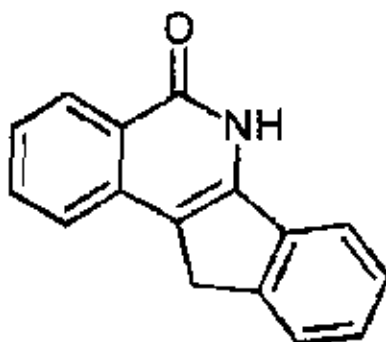
(d, $J=6,6$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 12,41 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- D_6): δ 52,06, 79,35, 114,43, 120,56, 123,58, 125,27, 125,50, 128,55, 128,86, 129,66, 133,73, 135,91, 136,61, 141,39, 143,95, 163,74.

5

El compuesto 4b (0,5 gramos) se suspendió en MeOH (10 ml) y se trató con exceso de morfolina (~10 eq.) a temperatura ambiente y se agitó a 60°C por tres horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se separó y se extrajo en HCl diluido (10% sln.), la fase acuosa se alcalinizó con NaHCO_3 acuoso saturado, y el sólido resultante precipitado se filtró y se secó para producir 5e (0,46 gramos, 90%). ^1H NMR (DMSO- D_6): δ 2,56 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 5,04 (s, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,65-7,76 (m, 2H), 7,96 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H), 12,29 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- D_6): δ 49,36, 67,62, 68,11, 115,20, 120,60, 124,47, 125,84, 126,34, 126,41, 127,76, 128,30, 128,72, 133,09, 136,30, 136,96, 140,35, 144,44, 163,67.

20

f) síntesis de 5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (6)



6

25

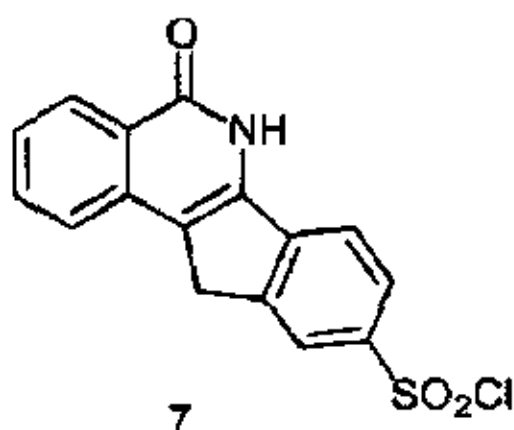
Método 1: a una solución agitada del alcohol 3a (0,35 gramos, 1,4 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se

adicionó a temperatura ambiente trietilsilano (0,812 gramos, 7 mmol) y la mezcla reacción se agitó por 24 horas. El ácido trifluoroacético se evaporó al vacío y se adicionó EtOAc al producto crudo resultante. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y EtOAc para dar el compuesto arriba titulado 6 (0,285 gramos, 87%). ^1H NMR (DMSO- D_6): δ 3,89 (s, 2H), 7,30-7,47 (m, 3H), 7,59 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 7,98 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 12,31 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- D_6): δ 33,51, 116,50, 120,19, 124,01, 125,51, 125,55, 126,42, 127,50, 127,68, 158,56, 133,45, 136,39, 137,53, 140,18, 143,80, 163,46; MS (ES^+): m/z 232,1 (M-1); Anal. Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 81,38; H, 4,75; N, 6,00. Encontrado: C, 81,79; H, 4,45; N, 5,99.

15

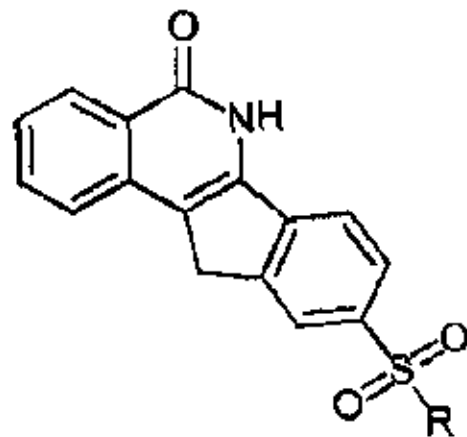
Método 2: a una suspensión agitada de 2 (40 gramos, 0,16 mol) en ácido trifluoroacético (2,5 L.) se adicionó trietilsilano (94 gramos, 0,8 mol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita por 96 hrs., tiempo durante el cuál el progreso de la reacción se monitoreo usando TLC (eluyente- 5%MeOH/ CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se virtió lentamente en hielo, se filtró, se lavó repetidamente con cantidades de agua y metanol y se secó al vacío para dar el compuesto arriba titulado 6 (33,1 gramos, 98%) cuyos datos de espectro fueron idénticos a los de la muestra de compuesto 6 que se obtuvo originalmente usando el método 1.

30 g) síntesis de 9-clorosulfonil-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (7)



El compuesto 6 (40 gramos, 0,17 mol) se adicionó en
pequeñas porciones a ácido clorosulfónico (112 ml, 1,71
5 mol) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a
temperatura ambiente y se agitó por dos horas. La mezcla
de reacción fue vertida lentamente en hielo y el sólido
amarillo resultante se filtró, se lavó completamente con
agua y etanol y se secó al vacío para dar el compuesto
10 arriba titulado 7 (52 g, 92%). ¹H NMR (DMSO-D₆): δ 3,91
(s, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,60 (d, J=7,2 Hz, 1H),
7,74-7,76 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,5 Hz, 1H),
8,23 (d, J=7,8 Hz, 1H), Anal. Calcd para C₁₆H₁₂ClNO₂S:
C, 54,94; H, 3,46; N, 4,00. Encontrado: C, 55,28; H,
15 3,43; N, 3,68, Karl.Fischer, 2,95.

h) síntesis de derivados de 9-sulfonamido-5,6-dihidro-5-
oxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinolina (8a-r) a partir de 7:



8a-r

- a. R = -N-(4-Metil-piperazina-1-il)
- b. R = -N-(4-CH₂CO₂Me)-piperazina-1-il
- 5 c. R = -N-(4-CH₂CH₂OH)-piperazina-1-il
- d. R = -N-imidazol-1-il
- e. R = -N-L-prolinil
- f. R = -N-morfolin-4-il
- g. R = -NHCH₂CH₂NMe₂
- 10 h. R = -NHCH₂CH₂-piperidin-1-il
- i. R = -NHCH₂CH₂-(piridin-2-il)
- j. R = -NHCH₂CH₂-morfolin-4-il
- k. R = -NHCH₂CH₂-(2-N-Me-tetrahidropirrolidina-1-il)
- l. R = -NHCH₂CH₂CH₂-morfolin-4-il
- 15 m. R = -NHCH₂CH₂CH₂-(tetrahidropirrolidina-1-il)
- n. R = -NHCH₂CH₂CH₂-imidazol-1-il
- o. R = -NHCH₂CH₂CH₂-(4-metilpiperazina-1-il)
- p. R = -N(CH₂CH₂Net₂)₂
- q. R = -N(CH₂CH₂NMe₂)₂
- 20 r. R = -N(CH₂CH₂OH)₂

Método 1: a una suspensión agitada de 3-(4-morfolino)-1-propilamina (17,28 g, 0.12 mol) en EtOAc se le adicionó NaHCO₃ saturado acuoso (300 ml), y la mezcla se dejó agitar por 15 minutos. El compuesto 7 (4,0 gramos, 0,012 mol) se adicionó entonces en pequeñas porciones a

temperatura ambiente. La mesa de reacción fue agitada por 24 horas; filtrada y lavada con agua, EtOAc y metanol; se puso en reflujo en metanol por 30 minutos, se filtró aún caliente; y se lavó con metanol para
 5 proveer el compuesto arriba titulado 8l como base libre (2,330 gramos, 44%). ¹H NMR (DMSO-D₆): δ 1,47-1,52 (m, 2H), 2,16-2,21 (m, 4H), 2,47-2,48 (m, 2H), 3,44-3,48 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 7,49-7,58 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 8,14 (d, J=7,8 Hz, 1H),
 10 8,26 (d, J=7,8 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

La base libre de 8d, 8g, 8h, 8j, 8l, 8m-8r también se prepararon por el Metodo 1, pero sustituyendo el 3-(4-morfolino)-1-propilamina con imidazol, 2-dimetilamino-
 15 etilamina, 2-(N-piperidinil)-etilamina, 2-(N-morfolinil)-etilamina, 3-(N-morfolinil)-propilamina, 3-(N-tetrahidropirrollidinil)-propilamina, 3-(N-imidazolil)-propilamina, 3-(N-(4-metilpiperazinil)-propilamina, di-(2-(dietilamino)-etilamina, di-(2-
 20 (dimetilamino)-etilamina y di-(2-hidroxietil)amina, respectivamente.

9-(N-sulfonilimidazol)-5,6-dihidro-5-oxo-11H-indeno[1,2-clisoquinolina (8a-r):
 25

Método 2: a una suspensión agitada de 3-(4-morfolino)-1-propilamina (4, 250 gramos) en CH₂Cl₂ (100 ml) se adicionó 7 (1,950 gramos, 5,89 mmol) en la mezcla resultante se agitó por cinco minutos. Subsecuentemente,
 30 se adicionaron 3 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Luego este tiempo se recolectó el precipitado y se lavó con metanol (2 x 100 ml) y el producto sólido crudo se transfirió a un balón de fondo redondo. Este material se
 35 diluyó con metanol (200 ml), se calentó a reflujo por 30

minutos y se filtró estando aún caliente. La pasta de filtrada resultante se lavó con metanol (200 ml) para proveer el producto deseado como base libre de 81 (1, 460 gramos, 56%).

5

Las bases libres del compuesto 8a-r se prepararon usando el método 2, pero sustituyendo la 3-(4-morfolina)-1-propilamina con imidazol, 2-dimetilamino-etilamina, 2-(N-piperidinil)-etilamina, 2-(N-morfolinil)-etilamina, 10 3-(N-morfolinil)-propilamina, 3-(N-tetrahidropirrollidinil)-propilamina, 3-(N-imidazolil)-propilamina, 3-(N-(4-metilpiperazinil)-propilamina, di-(2-(dietilamino)-etil)amina, di-(2-(dimetilamino)-etil)amina y di-(2-hidroxietil)amina, respectivamente.

15

i) procedimientos general para la preparación de la sal mesilato de 8a-r:

Se adicionó la base libre 81 a ácido metanosulfónico a 20 0°C y luego se dejó enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó por dos horas. La mezcla de reacción fue entonces vertida en metanol frío (entre -10°C y 0°C) y el sólido precipitado se filtró, se lavó con metanol (100 ml) y se secó al vacío. El sólido secó 25 seis odio en agua (~200 ml) y se liofilizó para dar la sal monohidrato de metanosulfonato 81.

(1,020 gramos, 84%). ^1H NMR (DMSO- D_6): δ 1,75-1,85 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,96-3,12 (m, 4H), 30 3,36 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 3H), 7,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 12,42 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- D_6): δ 24,27, 33,86, 51,89, 35 54,51, 64,02, 119,70, 120,39, 123,53, 126,09, 126,46,

128,63, 133,66, 135,80, 138,71, 141,21, 144,57, 163,29;
 Anal. Calcd para $C_{24}H_{31}N_3O_6S_2$: C, 52,06; H, 5,46; N, 7,59m
 Kart-Fisher, 3,36. Encontrado: C, 51,85; H, 5,35; N,
 7,30, Kart.Fischer, 4,32. Similarmente se prepararon
 5 sales de HCl, H_2SO_4 , CH_3COOH , y de ácido succínico, por
 sustitución del ácido metanosulfónico con HCl, H_2SO_4 y
 CH_3COOH .

Ejemplo 2. Efecto de compuestos ilustrativos de
 10 **indeno[1,2-c]isoquinolina en la actividad de PARS en**
macrofagos cultivados, usando un ensayo basado en cero
las enteras en ensayo enzimas purificadas

La demostración de la habilidad de compuestos
 15 ilustrativos de indeno[1,2-c]isoquinolina para inhibir
 PARS y prevenir la cita toxicidad inducida por
 peroxidnitrato, se enseñó usando métodos descritos
 Virag et al., Br J Pharmacol. 1999, 126 (3): 769-77; y
 Immunology 1998, 94 (3): tres 345-55. RAW más prófugos
 20 de ratón se cultivaron en un medio DMEM con alta glucosa
 y suplementado con 10% de suero bovino fetal. Las
 células fueron usadas al 80% de confluencia en platos de
 12-pozos. Las células fueron pretratadas con varias
 concentraciones (100 nM-uno μM) de un compuesto
 25 indeno[1,2-c]isoquinolina por diez minutos.
 Peroxinitrito, un oxidante prototipo que induce el
 rompimiento en una hebra sencilla de DNA, se usó para
 inducir la activación PARS. El Peroxinitrito se diluyó
 en buffer de de fosfato salino (PBS) (pH 11,0) y se
 30 adicionó a las células en un bolo de 50 μ l. Luego las
 células se incubaron por 20 minutos. El Peroxinitrito se
 descompuso por incubación de 30 minutos a pH 7. 0, usado
 como control, y falló para influenciar el parámetro
 estudia. Después de 20 minutos de incubación, las
 35 células fueron centrifugadas, el medio se respiró y las

células se resuspendieron en 0,5 ml del buffer de ensayo (56mM HEPES pH 7,5, 28mM KCl, 28mM NaCl, 2mM MgCl₂, pero, 0,01% p/v digitonina y 0,125 μ M NAD⁺ y 0,5 μ M/ml ³H-NAD⁺). Continuando con una incubación de buffer de
 5 ensayo (10 minutos a 37°C), la actividad de PARS fue medida como sigue: 200 μ l helado 50% p/v de TCA se adicionó y las muestras fueron incubadas por 4 horas a 4°C. Las muestras se centrifugaron (10 minutos @ 10.000 g) y el sólido se lavó dos veces con 50% p/v de TCA
 10 helado visualizado durante la noche en 250 μ l 2% p/v SDS/0,1N NaOH a 37°C. Al contenido de los tubos se agregaron 6,5 ml de ScintiSafe Plus scintillation liquid (Fisher Scientific) que la radioactividad se determinó usando un líquido centelleante contador (Wallac,
 15 Gaithersburg, MD). Los resultados mostrados en la tabla 1 demuestran que los compuestos ilustrativos de indeno[1,2-c]isoquinolina, significativamente y dependiendo de la dosis inhiben la activación de PARS en ensayo de macrofagos.

20

Tabla 1. Efecto inhibidor de varios indeno[1,2-c]isoquinolina sustituidos novedosos, en la activación de PARS en macrofagos de murina cultivados.

Compuesto	% PARS inhibición a 1 μ M	% PARS inhibición a 300 nM	% PARS inhibición a 100 nM
2	60	NT	16
3a	67	NT	8
3b	25	0	NT
3c	21	9	NT
4b	88	NT	51
5a	55	NT	10
5b	33	NT	0
5c	24	NT	0
5d	48	NT	0
5e	21	NT	0
6	65	NT	30
7	50	NT	0
8a	NT	47	NT
8b	NT	NT	NT
8c	NT	27	NT
8d	NT	82	77
8e	NT	68	NT
8f	NT	NT	NT
8g	NT	55	34
8h	NT	76	56
8j	NT	76	34
8k	NT	38	24

8l	NT	84	34
8m	NT	50	NT
8n	NT	82	74
8o	NT	55	48
8p	NT	45	27
8q	NT	28	20
8r	NT	28	20
10a	NT	59	55
10b	NT	17	17

NT = No probado.

- 5 Prepotencia de inhibición en enzimas PARS purificadas se determinó subsecuentemente para compuestos indeno[1,2-clisoquinolina seleccionados, y la potencia se comparó con la del 3-aminobenzamida, un inhibidor de PARS prototipo de prueba. El ensayo se lleva cabo en 96
- 10 platos de pozos de ELISA de acuerdo con instrucciones provistas con un kit de ensayo disponible para la inhibición de PARS (Trevigen, Gaithersburg, MD). En breve, los pozos fueron cubiertos con 1mg/mL de histona (50 μ L/pozo) a 4°C durante la noche. Los platos se
- 15 lavaron cuatro veces con PBS y luego se bloquearon por la edición de 50 μ L de diluyente-Strep (provisto con el kit). Luego de la incubación (una hora a temperatura ambiente), los platos se lavaron cuatro veces con PBS. De ilusiones apropiadas de inhibidores de PARS se
- 20 combinaron con un cóctel 2x PARS (1,95mM NAD⁺, 50mM biotinilado NAD⁺ en 50mM TRIS pH 8,0, 25mM MgCl₂) y enzima de alta especificidad para la actividad de PARS (ambas fueron previstos con el kit) en un volumen de 50 μ L. se permitió suceder la reacción por 30 minutos a

temperatura ambiente. Después se lavó cuatro veces en PBS, la biotina incorporada se detectó streptavidina peroxidasa conjugada (dilución 1:500) y sustratoTACS Sapphire. El ensayo confirmó el resultado del ensayo

5 PARS basado en macrofagos. Por ejemplo, el inhibidor PARS 81 ejerció 50% de inhibición de actividad de PARS en este ensayo a 3nM, y así fue aproximadamente 50.000 veces más potente que el compuesto de referencia 3-aminobenzamida.

10

Ejemplo 3: efectos de compuestos ilustrativos de indeno[1,2-clisoquinolina en varios modelos de enfermedad inflamatoria y enfermedad de reperfusión

15 **a: efectos de compuestos ilustrativos de indeno[1,2-clisoquinolina en modelos de células in-vitro de la enfermedad**

En estudios adicionales in-vitro en timocitos aislados,

20 las células se expusieron a Peroxinitrito o peróxido de hidrógeno (especies oxidantes tóxicas) para inducir citotoxicidad. En este sistema la toxicidad, al menos en parte, se relaciona con activación de la enzima nuclear PARS. En este ensayo de timocito oxidante estimulado

25 (escrito en detalle en Virag et al., Immunology 94 (3): 345-55, 1998), los compuestos ensayados previnieron la supresión de la oxidación inducida de la viabilidad de las células y también lo hicieron a rangos de baja concentración nanomolar. Un ejemplo de esta respuesta

30 (compuesto 81) se muestra en la tabla 2. Este ensayo representa un modelo in-vitro de células muertas por la exposición a especies pro oxidantes, como ocurre durante la reperfusión o isquémica de los órganos.

Tabla 2. Reducción de la citotoxicidad inducida por Peroxinitrito por 30nM-3µM del compuesto indeno[1,2-c]isoquinolina 8l.

	Control	+8l 30 nM	+8l 100 nM	+8l 300 nM	+8l 1 µM	+8l 3 µM
Cytotoxicity	98%	74%	39%	2%	0%	0%

b: efectos de compuestos ilustrativos indeno[1,2-c]isoquinolina en modelos in-vivo de enfermedades inflamatorias

10

Para documentar la eficacia de los compuestos en enfermedades inflamatorias, el efecto de compuestos ilustrativos de indeno[1,2-c]isoquinolina se demostró en un modelo inflamatorio sistémico un inducido por lipopolisacárido bacteriano (LPS), que se reporta como responsable de causar enfermedades de reperfusion e inferior enfermedades inflamatorias como el shock séptico y el síndrome de respuesta de inflamación sistémica en animales (ver Parrillo, N. Engl. J. Med., 328: 1471-1478 (1993) y Lamping, J. Clin Invest. 101: 2065-2071 (1998). En una serie de experimentos, ratones fueron pretratados con una inyección intraperitoneal de 0,1 y 1 mg/Kg de compuestos 8l, 8p y 8j, y LPS a 10 mg/Kg se inyectó i.p., y se midió alfa-TNF en el plasma a los 90 minutos. Como se muestra en la tabla 3, todos los compuestos redujeron sustancialmente la producción de TNF, indicando la actividad antiinflamatoria de los compuestos.

30 Tabla 3. Reducción de la producción de TNF inducida por LPS por una inyección intraperitoneal de 0,1-1 mg/Kg de un compuesto 8l, 8p y 8j inhibidor de PARS, in-vivo en ratón.

	8j (0.1 mg/kg)	8j (1.0 mg/kg)	8p (0.1 mg/kg)	8p (1.0 mg/kg)	8l (0.1 mg/kg)	8l (1.0 mg/kg)	Vehicle
TNF (ng/ml)	3831.6 ± 385.2	5038.8 ± 377.1	4470.0 ± 184.4	5090.8 ± 203.7	3714.6 ± 300.9	3509.8 ± 311.5	6994.0 ± 904.4

- 5 Todos los compuestos suprimieron la producción de TNF inducida por LPS, cuando se compararon con el control.

A altas dosis, LPS causa la disfunción de múltiples órganos asemejando el shock séptico, y en últimas la
 10 muerte (en parte debido a la liberación temprana de alfa-TNF). Similarmente, en un modelo inducido por unión secal y punciones (CLP), la bacteria viva derivada de la flora intestinal induce inflamación sistémica y shock. Agentes que inhiben la producción del mediador de la
 15 inflamación, activación PARS, y la muerte celular en este modelo previenen la mortalidad inducida por LPS o CLP. En experimentos con ratón Balb/c, una inyección intraperitoneal de 100 mg/Kg LPS causó la muerte en 50% de los animales en 24 horas, mientras que el tratamiento
 20 de animales con 3 mg/kg/día del compuesto 8l redujo la mortalidad inducida por endotoxina al 10% bajo las mismas condiciones experimentales. En respuesta al shock inducido por CLP, el compuesto 8l (3 mg/kg/día) causó una reducción en la mortalidad del 100% al 60% en 24
 25 horas.

Los datos que demuestran la reducción de la producción de TNF por compuestos ilustrativos de indeno[1,2-c]isoquinolina en animales sometidos al modelo de
 30 inflamación, coinciden con el hecho de que la producción de TNF es un desencadenante de la inflamación en varias enfermedades inflamatorias (como por ejemplo, colitis,

- artritis y neuroinflamación y shock) indicando que los compuestos de indeno[1,2-c]isoquinolina tienen efecto terapéutico en varias enfermedades inflamatorias sistémicas y locales, incluyendo el rechazo de órganos transplantados, que se implican un componente de enfermedad inflamatoria y un componente de enfermedad de reperfusión y, por lo tanto, son útiles para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad de reperfusión.
- 10 c: efecto de compuestos ilustrativos de indeno[1,2-c]isoquinolina en modelos invivo de enfermedad de reperfusión.
- 15 Para documentar la eficacia de compuestos de indeno[1,2-c]isoquinolina en condiciones de isquemia-reperfusión, el efecto de un compuesto ilustrativo de indeno[1,2-c]isoquinolina se probó en un modelo de ratón isquémico e intestino en reperfusión. La arteria superior mesentérica se ocluyó por 45 minutos, seguido por una reperfusión de una hora. Luego del final de la reperfusión, se midió la permeabilidad del intestino con el método FD4 en sacos uniformes de intestino (Liaudet et al; Shock 2000, 14 (2): 134-41). La isquemia-reperfusión incrementó la permeabilidad del intestino de 11 $\pm$ 4 a 216 $\pm$ 27 ml/min/cm², indicando el severo daño del intestino reperfundido. El tratamiento con el compuesto 81 (3 mg/kg i.v., inyectado 10 minutos antes de la iniciación de la reperfusión) reduce el incremento de la permeabilidad del intestino en aproximadamente 73%, indicando un marcado mantenimiento de la función del intestino. Los estudios de isquemia-reperfusión en el intestino se asociaron con una mortalidad del 80% en 12 horas, mientras que sólo una mortalidad del 15% se notó en animales tratados con 81.
- 30
35

- En otra serie de experimentos, el efecto del compuesto 81 en ratas con el modelo de la arteria cerebral media en oclusión/reperfusion, se ensayo como se describe en Abdelkarim et al., Int J Mol Med. 2001, 7(3): 255-60. La oclusión que duró por dos horas, seguida por la reperfusion de 24 horas. El tamaño del infarto se cuantificó con manchado de tetrazolium. El compuesto 81 se han ministro a 3 mg/kg/día en tres dosis divididas inyectadas intraperitonealmente, siendo administrada la primera 10 minutos antes de la iniciación de la reperfusion. Se encontró una reducción aproximada del 80% en el grado de la necrosis cortical y la muerte neuronal en los animales administrados con 81, cuando se comparó con los controles tratados con el vehículo. Esta protección también se trasladó en un beneficio funcional, como el mejoramiento neurológico en el grupo tratado con los inhibidores de PARS.
- Estos datos indican que los compuestos de indeno[1,2-clisoquinolina tienen efectos terapéuticos en varias condiciones de enfermedades de reperfusion sistémicas y locales, incluyendo el rechazo de órganos transplantados, lo que conduce tanto a componentes de enfermedad inflamatoria como a componentes de enfermedad de reperfusion, por lo tanto, resultan útiles para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad de reperfusion.
- d: efecto de con puestos ilustrativos de indeno[1,2-clisoquinolina en modelos de diabetes.

Se conoce que la inhibición de PARS y la deficiencia de PARS reduce el desarrollo de diabetes y la incidencia de complicaciones diabéticas (Mabley et al., Br J

Pharmacol. 2001, 133 (6): 909-9; y Soriano et al., Nat Med. 2001, 7 (1): 108-13). Para documentar la eficacia de los compuestos de indeno[1,2-c]isoquinolina en un modelo de diabetes, una dosis única del modelo de estreptozotocina de diabetes se llevó a cabo como se describió anteriormente. En breve, 160 mg/kg de estreptozotocina se inyectó aún ratón tratado con vehículo o con el compuesto ilustrativo de indeno[1,2-c]isoquinolina intraperitonealmente (3 mg/kg) y tres días después se determinó el nivel de azúcar en la sangre usando un medidor de glucosa en la sangre. Los datos mostrados en la tabla 4 demuestran que los compuestos ilustrativos de indeno[1,2-c]isoquinolina atenúan el comienzo de diabetes inducida por estreptozotocina así como reduce la hiperglicemia.

Tabla 4. Reducción de hiperglicemia inducida con estreptozotocina (STZ) por inyección intraperitoneal de 3 mg/kg del compuesto inhibidor de PARS 8i, 8p y 8j en ratón in-vivo.

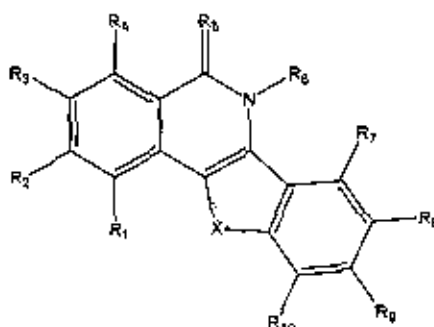
	Basal	STZ + Vehículo	STZ + 8j	STZ + 8p	8i
Glucose (mg/ml)	153 ± 21	320 ± 13	253 ± 24	264 ± 24	244 ± 21

En concordancia, los compuestos de indeno[1,2-c]isoquinolina son útiles para tratar o prevenir la diabetes o una complicación diabética.

La presente invención no se limita en alcance por las modalidades específicas reveladas en los ejemplos que solamente tienen la intención de ilustrar unos pocos aspectos de la invención y cualquier modalidad que sea funcionalmente equivalente se encuentra dentro del alcance de esta invención. De hecho, varias

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula



(Ia)

o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

R_5 es $NH+$

R_6 es $-H$ o un alquilo C_1-C_4 ;

X es $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH(\text{halógeno})-$, $-CH(OH)(CH_2)_n$, $-CH(OH)\text{-arileno-}$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})$, en donde n es un entero que se encuentra en el rango entre 0-5;

R_{11} y R_{12} son independientemente $-hidrógeno$ o un alquilo de C_1-C_9 , o N , R_{11} y R_{12} se seleccionan conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de

carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9$ y R_{10} son independientemente -hidrógeno, -halógeno, hidroxilo, -O-(alquilo C_1-C_5), alquilo $-C_1-C_{10}$, -halogenuro de alquilo⁹, -alquenilo de $-C_2-C_{10}$, carbociclo de $-C_3-C_8$, -arilo⁶, $-NH_2$, -alquilamino¹, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (alquilo de $-C_1-C_5$), $-OC(O)$ (alquilo de C_1-C_5), NO_2 o -A-B;

en donde A es $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON$ (alquilo de C_1-C_4)-, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ o $-C(S)-$;

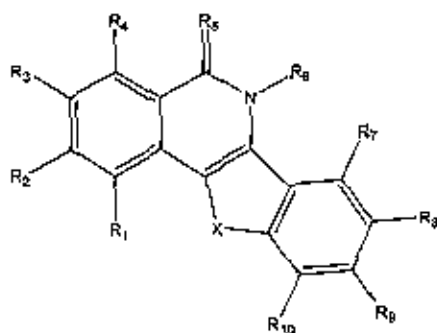
B es un alquilo de $-C_1-C_{10}$, alquenilo de C_2-C_{10} , carbociclo de $-C_3-C_8$, arilo¹, $-NZ_1Z_2$, -alquilamino², -aminodialquilo, -arilamido³, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -(alquilo de $-C_1-C_5$), e $-C(O)O$ -fenilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de $-C_1-C_5$ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo $-C_1-C_5$ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo

son independientemente substituidos por un átomo de N, O o S, cualquiera de los grupos B anteriores están sin substituir o substituidos con uno o más -O-(alquilo de C_1-C_5), -halógeno, -halogenuro de alquilo, -alcohol, -alquilamino, -hidroxilo, $-NO_2$, $-NH_2$, -aminoalquilo, -aminodialquilo, alquilo de C_1-C_{10} , alqueno de $-C_2-C_{10}$, alquino de $-C_2-C_{10}$, -arilo, -bencilo, -alquilamido, -alquilcarboxilo, -alquilenio- $C_1-C_5-C(O)O-C_1-C_5$ alquilo, -alquilenio- $C_1-C_5-CO(O)-C_1-C_5$ alquilo, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; y

Z_1 y Z_2 son independientemente -H o alquilo de $-C_1-C_{10}$, el cual está sin substituir o substituido con uno o más -halógeno, -OH o $-N(Z_3)(Z_4)$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente, -H o alquilo de $-C_1-C_5$, cada uno de los cuales está sin substituir o substituido con uno o más -halógeno, -hidroxilo o $-NH_2$; o N, Z_3 y Z_4 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático sin substituir o substituido de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo

de nitrógeno; o N, Z₁ y Z₂ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

2. Un compuesto con la fórmula



(Ib)

o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

en donde:

R₅ es O+

R₆ es -H o un alquilo C₁-C₄;

X es -CH(halógeno)-, -CH(OH)(CH₂)_n, -CH(OH)-
arileno-, -NH-, -S- o -CH(NR₁₁R₁₂), en donde n es un
 entero que se encuentra en el rango entre 0-5;

R_{11} y R_{12} son independientemente -hidrógeno o un alquilo de C_1-C_9 , o N, R_{11} y R_{12} se seleccionan conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente -hidrógeno, -halógeno, hidroxilo, -O-(alquilo C_1-C_5), alquilo $-C_1-C_{10}$, -halogenuro de alquilo, ¹-alquenilo de $-C_2-C_{10}$, carbociclo de $-C_3-C_8$, -arilo, ²- NH_2 , ³-alquilamino, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (alquilo de $-C_1-C_5$), $-OC(O)$ (alquilo de C_1-C_5), NO_2 o $-A-B$;

en donde A es $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON$ (alquilo de C_1-C_4)-, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ o $-C(S)-$;

B es un alquilo de $-C_1-C_{10}$, alquenilo de C_2-C_{10} , carbociclo de $-C_3-C_8$, ²-ariló, $-NZ_1Z_2$, ³-alquilamino, ⁴-aminodialquilo, ⁵-arilamido, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -(alquilo de $-C_1-C_5$), $-C(O)O$ -fenilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de

325

-C₁-C₅ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo -C₁-C₅ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo son independientemente substituidos por un átomo de N, O o S, cualquiera de los grupos B anteriores están sin substituir o substituidos con uno o más -O-(alquilo de C₁-C₅), -halógeno, -halogenuro de alquilo, -alcanol, -alquilamino, -hidroxilo, -NO₂, -NH₂, -aminoalquilo, -aminodialquilo, alquilo de C₁-C₁₀, alqueno de -C₂-C₁₀, -arilo, -bencilo, -alquilamido, -alquilcarboxilo, -alquileo-C₁-C₅-C(O)O-C₁-C₅ alquilo, -alquileo-C₁-C₅-CO(O)-C₁-C₅ alquilo, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; y

Z₁ y Z₂ son independientemente -H o alquilo de -C₁-C₁₀, el cual está sin substituir o substituido con uno o más -halógeno, -OH o -N(Z₃)(Z₄), donde Z₃ y Z₄ son independientemente, -H o alquilo de -C₁-C₅, cada uno de los cuales está sin substituir o substituido con uno o más -halógeno, -hidroxilo o -NH₂; o N, Z₃ y Z₄ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo

aromático o no aromático sin sustituir o substituido de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; o N, Z₁ y Z₂ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en donde R₆ es hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₃ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, halógeno, -NO₂, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, NH₂, aminoalquilo, ?
o -A-B.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R_8 o R_9 , pero no ambos, es -A-B.
6. El compuesto de la reivindicación 5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , y R_{10} son hidrógenos.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_9 es -A-B.
8. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R_9 es -A-B.
9. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R_9 es -A-B y R_8 es hidrógeno.
10. El compuesto de la reivindicación 5, en donde A es $-SO_2-$, $-SO_2NH-$ o $-NHCO-$.

11. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$.
12. El compuesto de la reivindicación 7, en donde A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$.
13. El compuesto de la reivindicación 8, en donde A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$.
14. El compuesto de la reivindicación 9, en donde A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$.
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_9 es $-\text{A}-\text{B}$ y B es alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_8$, carbociclo de $-\text{C}_3-\text{C}_8$, $-\text{arilo}$, $-\text{alquilamino}$, $-\text{alcanol}$, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del

grupo alquilo $-C_1-C_5$ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo son independientemente substituidos por un átomo de N, O o S.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde B es alquilo de $-C_1-C_5$.
17. El compuesto de la reivindicación 4, en donde A es $-SO_2$ y B es NZ_1Z_2 , y Z_1 y Z_2 son independientemente hidrógeno, o alquilo de $-C_1-C_5$, sin substituir o substituido con $-halógeno$, $-hidroxilo$ o $-NZ_3Z_4$; en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_5$, sin substituir o substituido con uno o más $-halógeno$, $-hidroxilo$ o $-NH_2$, o en donde N, Z_1 y Z_2 , seleccionados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde Z_1 y Z_2 son $-(CH_2)_nD$; en donde n es un número entero en el rango entre 1-5, y D es hidrógeno, hidroxilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O ó S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, o $-NZ_3Z_4$; en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es $-NZ_1Z_2$ y N , Z_1 y Z_2 se combinan para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, estando el carbociclo sin sustituir o substituido con uno o mas metilo, etilo, o alcanol.?

20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es $-CH(OH)(CH_2)_n-$ donde n es un número entero en el rango entre 1-5, Z_1 es hidrógeno y Z_2 es $-NZ_3Z_4$ en donde Z_3 y Z_4 son independientemente

metilo o etilo, o, tomados conjuntamente, $-NZ_3Z_4$ forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{SO}_2-$ y B es NZ_1Z_2 ; en donde Z_1 y Z_2 son independientemente hidrógeno, o alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$, sin sustituir o substituido con -halógeno, -hidroxilo o $-\text{NZ}_3\text{Z}_4$; en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$, sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -hidroxilo o $-\text{NH}_2$; o en donde Z_1 y Z_2 , seleccionados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde Z_1 y Z_2 son alquilo de C_1-C_3 , hidroxilo, $-NZ_3Z_4$, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.
23. El compuesto de la reivindicación 17, en donde B es un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O ó S, estando el carbociclo sin sustituir o substituido con uno o mas metilo, etilo, o alcanol.
24. El compuesto de la reivindicación 17, en donde Z_1 es hidrógeno y Z_2 es $-(CH_2)_n-NZ_3Z_4$, en donde n es 2 o 3, y Z_3 y Z_4 son independientemente metilo o etilo, o, tomados conjuntamente, $-NZ_3Z_4$ forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del

anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

25. El compuesto de la reivindicación 1 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$, $-CH_2-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})$ en donde R_{11} y R_{12} son hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_9$, o $NR_{11}R_{12}$, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O ó S.

26. El compuesto de la reivindicación 5 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$, $-CH_2-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})$ en donde R_{11} y R_{12} son hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_9$, o $NR_{11}R_{12}$, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del

anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S.

27. El compuesto de la reivindicación 7 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$, $-CH_2-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})$ en donde R_{11} y R_{12} son hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_3$, o $NR_{11}R_{12}$, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S.

28. El compuesto de la reivindicación 8 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$, $-CH_2-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})$ en donde R_{11} y R_{12} son hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_3$, o $NR_{11}R_{12}$, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S.

29. El compuesto de la reivindicación 9 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$, $-CH_2-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})$ en donde R_{11} y R_{12} son hidrógeno, alquilo de $-C_1-C_9$, o $NR_{11}R_{12}$, tomados conjuntamente, forman un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S.
30. El compuesto de la reivindicación 5 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$ o $-CH_2-$.
31. El compuesto de la reivindicación 5 en donde X es $-CH_2-$.
32. El compuesto de la reivindicación 7 en donde X es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(Br)-$ o $-CH_2-$.

33b

33. El compuesto de la reivindicación 7 en donde X es
-CH₂-.

34. El compuesto de la reivindicación 8 en donde X es
-C(O)-, -CH(OH)-, -CH(Br)- o -CH₂-.

35. El compuesto de la reivindicación 8 en donde X es
-CH₂-.

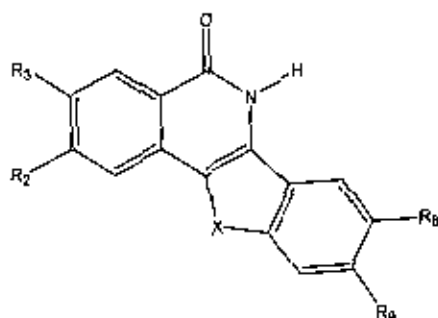
36. El compuesto de la reivindicación 9 en donde X es
-C(O)-, -CH(OH)-, -CH(Br)- o -CH₂-.

37. El compuesto de la reivindicación 9 en donde X es
-CH₂-.

38. El compuesto de la reivindicación 12 en donde X es
-C(O)-, -CH(OH)-, -CH(Br)- o -CH₂-.

39. El compuesto de la reivindicación 12 en donde X es
-CH₂-.
40. El compuesto de la reivindicación 13 en donde X es
-C(O)-, -CH(OH)-, -CH(Br)- o -CH₂-.
41. El compuesto de la reivindicación 13 en donde X es
-CH₂-.
42. El compuesto de la reivindicación 17 en donde X es
-C(O)-, -CH(OH)-, -CH(Br)- o -CH₂-.
43. El compuesto de la reivindicación 17 en donde X es
-CH₂-.
44. El compuesto de la reivindicación 18 en donde X es
-C(O)-, -CH(OH)-, -CH(Br)- o -CH₂-.

339



(III)

o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable,
en donde:

X es $-\text{CH}_2-$;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, halógeno, halogenuro de alquilo, hidroxilo, $-\text{O}-(\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_5)$, alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})-$ alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$ o $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo de } -\text{C}_1-\text{C}_5$;

R_8 es hidrógeno y R_9 es $-\text{A}-\text{B}$ o R_8 es $-\text{A}-\text{B}$ y R_9 es hidrógeno.

A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$; y

B es alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$, $-\text{alquilamino}$ o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, el alquilamino o el carbociclo

390

aromático o no aromático de 5-10 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más -alcanol, -alquilamino, -aminoalquilo, -aminodialquilo o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el -alcanol, el -alquilamino, el -aminoalquilo, el -aminodialquilo o el carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros está sin sustituir o sustituido con alquilo de $-C_1-C_3$ o alcanol; y

Z_1 y Z_2 son independientemente -hidrógeno o alquilo de $-C_1-C_3$, que está sin sustituir o sustituido con uno o más -hidroxilo o $-N Z_3 Z_4$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente -H o alquilo de $-C_1-C_3$, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más -hidroxilo o -NH₂, o N, Z_3 y Z_4 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, o N, Z_1 y Z_2 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo

9x

341

de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

51. El compuesto de la reivindicación 50, en donde A es $-\text{SO}_2-$ y B es $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$.

52. El compuesto de la reivindicación 51, en donde Z_1 y Z_2 son independientemente hidrógeno, o alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$, sin sustituir o substituido con -hidroxilo o $-\text{NZ}_3\text{Z}_4$, o, tomado conjuntamente, NZ_1Z_2 forma un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

53. El compuesto de la reivindicación 52, en donde Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, o alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$, sin sustituir o substituido con hidroxilo o NH_2 o, tomados conjuntamente, $-\text{NZ}_3\text{Z}_4$ forman un carbociclo aromático o no aromático de

342

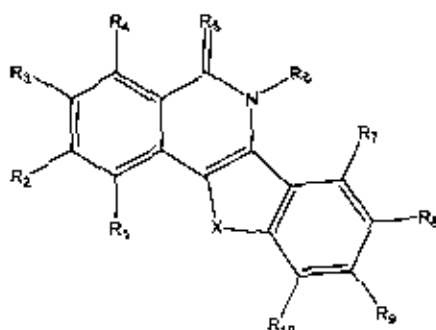
5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno.

54. El compuesto de la reivindicación 53, en donde N, Z₃ y Z₄, tomados conjuntamente forman en un grupo piperidina o morfolina sin sustituir, o un grupo piperazina, pirrolidina o imidazol que pueda estar sin sustituir o substituido con -N- (alquilo de -C₁-C₅) o -N-C(O) (alquilo de -C₁-C₅).

55. El compuesto de la reivindicación 52, en donde cualquiera de los dos NZ₁Z₂ o NZ₃Z₄ es un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual uno de los átomos de carbono del anillo se substituye por un átomo de nitrógeno y hasta 3 de los átomos de carbono restantes del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, estando el carbociclo sin sustituir o substituido con alquilo de -C₁-C₅, -alcanol o -alquilamino.

343

56. Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un compuesto o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R_5 es O, NH;

R_6 es -H o alquilo de $-C_1-C_4$;

X es $-CH_2-$, $-CH(\text{halógeno})-$, $-CH(OH)(CH_2)_n-$, $-CH(OH)\text{-arileno-}$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$ o $-CH(NR_{11}R_{12})-$, en donde n es un número entero que está en el rango entre 0-5;

R_{11} y R_{12} son independientemente -hidrógeno o un alquilo de C_1-C_9 , o N, R_{11} y R_{12} se seleccionan conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente

por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9$ y R_{10} son independientemente -hidrógeno, -halógeno, hidroxilo, -O-(alquilo C_1-C_5), alquilo $-C_1-C_{10}$, -halogenuro de alquilo, -alquenilo de $-C_2-C_{10}$, carbociclo de $-C_3-C_8$, -arilo, $-NH_2$, -alquilamino, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (alquilo de $-C_1-C_5$), $-OC(O)$ (alquilo de C_1-C_5), NO_2 o $-A-B$;

A es $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON$ (alquilo de C_1-C_4)-, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ o $-C(S)-$;

B es un alquilo de $-C_1-C_{10}$, alquenilo de C_2-C_{10} , carbociclo de $-C_3-C_8$, arilo, $-NZ_1Z_2$, -alquilamino, -aminodialquilo, -arilamido, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -(alquilo de $-C_1-C_5$), $-C(O)O$ -fenilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de $-C_1-C_5$ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo $-C_1-C_5$ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo son independientemente substituidos por un átomo de N,

345

O o S, cualquiera de los grupos B anteriores están sin sustituir o substituidos con uno o más -O-(alquilo de C_1-C_5), -halógeno, -halogenuro de alquilo, -alcanol, -alquilamino, -hidroxilo, $-NO_2$, $-NH_2$, -aminoalquilo, -aminodialquilo, alquilo de C_1-C_{10} , alqueno de $-C_2-C_{10}$, -arilo, -bencilo, -alquilamido, -alquilcarboxilo, -alquilenio- $C_1-C_5-C(O)O-C_1-C_5$ alquilo, -alquilenio- $C_1-C_5-CO(O)-C_1-C_5$ alquilo, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; y

Z_1 y Z_2 son independientemente -H o alquilo de $-C_1-C_{10}$, el cual está sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -OH o $-N(Z_3)(Z_4)$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente, -H o alquilo de $-C_1-C_5$, cada uno de los cuales está sin sustituir o substituido con uno o más -halógeno, -hidroxilo o $-NH_2$; o N, Z_3 y Z_4 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático sin sustituir o substituido de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; o N, Z_1 y Z_2 son seleccionados

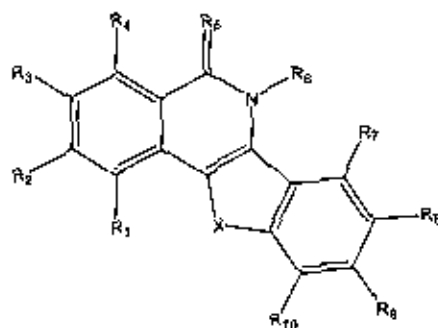
102

34^b

conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno,

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

57. Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un compuesto o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R₅ es NH;

R₆ es -H o un alquilo C₁-C₄;

X es -C(O)-, -CH₂-, -CH(halógeno)-, -CH(OH)(CH₂)_n-, -CH(OH)-arileno-, -O-, -NH-, -S- o -CH(NR₁₁R₁₂), en donde n es un entero que se encuentra en el rango entre 0-5;

347

R_{11} y R_{12} son independientemente -hidrógeno o un alquilo de C_1-C_9 , o N, R_{11} y R_{12} se seleccionan conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son independientemente -hidrógeno, -halógeno, hidroxilo, -O-(alquilo C_1-C_5), alquilo $-C_1-C_{10}$, -halogenuro de alquilo, -alquenilo de $-C_2-C_{10}$, carbociclo de $-C_3-C_8$, -arilo, $-NH_2$, -alquilamino, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ (alquilo de $-C_1-C_5$), $-OC(O)$ (alquilo de C_1-C_5), NO_2 o $-A-B$;

A es $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO-$, $-NHCONH-$, $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CONH-$, $-CON$ (alquilo de C_1-C_4)-, $-NH-$, $-CH_2-$, $-S-$ o $-C(S)-$;

B es un alquilo de $-C_1-C_{10}$, alquenilo de C_2-C_{10} , carbociclo de $-C_3-C_8$, arilo, $-NZ_1Z_2$, -alquilamino, -aminodialquilo, -arilamido, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -(alquilo de $-C_1-C_5$), $-C(O)O$ -fenilo, un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen

10y

348

independientemente por un átomo de N, O o S, o B es un grupo alquilo de $-C_1-C_5$ en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo $-C_1-C_5$ se substituye con un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 de los átomos de carbono del anillo del carbociclo son independientemente substituidos por un átomo de N, O o S, cualquiera de los grupos B anteriores están sin substituir o substituidos con uno o más $-O-(\text{alquilo de } C_1-C_5)$, $-\text{halógeno}$, $-\text{halogenuro de alquilo}$, $-\text{alcanol}$, $-\text{alquilamino}$, $-\text{hidroxilo}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{aminoalquilo}$, $-\text{aminodialquilo}$, alquilo de C_1-C_{10} , alqueno de $-C_2-C_{10}$, alquino de $-C_2-C_{10}$, $-\text{arilo}$, $-\text{bencilo}$, $-\text{alquilamido}$, $-\text{alquilcarboxilo}$, $-\text{alquilenio}-C_1-C_5-C(O)O-C_1-C_5$ alquilo, $-\text{alquilenio}-C_1-C_5-CO(O)-C_1-C_5$ alquilo, o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; y

Z_1 y Z_2 son independientemente $-H$ o alquilo de $-C_1-C_{10}$, el cual está sin substituir o substituido con uno o más $-\text{halógeno}$, $-\text{OH}$ o $-\text{N}(Z_3)(Z_4)$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente, $-H$ o alquilo de $-C_1-C_5$, cada uno de los cuales está sin substituir o substituido con uno o

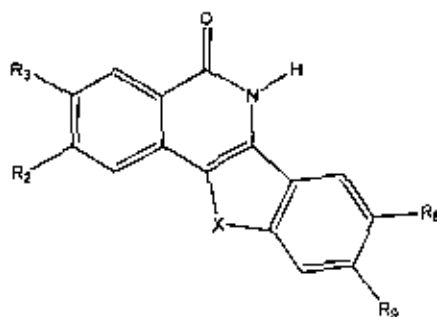
105

349

más -halógeno, -hidroxilo o $-NH_2$; o N, Z_3 y Z_4 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático sin sustituir o substituido de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno; o N, Z_1 y Z_2 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno,

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

58. Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un compuesto o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula:



106

3.50

en donde:

X es $-\text{CH}_2-$ u $-\text{O}-$;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, halógeno, halogenuro de alquilo, hidroxilo, $-\text{O}-$ (alquilo de C_1-C_5), alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})$ -alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$ o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_5$;

R_8 y R_9 son independientemente -hidrógeno o -A-B;

A es $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ o $-\text{NHCO}-$;

B es alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$, -alquilamino o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el alquilo de $-\text{C}_1-\text{C}_3$, el alquilamino o el carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros está sin sustituir o substituido con uno o más -alcanol, -alquilamino, -aminoalquilo, -aminodialquilo o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el -alcanol, el -alquilamino, el -aminoalquilo, el -aminodialquilo o el carbociclo aromático o no aromático

107

351

de 5-10 miembros está sin sustituir o substituido con alquilo de $-C_1-C_8$ o alcanol; y

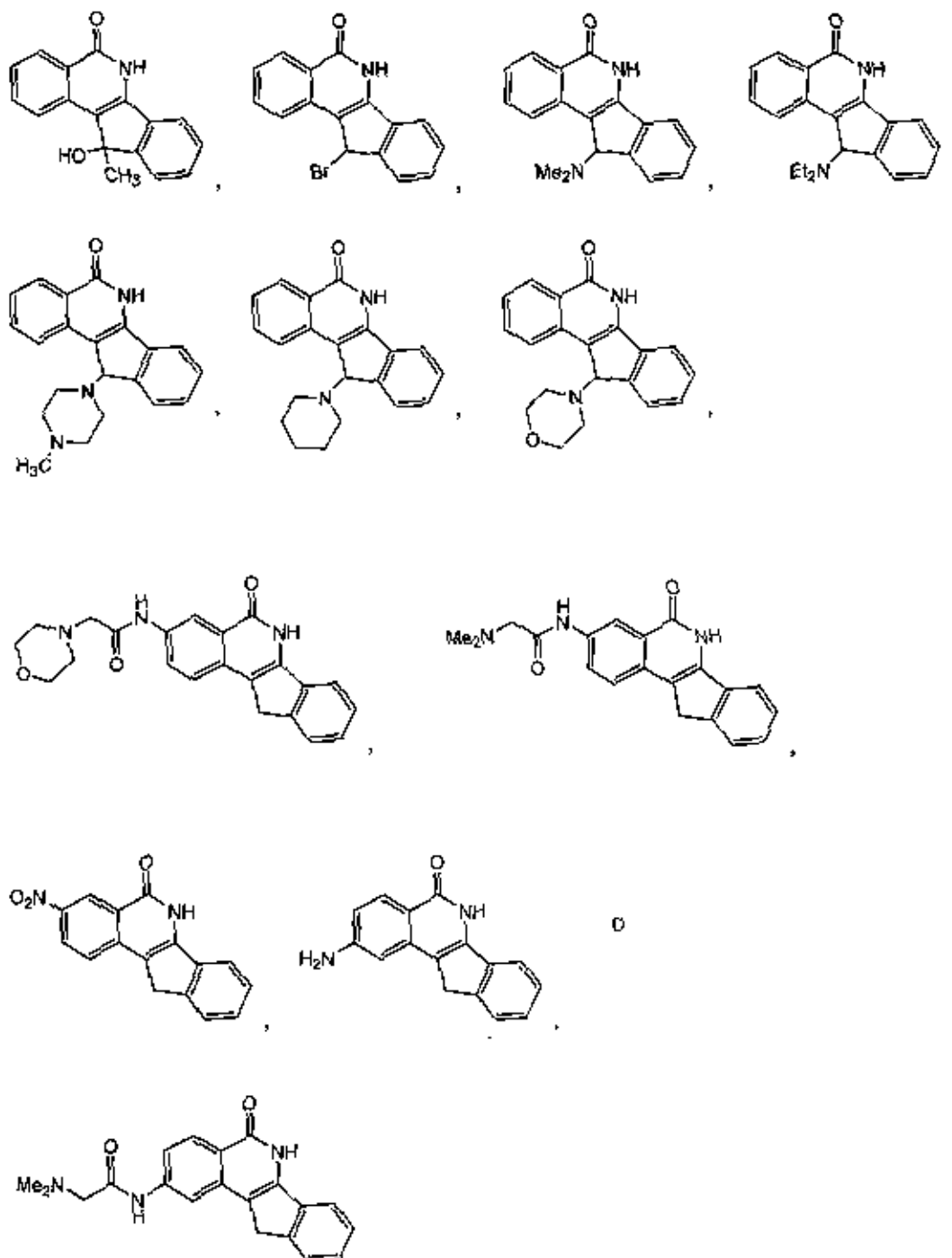
Z_1 y Z_2 son independientemente -hidrógeno o alquilo de $-C_1-C_8$, que está sin sustituir o substituido con uno o más -hidroxilo o $-NZ_3Z_4$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente -H o alquilo de $-C_1-C_3$, el cual está sin sustituir o substituido con uno o más -hidroxilo o $-NH_2$, o N, Z_3 y Z_4 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, o N, Z_1 y Z_2 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno,

y un vehiculo farmacéuticamente aceptable.

59. Un compuesto seleccionado de:

108

352



o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

60. Un compuesto que tiene la estructura

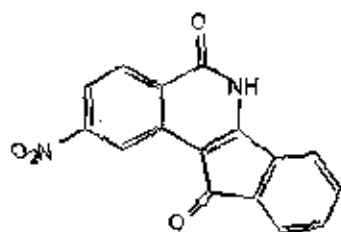
109

50. 3,4,5

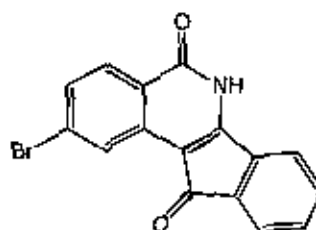
60. 3,4,5

61. 3,4,5

35-3

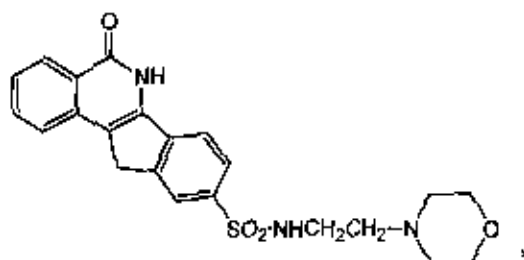
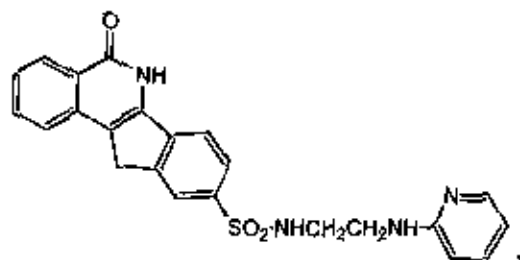
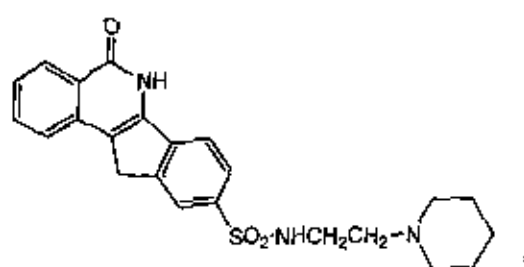
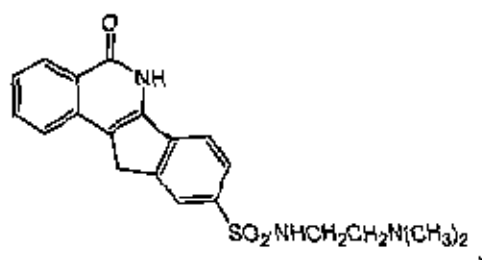


o

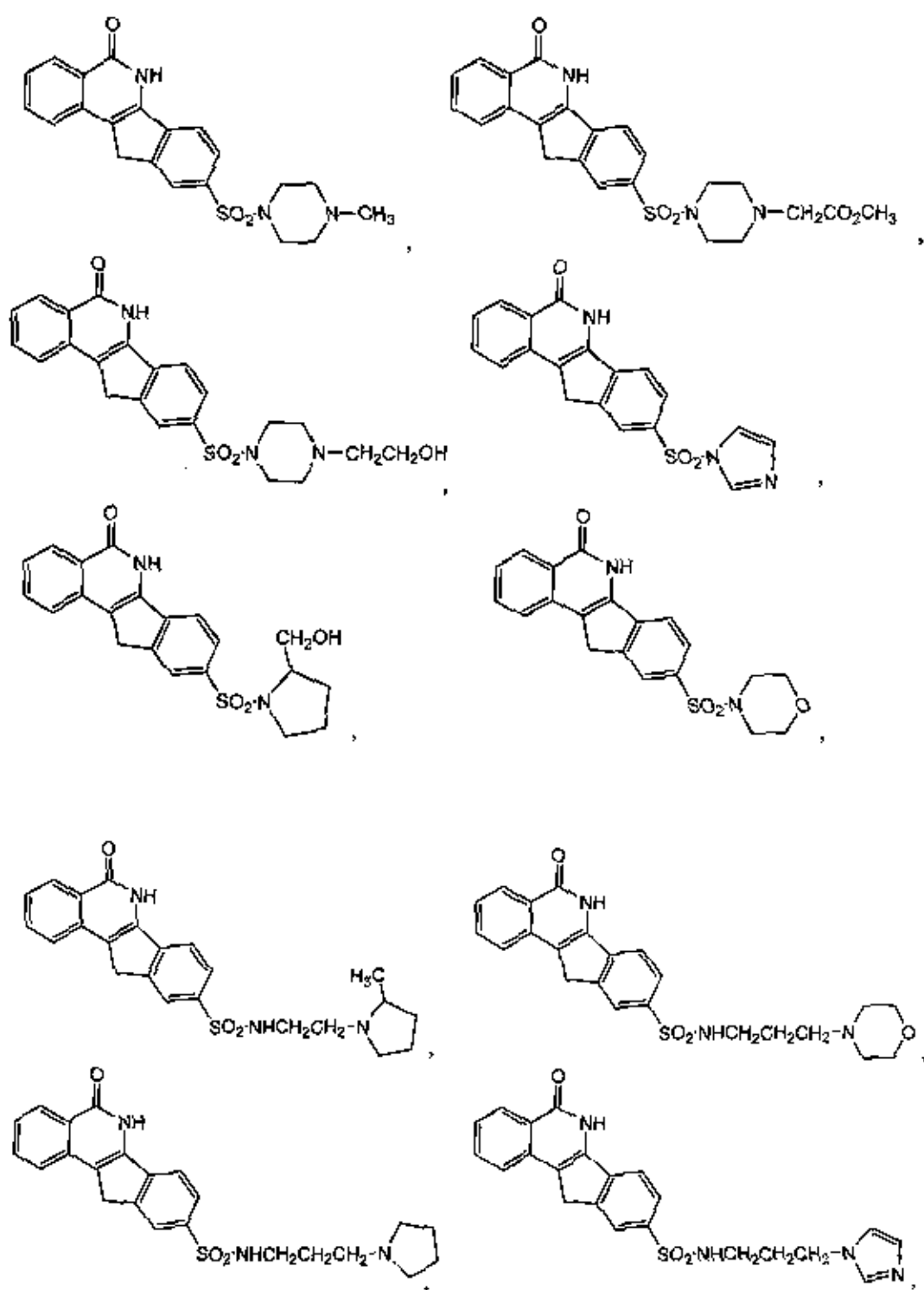


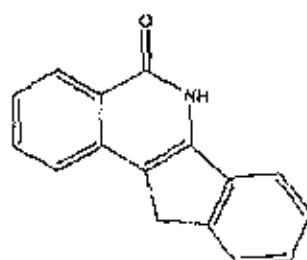
o un hidrato o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

61. El compuesto de la reivindicación 50 que sea



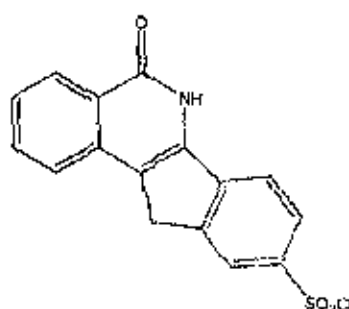
354





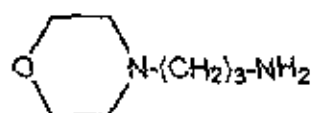
13a

Reaccione con ácido clorosulfónico a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente para producir el compuesto 7, y



7:

ii. Permitir que el compuesto 7 reacciones con un compuesto que tiene la fórmula

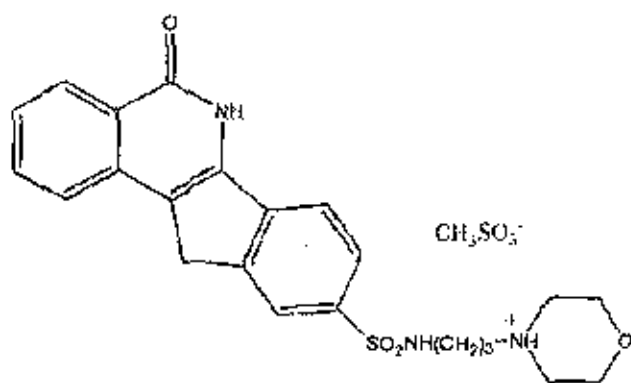


En presencia de trietilamina o carbonato de sodio, a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente para hacer el compuesto 81.

117

358

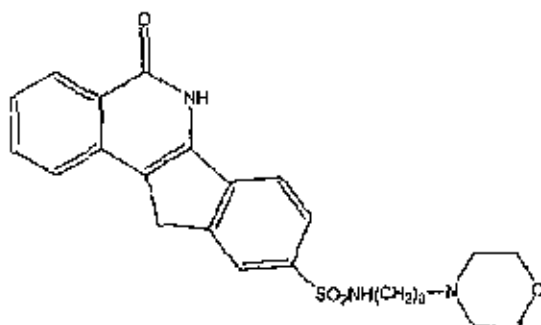
64. Un método para producir un compuesto que tiene la fórmula



81

(sal de mesilato)

Que comprende permitir que el compuesto 81



81

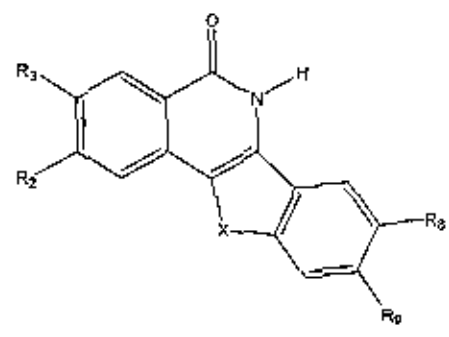
reaccione con ácido metanosulfónico a una temperatura de 0°C con agitación por 24 horas para hacer el compuesto 81 (sal de mesilato).

115

559

65. Sal mesilato del compuesto de la reivindicación 62.

66. Un compuesto que tiene la fórmula:



o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este,

X es $-CH_2-$ u $-O-$;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, halógeno, halogenuro de alquilo, hidroxilo, $-O-$ (alquilo de C_1-C_5), alquilo de $-C_1-C_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CONH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)-$ alquilo de $-C_1-C_5$ o $-C(O)O-$ alquilo de $-C_1-C_5$;

R_8 es $-$ hidrógeno y R_9 es $-A-B$, o R_8 es $-A-B$ y R_9 es $-$ hidrógeno;

A es $-SO_2-$, $-SO_2NH-$ o $-NHCO-$;

360

B es alquilo de $-C_1-C_3$, $-NZ_1Z_2$, -alquilamino o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el alquilo de $-C_1-C_3$, el alquilamino o el carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros está sin substituir o substituido con uno o más -alcanol, -alquilamino, -aminoalquilo, -aminodialquilo o un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, en donde el -alcanol, el -alquilamino, el -aminoalquilo, el -aminodialquilo o el carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros está sin substituir o substituido con alquilo de $-C_1-C_8$ o alcanol; y

Z_1 y Z_2 son independientemente -hidrógeno o alquilo de $-C_1-C_8$, que está sin substituir o substituido con uno o más -hidroxilo o $-NZ_3Z_4$, donde Z_3 y Z_4 son independientemente -H o alquilo de $-C_1-C_3$, el cual está sin substituir o substituido con uno o más -hidroxilo o $-NH_2$, o N, Z_3 y Z_4 son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o

117

361

S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, o N, Z₁ y Z₂ son seleccionados conjuntamente para formar un carbociclo aromático o no aromático de 5-10 miembros en el cual 1-4 átomos de carbono del anillo se substituyen independientemente por un átomo de N, O o S, por lo menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno,

67. Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un compuesto o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 66 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

68. Una composición farmacéutica que comprende la sal de mesilato de la reivindicación 65 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

118

7.4a Where a single claim defines (chemical or non-chemical) alternatives, i.e. a so-called "Markush grouping", unity of invention should be considered to be present when the alternatives are of a similar nature (see III, 3.7).

362

When the Markush grouping is for alternatives of chemical compounds, they should be regarded as being of a similar nature where:

(i) all alternatives have a common property or activity,
and

(ii) a common structure is present, i.e. a significant structural element is shared by all of the alternatives, or all alternatives belong to a recognised class of chemical compounds in the art to which the invention pertains.

A "significant structural element is shared by all of the alternatives" where the compounds share a common chemical structure which occupies a large portion of their structures, or in case the compounds have in common only a small portion of their structures, the commonly shared structure constitutes a structurally distinctive portion in view of existing prior art. The structural element may be a single component or a combination of individual components linked together. The alternatives belong to a "recognised class of chemical compounds" if there is an expectation from the knowledge in the art that members of the class will behave in the same way in the context of the claimed invention, i.e. that each member could be substituted one for the other, with the expectation that the same intended result would be achieved. If it can be shown that at least one Markush alternative is not novel, unity of invention should be reconsidered.

7.5 Objection of lack of unity does not normally arise because a claim contains a number of individual features whether presenting a technical interrelationship (combination) or not (juxtaposition).

7.6 Lack of unity may be directly evident a priori, i.e. before considering the claims in relation to the prior art or may only become apparent a posteriori, i.e. after taking the prior art into consideration - e.g. a document within the state of the art as defined in Art. 54(2), shows that there is lack of novelty or inventive step in a main claim thus leaving two or more independent claims without a common inventive concept.

7.7 Although lack of unity may arise a posteriori as well as a priori, it should be remembered that lack of unity is not a ground of revocation in later proceedings. Therefore, although the objection should certainly be made and

amendment insisted upon in clear cases, it should neither be raised nor persisted in on the basis of a narrow, literal or academic approach. *This is particularly so where the possible lack of unity does not necessitate a further search.* There should be a broad, practical consideration of the degree of interdependence of the alternatives presented, in relation to the state of the art as revealed by the search report. If the common matter of the independent claims is well-known, and the remaining subject-matter of each claim differs from that of the others without there being any unifying novel concept common to all, then clearly there is lack of unity. If, on the other hand, there is a common concept or principle which is novel and inventive then objection of lack of unity does not arise. For determining what is allowable between these two extremes, rigid rules cannot be given and each case should be considered on its merits, the benefit of any doubt being given to the applicant. For the particular case of claims for a known substance for a number of distinct medical uses, see IV, 4.2.

Dependent claims

7.8 No objection on account of lack of unity a priori is justified in respect of a dependent claim and the claim from which it depends, because the general concept they have in common is the subject-matter of the independent claim, which is also contained in the dependent claim. For example, suppose claim 1 claims a turbine rotor blade shaped in a specified manner, while claim 2 is for a "turbine rotor blade as claimed in claim 1 and produced from alloy Z". The common general concept linking the dependent with the independent claim is "turbine rotor blade shaped in a specified manner".

If, however, the independent claim appears to be not patentable, then the question whether there is still an inventive link between all the claims dependent on that claim needs to be carefully considered (see III, 7.7, non-unity "a posteriori"). It may be that the "special technical features" of one claim dependent on this non-patentable independent claim are not present in the same or corresponding form in an other claim dependent on that claim.

Unity in relation to the search

Rule 46(1)
Rule 46(2)

7.9 In many and probably most instances lack of unity will have been noted and reported upon by the Search Division who will have drawn up a partial search report based on those parts of the application relating to the invention, or unified linked group of inventions, first mentioned in the claims. The Search Division may neither refuse the application for lack of unity, nor require limitation of the claims; but must inform the applicant that, if the search report is to be drawn up to cover those inventions present

ment" should be construed broadly as meaning any more specific disclosure of the invention than that set out in the main claim or claims.

Rule 29(4)

3.5 "Any claim which includes all the features of any other claim" is termed a "dependent claim". Such a claim must "contain, if possible at the beginning, a reference to the other claim", all of whose features it includes (see, however, III, 3.7a for claims in different categories). Since a dependent claim does not by itself define all the characterising features of the subjectmatter which it claims, expressions such as "characterised in that" or "characterised by" are not necessary in such a claim but are nevertheless permissible. A claim defining further particulars of an invention may include all the features of another dependent claim and should then refer back to that claim. Also, in some cases a dependent claim may define a particular feature or features which may appropriately be added to more than one previous claim (independent or dependent). It follows that there are several possibilities: a dependent claim may refer back to one or more independent claims, to one or more dependent claims, or to both independent and dependent claims.

363

Rule 29(4)

3.6 All dependent claims, however referred back, "must be grouped together to the extent and in the most appropriate way possible". The arrangement must therefore be one which enables the association of related claims to be readily determined and their meaning in association to be readily construed. The examiner should object if the arrangement of claims is such as to create obscurity in the definition of the subject-matter to be protected. In general, however, when the corresponding independent claim is allowable, the examiner should not concern himself unduly with the subject-matter of dependent claims, provided he is satisfied that they are truly dependent and thus in no way extend the scope of protection of the invention defined in the corresponding independent claim (see III, 3.7a).

3.6a If the two-part form is used for the independent claim(s), dependent claims may relate to further details of features not only of the characterising portion but also of the preamble.

3.7 A claim, whether independent or dependent, can refer to alternatives provided those alternatives are of a similar nature and can fairly be substituted one for another and provided also that the number and presentation of alternatives in a single claim does not make the claim obscure or difficult to construe (see also III, 7.4).

3.7a A claim may also contain a reference to another claim even if it is not a dependent claim as defined in Rule 29(4). One example of this is a claim referring to a claim of

different category (e.g. "Apparatus for carrying out the process of claim 1...", or "Process for the manufacture of the product of claim 1..."). Similarly, in a situation like the plug and socket example of III, 3.3, a claim to the one part referring to the other co-operating part (e.g. "plug for cooperation with the socket of claim 1...") is not a dependent claim. References from one claim to another may also occur where alternative features which may be substituted for one another are claimed in separate claims. Thus there may be a first independent claim 1 for a machine including, inter alia, a feature X followed by further claims for alternatives such as "A machine according to claim 1 modified in that feature X is replaced by feature Y". In all these examples, the examiner should carefully consider the extent to which the claim containing the reference necessarily involves the features of the claim referred to and the extent to which it does not. In the case of a claim for a process which results in the product of a product claim, if the product claim is patentable then no separate examination for the obviousness of the process claim is necessary (see IV, 9.5a), provided that all features of the product result from the process (see T 169/88, not published in OJ). This also applies in the case of a claim for the use of a product, when the product is patentable and is used with its features as claimed (see T 642/94, not published in OJ). In all other instances, the patentability of the claim referred to does not necessarily imply the patentability of the independent claim containing the reference.

4. Clarity and Interpretation of claims

Art. 84

4.1 The requirement that the claims shall be clear applies to individual claims and also to the claims as a whole. The clarity of the claims is of the utmost importance in view of their function in defining the matter for which protection is sought. Therefore the meaning of the terms of a claim should, as far as possible, be clear for the person skilled in the art from the wording of the claim alone (see also 4.2 below). In view of the differences in the scope of protection which may be attached to the various categories of claims, the examiner should ensure that the wording of a claim leaves no doubt as to its category.

Art. 14(7)

4.2 Each claim should be read giving the words the meaning and scope which they normally have in the relevant art, unless in particular cases the description gives the words a special meaning, by explicit definition or otherwise. Moreover, if such a special meaning applies, the examiner should, so far as possible, require the claim to be amended whereby the meaning is clear from the wording of the claim alone. This is important because it is only the claims of the European patent, not the description, which will be published in all the official languages of the Office. The claim should also be read with an attempt to make technical sense out of it. Such a reading may involve

With one exception, the ν_{max} of the $\text{C}=\text{O}$ group in the ester was higher than the ν_{max} of the $\text{C}=\text{O}$ group in the acid.

In general, the ester group in the ester was higher than the ν_{max} of the $\text{C}=\text{O}$ group in the acid. This work was supported in part by the National Science Foundation Grant GP-3551.

- 1971 D. A. Watson, unpublished results.
 1972 D. A. Watson, unpublished results.
 1973 D. A. Watson, unpublished results.
 1974 D. A. Watson, unpublished results.
 1975 D. A. Watson, unpublished results.
 1976 D. A. Watson, unpublished results.
 1977 D. A. Watson, unpublished results.
 1978 D. A. Watson, unpublished results.
 1979 D. A. Watson, unpublished results.
 1980 D. A. Watson, unpublished results.
 1981 D. A. Watson, unpublished results.
 1982 D. A. Watson, unpublished results.
 1983 D. A. Watson, unpublished results.
 1984 D. A. Watson, unpublished results.
 1985 D. A. Watson, unpublished results.
 1986 D. A. Watson, unpublished results.
 1987 D. A. Watson, unpublished results.
 1988 D. A. Watson, unpublished results.
 1989 D. A. Watson, unpublished results.
 1990 D. A. Watson, unpublished results.
 1991 D. A. Watson, unpublished results.
 1992 D. A. Watson, unpublished results.
 1993 D. A. Watson, unpublished results.
 1994 D. A. Watson, unpublished results.
 1995 D. A. Watson, unpublished results.
 1996 D. A. Watson, unpublished results.
 1997 D. A. Watson, unpublished results.
 1998 D. A. Watson, unpublished results.
 1999 D. A. Watson, unpublished results.
 2000 D. A. Watson, unpublished results.

Experimental Section

The synthesis and properties of 1-*l*-lysine have been described in earlier work.^{1,2} Compound VI was prepared by the

The Synthesis and Reactions of 1-Carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline¹

S. WATSON, J. E. STREIBER, AND R. E. KALIL

Department of Chemistry, University of Iowa, Iowa City, Iowa

Received June 26, 1968

The reaction of phthalic anhydride with sodium cyanide yielded 1-carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline (IIa). Evidence for the structure of the intermediate was obtained from the infrared spectrum. The acid was hydrolyzed to 1-carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline (IIb) which was converted to 1-carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline (IIc) by treatment with sodium cyanide. The structure of IIc was confirmed by mass spectrometry.

The reaction of phthalic anhydride with sodium cyanide yielded 1-carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline (IIa). Evidence for the structure of the intermediate was obtained from the infrared spectrum. The acid was hydrolyzed to 1-carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline (IIb) which was converted to 1-carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline (IIc) by treatment with sodium cyanide. The structure of IIc was confirmed by mass spectrometry.



IIa: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, $\text{M}^+ = 264$
 IIb: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, $\text{M}^+ = 264$
 IIc: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, $\text{M}^+ = 264$

Evidence for this structure was obtained from the infrared and mass spectra. The infrared spectrum of IIa showed a strong absorption at 1715 cm^{-1} for the carbonyl group, and a strong absorption at 1615 cm^{-1} for the imide ring. The mass spectrum of IIa showed a molecular ion peak at $m/z = 264$, and a base peak at $m/z = 105$. The structure of IIa was confirmed by mass spectrometry.

Acid IIa, when heated, underwent a rearrangement to form 1-carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline (IIb). The structure of IIb was confirmed by mass spectrometry.

Acid IIb, when heated, underwent a rearrangement to form 1-carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline (IIc). The structure of IIc was confirmed by mass spectrometry.

with one exception, the ν_{max} of the $\text{C}=\text{O}$ group in the ester was higher than the ν_{max} of the $\text{C}=\text{O}$ group in the acid.

In general, the ester group in the ester was higher than the ν_{max} of the $\text{C}=\text{O}$ group in the acid. This work was supported in part by the National Science Foundation Grant GP-3551.

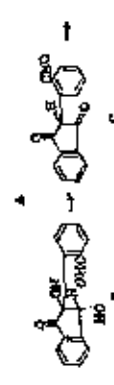
- 1971 D. A. Watson, unpublished results.
 1972 D. A. Watson, unpublished results.
 1973 D. A. Watson, unpublished results.
 1974 D. A. Watson, unpublished results.
 1975 D. A. Watson, unpublished results.
 1976 D. A. Watson, unpublished results.
 1977 D. A. Watson, unpublished results.
 1978 D. A. Watson, unpublished results.
 1979 D. A. Watson, unpublished results.
 1980 D. A. Watson, unpublished results.
 1981 D. A. Watson, unpublished results.
 1982 D. A. Watson, unpublished results.
 1983 D. A. Watson, unpublished results.
 1984 D. A. Watson, unpublished results.
 1985 D. A. Watson, unpublished results.
 1986 D. A. Watson, unpublished results.
 1987 D. A. Watson, unpublished results.
 1988 D. A. Watson, unpublished results.
 1989 D. A. Watson, unpublished results.
 1990 D. A. Watson, unpublished results.
 1991 D. A. Watson, unpublished results.
 1992 D. A. Watson, unpublished results.
 1993 D. A. Watson, unpublished results.
 1994 D. A. Watson, unpublished results.
 1995 D. A. Watson, unpublished results.
 1996 D. A. Watson, unpublished results.
 1997 D. A. Watson, unpublished results.
 1998 D. A. Watson, unpublished results.
 1999 D. A. Watson, unpublished results.
 2000 D. A. Watson, unpublished results.



tion in acid with benzene gave the brominated acid IIa, which had a molecular weight of 264. The structure of IIa was confirmed by mass spectrometry.

The structure of IIa was confirmed by mass spectrometry. The molecular ion peak was observed at $m/z = 264$, and the base peak was at $m/z = 105$.

The structure of IIa was confirmed by mass spectrometry. The molecular ion peak was observed at $m/z = 264$, and the base peak was at $m/z = 105$.



IIa: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, $\text{M}^+ = 264$
 IIb: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, $\text{M}^+ = 264$
 IIc: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, $\text{M}^+ = 264$

Further reaction of the free aldehyde group in C oxygen with cyanide ion and ammonia, generated in the solution by the hydrolysis of cyanide ion or by cyanide ion, led to the formation of a nitrile (IIb) which was cyclized to the nitrile (IIc) by treatment with sodium cyanide. The structure of IIc was confirmed by mass spectrometry.

The proposed mechanism is consistent with the low yield of acid (IIa) formed; ammonia liberated early in the reaction, should react preferentially with the phthalic anhydride and form the new product as a by-product.

1-Carbonyl-11-ketobutano[1,2-*c*]isoquinoline (IIa) was prepared by the reaction of phthalic anhydride with sodium cyanide. The structure of IIa was confirmed by mass spectrometry.

1. A yellow solid which precipitated from the acid solution near the end of the hour. The mixture was cooled to 10°C . The yellow solid was filtered and washed with water. Recrystallization from chloroform-methanol gave 1.1 g of yellow needles melting at $202-203^\circ\text{C}$. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64.61; H, 3.48; N, 11.91. Found: C, 64.70; H, 3.49; N, 11.93. The infrared spectrum showed absorption bands at 1715 (C=O), 1615 (imide), 1515 (C=C), 1415 (C-N), 1315 (C-O), 1215 (C-N), 1115 (C-O), 1015 (C-N), 915 (C-O), 815 (C-N), 715 (C-O), 615 (C-N), 515 (C-O), 415 (C-N), 315 (C-O), 215 (C-N), 115 (C-O), 15 (C-N), 5 (C-O), 0 (C-N), -5 (C-O), -10 (C-N), -15 (C-O), -20 (C-N), -25 (C-O), -30 (C-N), -35 (C-O), -40 (C-N), -45 (C-O), -50 (C-N), -55 (C-O), -60 (C-N), -65 (C-O), -70 (C-N), -75 (C-O), -80 (C-N), -85 (C-O), -90 (C-N), -95 (C-O), -100 (C-N), -105 (C-O), -110 (C-N), -115 (C-O), -120 (C-N), -125 (C-O), -130 (C-N), -135 (C-O), -140 (C-N), -145 (C-O), -150 (C-N), -155 (C-O), -160 (C-N), -165 (C-O), -170 (C-N), -175 (C-O), -180 (C-N), -185 (C-O), -190 (C-N), -195 (C-O), -200 (C-N), -205 (C-O), -210 (C-N), -215 (C-O), -220 (C-N), -225 (C-O), -230 (C-N), -235 (C-O), -240 (C-N), -245 (C-O), -250 (C-N), -255 (C-O), -260 (C-N), -265 (C-O), -270 (C-N), -275 (C-O), -280 (C-N), -285 (C-O), -290 (C-N), -295 (C-O), -300 (C-N), -305 (C-O), -310 (C-N), -315 (C-O), -320 (C-N), -325 (C-O), -330 (C-N), -335 (C-O), -340 (C-N), -345 (C-O), -350 (C-N), -355 (C-O), -360 (C-N), -365 (C-O), -370 (C-N), -375 (C-O), -380 (C-N), -385 (C-O), -390 (C-N), -395 (C-O), -400 (C-N), -405 (C-O), -410 (C-N), -415 (C-O), -420 (C-N), -425 (C-O), -430 (C-N), -435 (C-O), -440 (C-N), -445 (C-O), -450 (C-N), -455 (C-O), -460 (C-N), -465 (C-O), -470 (C-N), -475 (C-O), -480 (C-N), -485 (C-O), -490 (C-N), -495 (C-O), -500 (C-N), -505 (C-O), -510 (C-N), -515 (C-O), -520 (C-N), -525 (C-O), -530 (C-N), -535 (C-O), -540 (C-N), -545 (C-O), -550 (C-N), -555 (C-O), -560 (C-N), -565 (C-O), -570 (C-N), -575 (C-O), -580 (C-N), -585 (C-O), -590 (C-N), -595 (C-O), -600 (C-N), -605 (C-O), -610 (C-N), -615 (C-O), -620 (C-N), -625 (C-O), -630 (C-N), -635 (C-O), -640 (C-N), -645 (C-O), -650 (C-N), -655 (C-O), -660 (C-N), -665 (C-O), -670 (C-N), -675 (C-O), -680 (C-N), -685 (C-O), -690 (C-N), -695 (C-O), -700 (C-N), -705 (C-O), -710 (C-N), -715 (C-O), -720 (C-N), -725 (C-O), -730 (C-N), -735 (C-O), -740 (C-N), -745 (C-O), -750 (C-N), -755 (C-O), -760 (C-N), -765 (C-O), -770 (C-N), -775 (C-O), -780 (C-N), -785 (C-O), -790 (C-N), -795 (C-O), -800 (C-N), -805 (C-O), -810 (C-N), -815 (C-O), -820 (C-N), -825 (C-O), -830 (C-N), -835 (C-O), -840 (C-N), -845 (C-O), -850 (C-N), -855 (C-O), -860 (C-N), -865 (C-O), -870 (C-N), -875 (C-O), -880 (C-N), -885 (C-O), -890 (C-N), -895 (C-O), -900 (C-N), -905 (C-O), -910 (C-N), -915 (C-O), -920 (C-N), -925 (C-O), -930 (C-N), -935 (C-O), -940 (C-N), -945 (C-O), -950 (C-N), -955 (C-O), -960 (C-N), -965 (C-O), -970 (C-N), -975 (C-O), -980 (C-N), -985 (C-O), -990 (C-N), -995 (C-O), -1000 (C-N), -1005 (C-O), -1010 (C-N), -1015 (C-O), -1020 (C-N), -1025 (C-O), -1030 (C-N), -1035 (C-O), -1040 (C-N), -1045 (C-O), -1050 (C-N), -1055 (C-O), -1060 (C-N), -1065 (C-O), -1070 (C-N), -1075 (C-O), -1080 (C-N), -1085 (C-O), -1090 (C-N), -1095 (C-O), -1100 (C-N), -1105 (C-O), -1110 (C-N), -1115 (C-O), -1120 (C-N), -1125 (C-O), -1130 (C-N), -1135 (C-O), -1140 (C-N), -1145 (C-O), -1150 (C-N), -1155 (C-O), -1160 (C-N), -1165 (C-O), -1170 (C-N), -1175 (C-O), -1180 (C-N), -1185 (C-O), -1190 (C-N), -1195 (C-O), -1200 (C-N), -1205 (C-O), -1210 (C-N), -1215 (C-O), -1220 (C-N), -1225 (C-O), -1230 (C-N), -1235 (C-O), -1240 (C-N), -1245 (C-O), -1250 (C-N), -1255 (C-O), -1260 (C-N), -1265 (C-O), -1270 (C-N), -1275 (C-O), -1280 (C-N), -1285 (C-O), -1290 (C-N), -1295 (C-O), -1300 (C-N), -1305 (C-O), -1310 (C-N), -1315 (C-O), -1320 (C-N), -1325 (C-O), -1330 (C-N), -1335 (C-O), -1340 (C-N), -1345 (C-O), -1350 (C-N), -1355 (C-O), -1360 (C-N), -1365 (C-O), -1370 (C-N), -1375 (C-O), -1380 (C-N), -1385 (C-O), -1390 (C-N), -1395 (C-O), -1400 (C-N), -1405 (C-O), -1410 (C-N), -1415 (C-O), -1420 (C-N), -1425 (C-O), -1430 (C-N), -1435 (C-O), -1440 (C-N), -1445 (C-O), -1450 (C-N), -1455 (C-O), -1460 (C-N), -1465 (C-O), -1470 (C-N), -1475 (C-O), -1480 (C-N), -1485 (C-O), -1490 (C-N), -1495 (C-O), -1500 (C-N), -1505 (C-O), -1510 (C-N), -1515 (C-O), -1520 (C-N), -1525 (C-O), -1530 (C-N), -1535 (C-O), -1540 (C-N), -1545 (C-O), -1550 (C-N), -1555 (C-O), -1560 (C-N), -1565 (C-O), -1570 (C-N), -1575 (C-O), -1580 (C-N), -1585 (C-O), -1590 (C-N), -1595 (C-O), -1600 (C-N), -1605 (C-O), -1610 (C-N), -1615 (C-O), -1620 (C-N), -1625 (C-O), -1630 (C-N), -1635 (C-O), -1640 (C-N), -1645 (C-O), -1650 (C-N), -1655 (C-O), -1660 (C-N), -1665 (C-O), -1670 (C-N), -1675 (C-O), -1680 (C-N), -1685 (C-O), -1690 (C-N), -1695 (C-O), -1700 (C-N), -1705 (C-O), -1710 (C-N), -1715 (C-O), -1720 (C-N), -1725 (C-O), -1730 (C-N), -1735 (C-O), -1740 (C-N), -1745 (C-O), -1750 (C-N), -1755 (C-O), -1760 (C-N), -1765 (C-O), -1770 (C-N), -1775 (C-O), -1780 (C-N), -1785 (C-O), -1790 (C-N), -1795 (C-O), -1800 (C-N), -1805 (C-O), -1810 (C-N), -1815 (C-O), -1820 (C-N), -1825 (C-O), -1830 (C-N), -1835 (C-O), -1840 (C-N), -1845 (C-O), -1850 (C-N), -1855 (C-O), -1860 (C-N), -1865 (C-O), -1870 (C-N), -1875 (C-O), -1880 (C-N), -1885 (C-O), -1890 (C-N), -1895 (C-O), -1900 (C-N), -1905 (C-O), -1910 (C-N), -1915 (C-O), -1920 (C-N), -1925 (C-O), -1930 (C-N), -1935 (C-O), -1940 (C-N), -1945 (C-O), -1950 (C-N), -1955 (C-O), -1960 (C-N), -1965 (C-O), -1970 (C-N), -1975 (C-O), -1980 (C-N), -1985 (C-O), -1990 (C-N), -1995 (C-O), -2000 (C-N), -2005 (C-O), -2010 (C-N), -2015 (C-O), -2020 (C-N), -2025 (C-O), -2030 (C-N), -2035 (C-O), -2040 (C-N), -2045 (C-O), -2050 (C-N), -2055 (C-O), -2060 (C-N), -2065 (C-O), -2070 (C-N), -2075 (C-O), -2080 (C-N), -2085 (C-O), -2090 (C-N), -2095 (C-O), -2100 (C-N), -2105 (C-O), -2110 (C-N), -2115 (C-O), -2120 (C-N), -2125 (C-O), -2130 (C-N), -2135 (C-O), -2140 (C-N), -2145 (C-O), -2150 (C-N), -2155 (C-O), -2160 (C-N), -2165 (C-O), -2170 (C-N), -2175 (C-O), -2180 (C-N), -2185 (C-O), -2190 (C-N), -2195 (C-O), -2200 (C-N), -2205 (C-O), -2210 (C-N), -2215 (C-O), -2220 (C-N), -2225 (C-O), -2230 (C-N), -2235 (C-O), -2240 (C-N), -2245 (C-O), -2250 (C-N), -2255 (C-O), -2260 (C-N), -2265 (C-O), -2270 (C-N), -2275 (C-O), -2280 (C-N), -2285 (C-O), -2290 (C-N), -2295 (C-O), -2300 (C-N), -2305 (C-O), -2310 (C-N), -2315 (C-O), -2320 (C-N), -2325 (C-O), -2330 (C-N), -2335 (C-O), -2340 (C-N), -2345 (C-O), -2350 (C-N), -2355 (C-O), -2360 (C-N), -2365 (C-O), -2370 (C-N), -2375 (C-O), -2380 (C-N), -2385 (C-O), -2390 (C-N), -2395 (C-O), -2400 (C-N), -2405 (C-O), -2410 (C-N), -2415 (C-O), -2420 (C-N), -2425 (C-O), -2430 (C-N), -2435 (C-O), -2440 (C-N), -2445 (C-O), -2450 (C-N), -2455 (C-O), -2460 (C-N), -2465 (C-O), -2470 (C-N), -2475 (C-O), -2480 (C-N), -2485 (C-O), -2490 (C-N), -2495 (C-O), -2500 (C-N), -2505 (C-O), -2510 (C-N), -2515 (C-O), -2520 (C-N), -2525 (C-O), -2530 (C-N), -2535 (C-O), -2540 (C-N), -2545 (C-O), -2550 (C-N), -2555 (C-O), -2560 (C-N), -2565 (C-O), -2570 (C-N), -2575 (C-O), -2580 (C-N), -2585 (C-O), -2590 (C-N), -2595 (C-O), -2600 (C-N), -2605 (C-O), -2610 (C-N), -2615 (C-O), -2620 (C-N), -2625 (C-O), -2630 (C-N), -2635 (C-O), -2640 (C-N), -2645 (C-O), -2650 (C-N), -2655 (C-O), -2660 (C-N), -2665 (C-O), -2670 (C-N), -2675 (C-O), -2680 (C-N), -2685 (C-O), -2690 (C-N), -2695 (C-O), -2700 (C-N), -2705 (C-O), -2710 (C-N), -2715 (C-O), -2720 (C-N), -2725 (C-O), -2730 (C-N), -2735 (C-O), -2740 (C-N), -2745 (C-O), -2750 (C-N), -2755 (C-O), -2760 (C-N), -2765 (C-O), -2770 (C-N), -2775 (C-O), -2780 (C-N), -2785 (C-O), -2790 (C-N), -2795 (C-O), -2800 (C-N), -2805 (C-O), -2810 (C-N), -2815 (C-O), -2820 (C-N), -2825 (C

the domains have a width which was determined using Fourier spectroscopy. The average crystallite (0.68 μ) were determined by the curve summation [6].

1,2-bis(hydroxymethyl)-2-hydroxypropane (THP) — The isobutylene (11.5 g) was reduced in a mixture of acetic acid (100 ml) and water (10 ml) with atomic zinc (20 g) only for 24 hr. The solution was poured, filtered, and diluted with water (200 ml). The resulting mass was separated and dried *in vacuo* (200 ml). The resulting mass was 344.530 g. *ANAL.* Calcd. for $C_4H_{10}O_3$: C, 71.14; H, 4.42; N, 4.67. Found: C, 70.83; H, 4.66; N, 6.04. The infrared spectrum showed absorption at ν_{max} 3.38 (μ), 3.26–3.23 (μ), 3.10 (μ), 3.00, 2.85, and 2.41 (μ) (cm⁻¹).

absorption (λ_{max}) at 2.92 (OH), 3.48–3.53 (NH), 4.10 (C=O), and 8.18, 8.30, and 8.41 (aromatic).

resuspending the solution with 1.5 ml of a hyaline solution prepared from 3 ml of benzene and 10 ml of methanol. The color of the solution became light yellow. After allowing the solution to stand for 24 hr, the color changed to a pale pink. The solution was adjusted with dilute hydrochloric acid. The crystallization of the solid from dilute ethanol gave 0.5 g of crystals.

phile solids melting at 245–250° with decomposition. Anal. Calcd for $C_{10}H_{12}O_2$: C, 76.3%; H, 7.7%. Found: C, 76.0%; H, 7.6%. The infrared spectrum showed strong absorption (in ν) at 3.20–3.25 (O–H, N–H), 6.10–6.60, 5.95 (C=C), and 6.65, 6.55, and 5.85 (ν aromatic).

The acid (1.1 g) was dissolved in 30 ml of anhydrous methanol, and 10 ml of concentrated sulfuric acid was added. The solution was allowed to stand for 24 hr, concentrated to 10 ml, and diluted with water to a total volume of 250 ml. The solid from this treatment, after washing with water, was dried at 330–350°. Anal. Calcd for $C_{10}H_{10}O_2$: C, 80.0%; H, 6.7%. Found: C, 79.5%; H, 6.5%.

[illegible]

The polymer was dissolved in dimethyl sulfoxide (1 ml) and poured into methanol. The resulting precipitate was dried under vacuum at room temperature for 2 days.

Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{OBr}_2$: C, 50.28; H, 3.35; Br, 34.1. Found: C, 50.10; H, 3.32; Br, 34.2. The infrared spectrum showed absorption (in C_2Cl_4) at 3.12–3.70 ($\text{C}=\text{C}$), 5.89 ($\text{C}=\text{O}$), and 6.90, 7.00, 7.20, and 6.40 ($\text{C}=\text{C}$) μ .

and pyruvate malonate containing hydrogen chloride and adjusted to a total base of 24 hr. The solution was concentrated to 10 ml and added to 100 ml of water. The emulsification of the precipitate from glutamate alone gave 0.1 g of a white solid melting at 180-185°C. *Anal.* Calcd for $C_{10}H_{15}NO_6$: C, 38.06; H, 4.76; N, 5.76. Found: C, 37.9; H, 4.7; N, 5.7.

Syntheses of 2-bromo-3-methyl-2-(α -methylacetoxyphenyl)propanoate (VIA) and 2-bromo-3-methyl-2-(β -methylacetoxyphenyl)propanoate (VIIA) were carried out in a similar manner to that of 2-bromo-3-methyl-2-(α -methylacetoxyphenyl)propanoate (V). The melting points for VIA and VIIA were 65.5 and 65.0°C, respectively.

12. *N*-Methyl-*N*-ethyl-2,2-dimethyl-3-oxobutylamine hydrochloride. Yield 0.4 g. mp 104–105°C. n_D^{20} 1.4600. d_4^{20} 1.0300. n_D^{25} 1.4570. d_4^{25} 1.0280. n_D^{30} 1.4540. d_4^{30} 1.0260. n_D^{40} 1.4490. d_4^{40} 1.0240. n_D^{50} 1.4440. d_4^{50} 1.0220. n_D^{60} 1.4390. d_4^{60} 1.0200. n_D^{70} 1.4340. d_4^{70} 1.0180. n_D^{80} 1.4290. d_4^{80} 1.0160. n_D^{90} 1.4240. d_4^{90} 1.0140. n_D^{100} 1.4190. d_4^{100} 1.0120. n_D^{110} 1.4140. d_4^{110} 1.0100. n_D^{120} 1.4090. d_4^{120} 1.0080. n_D^{130} 1.4040. d_4^{130} 1.0060. n_D^{140} 1.3990. d_4^{140} 1.0040. n_D^{150} 1.3940. d_4^{150} 1.0020. n_D^{160} 1.3890. d_4^{160} 1.0000. n_D^{170} 1.3840. d_4^{170} 0.9980. n_D^{180} 1.3790. d_4^{180} 0.9960. n_D^{190} 1.3740. d_4^{190} 0.9940. n_D^{200} 1.3690. d_4^{200} 0.9920. n_D^{210} 1.3640. d_4^{210} 0.9900. n_D^{220} 1.3590. d_4^{220} 0.9880. n_D^{230} 1.3540. d_4^{230} 0.9860. n_D^{240} 1.3490. d_4^{240} 0.9840. n_D^{250} 1.3440. d_4^{250} 0.9820. n_D^{260} 1.3390. d_4^{260} 0.9800. n_D^{270} 1.3340. d_4^{270} 0.9780. n_D^{280} 1.3290. d_4^{280} 0.9760. n_D^{290} 1.3240. d_4^{290} 0.9740. n_D^{300} 1.3190. d_4^{300} 0.9720. n_D^{310} 1.3140. d_4^{310} 0.9700. n_D^{320} 1.3090. d_4^{320} 0.9680. n_D^{330} 1.3040. d_4^{330} 0.9660. n_D^{340} 1.2990. d_4^{340} 0.9640. n_D^{350} 1.2940. d_4^{350} 0.9620. n_D^{360} 1.2890. d_4^{360} 0.9600. n_D^{370} 1.2840. d_4^{370} 0.9580. n_D^{380} 1.2790. d_4^{380} 0.9560. n_D^{390} 1.2740. d_4^{390} 0.9540. n_D^{400} 1.2690. d_4^{400} 0.9520. n_D^{410} 1.2640. d_4^{410} 0.9500. n_D^{420} 1.2590. d_4^{420} 0.9480. n_D^{430} 1.2540. d_4^{430} 0.9460. n_D^{440} 1.2490. d_4^{440} 0.9440. n_D^{450} 1.2440. d_4^{450} 0.9420. n_D^{460} 1.2390. d_4^{460} 0.9400. n_D^{470} 1.2340. d_4^{470} 0.9380. n_D^{480} 1.2290. d_4^{480} 0.9360. n_D^{490} 1.2240. d_4^{490} 0.9340. n_D^{500} 1.2190. d_4^{500} 0.9320. n_D^{510} 1.2140. d_4^{510} 0.9300. n_D^{520} 1.2090. d_4^{520} 0.9280. n_D^{530} 1.2040. d_4^{530} 0.9260. n_D^{540} 1.1990. d_4^{540} 0.9240. n_D^{550} 1.1940. d_4^{550} 0.9220. n_D^{560} 1.1890. d_4^{560} 0.9200. n_D^{570} 1.1840. d_4^{570} 0.9180. n_D^{580} 1.1790. d_4^{580} 0.9160. n_D^{590} 1.1740. d_4^{590} 0.9140. n_D^{600} 1.1690. d_4^{600} 0.9120. n_D^{610} 1.1640. d_4^{610} 0.9100. n_D^{620} 1.1590. d_4^{620} 0.9080. n_D^{630} 1.1540. d_4^{630} 0.9060. n_D^{640} 1.1490. d_4^{640} 0.9040. n_D^{650} 1.1440. d_4^{650} 0.9020. n_D^{660} 1.1390. d_4^{660} 0.9000. n_D^{670} 1.1340. d_4^{670} 0.8980. n_D^{680} 1.1290. d_4^{680} 0.8960. n_D^{690} 1.1240. d_4^{690} 0.8940. n_D^{700} 1.1190. d_4^{700} 0.8920. n_D^{710} 1.1140. d_4^{710} 0.8900. n_D^{720} 1.1090. d_4^{720} 0.8880. n_D^{730} 1.1040. d_4^{730} 0.8860. n_D^{740} 1.0990. d_4^{740} 0.8840. n_D^{750} 1.0940. d_4^{750} 0.8820. n_D^{760} 1.0890. d_4^{760} 0.8800. n_D^{770} 1.0840. d_4^{770} 0.8780. n_D^{780} 1.0790. d_4^{780} 0.8760. n_D^{790} 1.0740. d_4^{790} 0.8740. n_D^{800} 1.0690. d_4^{800} 0.8720. n_D^{810} 1.0640. d_4^{810} 0.8700. n_D^{820} 1.0590. d_4^{820} 0.8680. n_D^{830} 1.0540. d_4^{830} 0.8660. n_D^{840} 1.0490. d_4^{840} 0.8640. n_D^{850} 1.0440. d_4^{850} 0.8620. n_D^{860} 1.0390. d_4^{860} 0.8600. n_D^{870} 1.0340. d_4^{870} 0.8580. n_D^{880} 1.0290. d_4^{880} 0.8560. n_D^{890} 1.0240. d_4^{890} 0.8540. n_D^{900} 1.0190. d_4^{900} 0.8520. n_D^{910} 1.0140. d_4^{910} 0.8500. n_D^{920} 1.0090. d_4^{920} 0.8480. n_D^{930} 1.0040. d_4^{930} 0.8460. n_D^{940} 0.9990. d_4^{940} 0.8440. n_D^{950} 0.9940. d_4^{950} 0.8420. n_D^{960} 0.9890. d_4^{960} 0.8400. n_D^{970} 0.9840. d_4^{970} 0.8380. n_D^{980} 0.9790. d_4^{980} 0.8360. n_D^{990} 0.9740. d_4^{990} 0.8340. n_D^{1000} 0.9690. d_4^{1000} 0.8320. n_D^{1010} 0.9640. d_4^{1010} 0.8300. n_D^{1020} 0.9590. d_4^{1020} 0.8280. n_D^{1030} 0.9540. d_4^{1030} 0.8260. n_D^{1040} 0.9490. $d_4^{1040}</$

A solid litman precipitated from the solution, which was filtered off and dried *in vacuo* at 40°C. The mother liquor was boiled on a water bath for 30 min. and poured into 200 ml. of water. A solid litman crystallized from the mixture, gave 0.4 g. of crystals, mp 120°C. *Calcd for C₁₀H₁₀O₂N₂S₂*: *Found*: C, 53.40%; H, 4.20%; N, 6.33%; S, 24.60%. *Calcd for C₁₀H₁₀O₂N₂S₂*: *Found*: C, 53.06%; H, 4.06%; N, 6.33%; S, 24.62%. The mother liquor was dried *in vacuo* at 40°C. and the residue was recrystallized from 200 ml. of water, gave 0.4 g. of crystals, mp 120°C. *Calcd for C₁₀H₁₀O₂N₂S₂*: *Found*: C, 53.40%; H, 4.20%; N, 6.33%; S, 24.60%.

Bi-Tri isophtho compound (0.4 g) was dispersed in 20 ml of acetone and mixed with several drops of bromine. The reaction mixture was allowed to stand for 2 hr and then diluted with 40 ml of water. Recipitation of the precipitate from the mixture was obtained by pouring into 250 ml of water.

204° and therefore will not produce stressed Ls A.

13/13 - (C) FILE HCAPLUS

STN CA Cascar accession number : 1160

AN - 1961-0002 HCAPLUS

DN - 55:0002

OREF: 55:1558g-i, 1559a-i, 1560a-b

TI - The course of cyclization of α , α -benzylhomophthalic acids. I. A new route to 2,3,6,7-dibenzotropones

AU - Chatterjee, J. N.; Mukherjee, H.

CS - Sci. Coll., Patna

SO - J. Indian Chem. Soc. (1960), 37, 379-91

DT - Journal

LA - Unavailable

GI - For diagram(s), see printed CA issue.

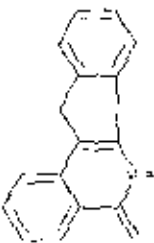
AB - Substituted α , α -benzylhomophthalic acids, α -(3,4,2,5-R₂R'²C₆H₂CH₂CH(CO₂H)₂C₆H₄CO₂H (I), with polyphosphoric acid (II) gave III or IV. III (R = MeO, R' = H) (IIIa) and III (R = EtO, R' = H) (IIIb) were decarboxylated and dehydrogenated to yield substituted 2,3,6,7-dibenzotropones. The structures assigned were confirmed by ultraviolet data and chem. studies. Appropriate aromatic aldehydes were condensed with di-Me or di-Et homophthalate by using MeONa and the products were saponified to give α , α -benzylidenhomophthalic acids (substituents on the benzylidene group, m.p. of the product after crystn. from AcOH, wt. (g.) aldehyde used, wt. (g.) product obtained given): 3,4-(EtO)₂, 178-8 degree., 6.1, 6.0; 2,5-Me₂, 213-14 degree., 3.15, 7.0; 2,5-(MeO)₂, 214-15 degree., 2.0, 4.8. α , α -(3,4-Dimethoxybenzylidene)homophthalic anhydride m. 146-8 degree. (AcOH), orange. The acids were reduced with Na-Hg in 10% NaOH to give I (R, R', m.p. of product after crystn. from AcOH, wt. (g.) acid used, wt. (g.) product obtained listed): MeO, H (Ia), 160-1 degree., 7.5, 4.7; EtO, H (Ib), 169-70 degree., 9.7, 7; H, Me (Ic), 177-8 degree., 5.0, 4.1; H, MeO, 168-9 degree., 3.75, quant. Ia (2.58 g.) heated 1.5 hrs. at 100 degree. with 25 g. II gave 0.77 g. IIIa, m. 211 degree. (EtOH), yellow, which (0.7 g.) heated 0.5 hr. at 240-50 degree./100 mm. gave quant. 2',3'-dimethoxy-2,3,6,7-dibenzosuberone (V), m. 135 degree. (EtOH). V (0.5 g.) in 10 cc. CCl₄, 0.4 g. N-bromosuccinimide, and 0.02 g. benzoyl peroxide refluxed 75 min., the mixt. filtered, and treated with 1 cc. Et₃N gave 2',3'-dimethoxy-2,3,6,7-dibenzotroponone, m. 131-2 degree. (EtOH), yellow, lambda. 283 m.m. (log. epsilon. 4.59) (EtOH). IIIa, V, and the troponone gave lemon-yellow colors in H₂SO₄. Ib (5.5 g.) with II gave 0.7 g. IIIb, m. 165 degree. (AcOH), yellow, and 0.9 g. IVa (R = EtO, R' = H), m. 176-7 degree. (AcOH), yellow, which gave a green fluorescent soln. in H₂SO₄. IVb (0.45 g.) gave as above 0.12 g. 2',3'-dimethoxy-2,3,6,7-dibenzotroponone, m. 91-2 degree. (EtOH), yellow, which (0.11 g.) was dehydrogenated as above to the troponone, m. 86 degree. (EtOH), yellow. Other I deriva. heated with II gave IV (R, R', m.p. after crystn. from HOAc, and color of the product, reaction time (hrs.), reaction temp., wt. (g.) I used, wt. (g.) product obtained listed): H, H (IVb), 169-71 degree., cream, 12, 150-60 degree., 1.0, 0.8; H, Me, 188-90 degree., yellow, 5, 100 degree., 1.0, -; H, MeO, 238-9 degree., yellow, 17, 80 degree., 0.5, 0.05. IVb gave a fluorescent green soln. in H₂SO₄, owing to the formation of the pyrylium salt. V was prepd. by an alternate route. Veratrylidenephthalide (5 g.) in aq. KOH with Zn dust (or hydrogenated over Pd-C) gave 4.1 g. 3,4-dimethoxybenzylphthalide, m.

88-90 degree. (MeOH), which (0.5 g.) was hydrolyzed with KOH by heating a soln. to 200 degree. in vacuo to yield 0.5 g. 3',4'-dimethoxystilbene-2-carboxylic acid (VI), m. 188 degree. (90% HOAc). VI (4.51 g.) in AcOH was hydrogenated over Pd-C to give 3.6 g. 3',4'-dimethoxybenzyl-2-carboxylic acid, m. 140-1 degree., which (4.0 g.) heated 1 hr. at 100 degree. with II gave 3.15 g. V. IVb in KOH-EtOH heated 1 hr. on a H₂O bath gave 2-(o-carboxyphenyl)-1-indanone, m. 180 degree. (EtOH), lambda. 244, 288 m.m. (log. epsilon. 4.18, 3.42); oxime m. 238 degree. (decompn.). For comparison, phenylhydrocinamic acid was converted with II to 2-phenyl-1-indanone, lambda. 248, 294 m.m. (log. epsilon. 4.14, 3.42) (EtOH); 2,4-dinitrophenylhydrazone m. 217-18 degree.. IVb in EtOH soltd. with NH₃ at 0 degree. heated 5 hrs. at 200 degree. gave quant. indenol(3',2':3,4)-1-hydroxyisoquinoline (VII), m. above 300 degree. (HOAc), lambda. 236, 329 m.m. (log. epsilon. 4.24, 4.14). IVb and NH₂OH in C₅H₅N gave VII N-oxide, m. 260 degree. (decompn.) (AcOH), reduced with Zn and AcOH to VII. VII (0.5 g.) and 12 cc. POCl₃ refluxed 1.5 hrs. gave 0.31 g. 1-chloro deriv., m. 144-5 degree., which in KOH-MeOH was converted quant. with H over Pd-C to 1,2-benzo-4-azafluorene, m. 163-4 degree. (MeOH), lambda. 253, 289, 312, 344 m.m. (log. epsilon. 4.59, 4.26, 4.31, 3.72); picrate m. 234-5 degree. (decompn.); picryl ester m. 252 degree. (decompn.). I (R=R'=H) (0.5 g.) and 3.7 g. fused KOH heated 5 min. at 360 degree. gave o-HO₂C-C₆H₄-CH₂-CH₂-Ph, m. 127-8 degree.. Ic similarly gave 2',5'-dimethylbenzyl-2-carboxylic acid (VIII), m. 116 degree., in low yield. 2,5-Me₂C₆H₃CHO was converted via the azlactone, m. 124-5 degree. (AcOH), to a mixt. of 2,5-Me₂C₆H₃CO₂H and 2,5-Me₂C₆H₃CH₂CO₂H (IX), saponified by distn. of the Me esters. IX m. 130 degree. (AcOH); Me ester bsd 170-2 degree.; anilide m. 146 degree. (EtOH). IX (1.2 g.), 1.0 g. C₆H₄(CO₂)₂, and 0.03 g. fused NaOAc heated 3 hrs. in diethylene glycol gave 0.7 g. 2,5-dimethylbenzylidenephthalide (X), m. 153-4 degree. (HOAc), lemon yellow. X (1.0 g.) with P and HI in AcOH refluxed 6 hrs., the mixt. poured into H₂O, acid. with NH₃, and the NH₃ soln. acidified gave 0.4 g. VIII, m. 109-10 degree.. VIII (0.9 g.) converted to acid chloride with SOCl₂ and cyclized in CS₂ with AlCl₃ gave 0.5 g. 1',4'-dimethyl-2,3,6,7-dibenzo-1-suberone, b.p. 153 degree., m. 80-1 degree. (EtOH), which gave a lemon yellow color with H₂SO₄. V (0.1 g.) treated with excess MeMgI and the product in C₆H₆ heated with p-MeC₆H₄SO₃H gave 2',3'-dimethoxy-2,3,6,7-dibenzo-1-methylenesuberane, m. 91 degree. (MeOH). V (0.2 g.) oxidized in AcOH with CrO₃ gave 0.06 g. 2,3-dimethoxyanthraquinone, m. 239-40 degree., lemon yellow, also prepd. by heating o-veratrylbenzoic acid 0.5 hr. in H₂SO₄ on a steam bath. o-Veratrylbenzoic acid (XU) similarly gave 2,3-dimethoxyanthrone, m. 130 degree. (AcOH), light yellow. V (0.5 g.) with Zn-Hg and concd. HCl in PhMe refluxed 24 hrs. gave 0.2 g. 2',3'-dimethoxy-2,3,6,7-dibenzosuberone (XII), m. 86-8 degree. (AcOH), and 0.05 g. bis compd. (probably a mixt.), C₂₄H₃₂O₄, m. 245-55 degree.. XI (1.0 g.) esterified with CH₂N₂ and reduced in Et₂O with LiAlH₄ gave 8.1 g. o-veratrylbenzyl alc. (XIII), m. 82 degree. (C₆H₆). XIII (4.0 g.) treated with POCl₃ in C₆H₆ and the product in aq. EtOH contg. KCN refluxed 3 hrs. gave 2.1 g. o-veratrylbenzyl cyanide (XIV), m. 102-3 degree. (MeOH). XIV (3 g.), 5 cc. AcOH, 5 cc. H₂O, and 5 cc. H₂SO₄ refluxed 4 hrs. and the product treated with II gave 0.6 g. 2',3'-dimethoxydibenzosuber-4-one (XV), m. 168 degree. (MeOH); oxime m. 190 degree.. XV (0.16 g.) in MeOH with NaBH₄ gave the crude carbinol, which was dehydrated by slow distn. of a soln. in C₇H₈ contg. p-MeC₆H₄SO₃H to give 0.12 g. 2',3'-dimethoxy-

996
09

2,3,6,7-dibenzotetra-4-suberene, m. 251-3 degrees. (AcOH), hydrogenated over Pd-C to XII, m. 91 degrees.

RN - 238-92-6
RN - 2222-33-5
RN - 2897-89-3
RN - 4890-85-1
RN - 5051-52-5
RN - 16619-12-8
RN - 22506-55-4
RN - 34283-90-4
RN - 39585-17-6
RN - 78250-55-2
RN - 87567-79-1
RN - 90319-33-8
RN - 94752-98-4
RN - 95280-70-9
RN - 98512-65-3
RN - 101274-08-2
RN - 101278-07-3
RN - 101451-42-7
RN - 101594-53-0
RN - 101596-70-7
RN - 101723-96-0
RN - 101736-46-3
RN - 101738-83-9
RN - 101877-42-3
RN - 102077-94-1
RN - 102159-34-2
RN - 102853-94-6
RN - 102855-94-8
RN - 103788-36-3
RN - 103796-36-3
RN - 106053-83-2
RN - 107418-78-8
RN - 107924-48-1
RN - 108536-79-4
RN - 108977-44-2
RN - 108977-44-2
RN - 109309-62-8
RN - 109472-22-2
RN - 109501-47-5
RN - 109722-34-9 ←
RN - 109722-78-3
RN - 109964-13-8
RN - 109980-50-9
RN - 110146-84-4
RN - 111598-44-4
RN - 120174-43-8
RN - 120174-43-8
RN - 120174-57-4
RN - 120174-57-4
RN - 120174-57-4
RN - 120174-57-4
RN - 134185-13-7
RN - 131409-48-6



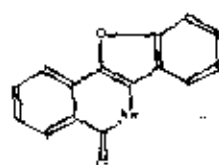
PROPERTY DATA AVAILABLE IN THE "PROP" PROGRAM"

2 REFERENCES IN FILE CACLD (ERICA TO 1967)

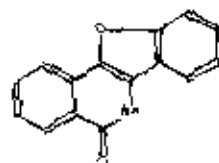
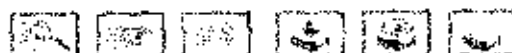
[illegible]

368
DS

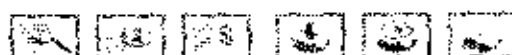
Total hits 2



Abstract: 19950419 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, **32**,
419 (1995)
Mol. Weight: 235.24 Formula: C₁₅H₉NO₂



Abstract: 19951517 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, **32**,
1517 (1995)
Mol. Weight: 235.24 Formula: C₁₅H₉NO₂



Abstracts: 1995, Volume 32, pp. 419-423

The Synthesis of Benzofuroquinolines. IX. A benzofuroisoquinolinone and a Benzofuroisocoumarin

Seiji Yamaguchi, Yasuto Uchiuzoh, Kunio Sanada

Department of Chemistry, Faculty of Science, Toyama University, Gofuku, Toyama 930, Japan

Some procedures for a benzofuroisoquinolinone **1** were studied. Its *O*-analogous benzofuroisocoumarin **2** was synthesized from methyl salicylate with diethyl α -bromohomophthalate (**9**). And, the benzofuroisoquinolinone **1** was obtained by treating **2** with ammonia gas in a sealed tube.

DOI: 10.1002/jhet.5570320207

Download via Wiley InterScience: 

Abstracts: 1995, Volume 32, pp. 1517-1519

The Synthesis of Benzofuroquinolines. X. Some Benzofuro[3,2-*c*]isoquinoline Derivatives

Seiji Yamaguchi, Mika Yoshida, Izumi Miyajima, Toshikatsu Araki, Yoshiro Hirai

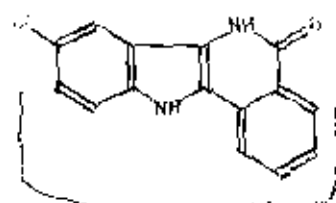
Department of Chemistry, Faculty of Science, Toyama University, Gofuku, Toyama 930, Japan

Condensation of salicylonitrile with ethyl α -bromo- α -(*o*-ethoxycarbonylphenyl)acetate (**4**) effectively gave 5(6*H*)-benzofuro[3,2-*c*]isoquinolinone (**2**), which was converted to some 5-substituted benzofuro[3,2-*c*]isoquinoline derivatives **1a-g**.

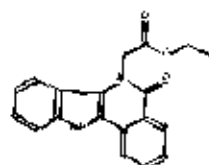
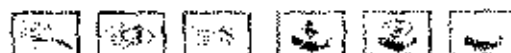
DOI: 10.1002/jhet.5570320518

Download via Wiley InterScience: 

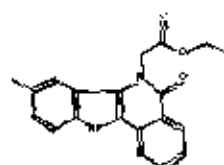
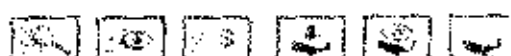
Total hits 21 |1| |2| |3| |4| |5|



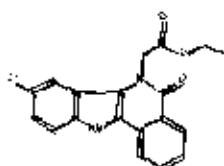
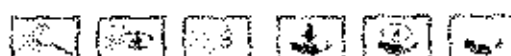
Abstract: 19930603 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 603 (1993)
 Mol. Weight: 268.70 Formula: C₁₅H₉ClN₂O



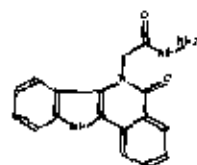
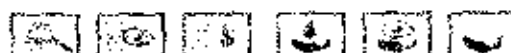
Abstract: 19930603 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 603 (1993)
 Mol. Weight: 320.35 Formula: C₁₉H₁₆N₂O₃



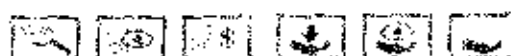
Abstract: 19930603 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 603 (1993)
 Mol. Weight: 334.37 Formula: C₂₀H₁₈N₂O₃



Abstract: 19930603 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 603 (1993)
 Mol. Weight: 354.79 Formula: C₁₉H₁₅ClN₂O₃



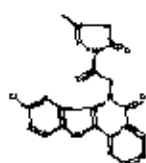
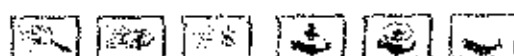
Abstract: 19930603 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 603 (1993)
 Mol. Weight: 306.32 Formula: C₁₇H₁₄N₄O₂



|1| |2| |3| |4| |5|

371

Total hits 21 |1| |2| |3| |4| |5|

Abstract: 19930603 Reference: *J. Heterocyclic Chem.*, **30**, 603 (1993)Mol. Weight: 406.83 Formula: C₂₁H₁₅ClN₄O₃

|1| |2| |3| |4| |5|

Abstracts: 1993, Volume 30, pp. 603-609

A New Method for the Synthesis of 6*H*,11*H*-Indolo[3,2-*c*]isoquinolin-5-ones/thiones and their Reactions

Shivayogi P. Hiremath, Ananda R. Saundane, B. H. M. Mruthyunjayaswamy

Department of Chemistry, Gulbarga University, Gulbarga-585 106, India

The synthesis of 8-substituted and unsubstituted 6*H*,11*H*-indolo[3,2-*c*]isoquinolin-5-ones/thiones **3a-c** and **4a-c** and their derivatives viz, ethyl (8-substituted-6*H*,11*H*-indolo[3,2-*c*]isoquinolin-5-on-6-yl)acetates **5a-c**, (8-substituted-6*H*,11*H*-indolo[3,2-*c*]isoquinolin-5-on-6-yl)acetyl hydrazides **6a-c**, 3,5-disubstituted-pyrazoles **7a-c** and **8a-c**, 3-substituted-pyrazol-5-ones **9a-c** and 5-(8-substituted-6*H*,11*H*-indolo[3,2-*c*]isoquinolin-5-on-6-yl)methyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiones **10a-c**, also ethyl (8-substituted-11*H*-indolo[3,2-*c*]isoquinolin-5-ylthio)acetates **11a-c**, (8-substituted-11*H*-indolo[3,2-*c*]isoquinolin-5-ylthio)acetyl hydrazides **12a-c**, 3,5-disubstituted pyrazoles **13a-c** and **14a-c**, 3-substituted-pyrazol-5-ones **15a-c** and 5-(8-substituted-11*H*-indolo[3,2-*c*]isoquinolin-5-yl)thiomethyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiones **16a-c** is described.

DOI: 10.1002/jhet.5570300304

Download via Wiley Interscience:

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: A61E 31/473, 31/4741, C07D 221/18	(11) International Publication Number: WO 00/21537 (43) International Publication Date: 30 April 2000 (2000/04/30)
(21) International Application Number: PCT/US99/23980 (22) International Filing Date: 14 October 1999 (14.10.99)	(74) Agents: LEADWELL, Steven, R., et al.; Thomas & Thornburg, 11 South Meridian Street, Indianapolis, IN 46204 (US)
(30) Priority Date: 00/104,226 14 October 1998 (14.10.98) US	(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPPO patent (OH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) Applicants (for all designated states except US): PURDUE RESEARCH FOUNDATION (US/US); 1001 Notre Dame Hall, Room 307, West Lafayette, IN 47907-1301 (US); THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA represented by THE SECRETARY, US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US/US); Office of Technology Transfer, National Institute of Health, Suite 325, 601 Executive Boulevard, Rockville, MD 20852 (US).	(72) Inventor(s) and (73) Inventor/Applicant (for US only): CUSHMAN, Mark S. (US/US); 136 Rockland Drive, West Lafayette, IN 47906 (US); NAQJARI, Farzad, M. (US/US); 69 Maynard Street, Arlington, MA 02421 (US); SAYASAMANI, Arminashmy (IN/US); 78 Mill Street, Apartment #3, Woburn, MA 01801 (US); PODNIMIR, Yves, G. (US/US); 8102 Maple Ridge Road, Bethesda, MD 20814 (US).
(56) Title: NOVEL INDENOISOQUINOLINES AS ANTINEOPLASTIC AGENTS	Polyphased With international search report.
(57) Abstract A number of indenoisoquinolines were prepared and evaluated for cytotoxicity in human cancer cell cultures and for activity vs. topoisomerase I. The new 6-allyl indenoisoquinolines proved to be 6-allyl-5, 6, 12, 13-tetrahydro-2, 3-dimethoxy-8, 9-methoxyindeno[1,2-c]isoquinoline and 6-allyl-5, 6, 12, 13-tetrahydro-2, 3-dimethoxy-8, 9-methoxyindeno[1,2-c]isoquinoline. Two of the most potent topoisomerase I inhibitors were 6-(3-carboxy-1-propyl)-5, 6-dihydro-5, 11-dioxo-11H-indeno[1,2-c]isoquinoline (26) and 6-ethyl-4, 3-dimethoxy-8, 9-methoxyindeno[1,2-c]isoquinoline (27). Two additional potent topoisomerase I inhibitors, 6-allyl-5, 6-dihydro-2, 3-dimethoxy-8, 9-methoxyindeno[1,2-c]isoquinoline (136) and 5, 6-dihydro-6-(4-hydroxybutyl-1-yl)-2, 3-dimethoxy-8, 9-methoxyindeno[1,2-c]isoquinoline (19a), did not cause cell death and did not affect topoisomerase I.	

wherein R_1 is phenyl or phenyl substituted with C_1-C_6 alkoxy or C_1-C_6 alkyl, or R_1 is a group $-(CH_2)_mZ$ wherein m is 1-6 and Z is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, carboxy, formyl, C_1-C_6 alkyl, carbo- $(C_1-C_6$ alkoxy), C_2-C_6 alkenyl, phenyl, C_1-C_6 alkylamino, and C_1-C_6 hydroxyalkylamino, provided that when Z is hydrogen, m is 2-6;

R_2 , R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 alkoxy, phenoxy and benzyloxy, or R_2 and R_3 taken together form a group of the formula $-OCH_2O-$;

R_1 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkenyl, phenoxy, and benzyloxy, or R_1 and R_4 taken together form a group of the formula $-OCH_2O-$; and

wherein X is a pharmaceutically acceptable anion.

A "pharmaceutically acceptable anion" is defined as any non-toxic mono-, di-, or trivalent anions. Exemplary of such are Br^- , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , acetate, CO_3^{2-} and HCO_3^- . It is understood that the stoichiometry of the salts of Formula II are dependent on the valence of the anion component and the ratio of cationic to anionic components is such as to provide a neutral salt.

In one embodiment of the present invention, a compound of Formula II has the following substituent groups: R_1 is C_1-C_6 alkyl; R_2 and R_3 are C_1-C_6 alkoxy; R_4 and R_5 taken together form a group of the formula $-OCH_2O-$; and R_6 is hydrogen.

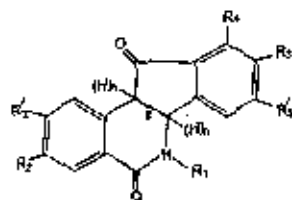
The present invention further provides pharmaceutical formulations comprising an effective amount of an indenoisoquinoline compound of this invention for treating a patient having cancer. As used herein, an effective amount of the indenoisoquinoline compound is defined as the amount of the compound which, upon administration to a patient, inhibits growth of cancer cells, kills malignant cells, reduces the volume or size of the tumors or eliminates the tumor entirely in the treated patient.

The effective amount to be administered to a patient is typically based on body surface area, patient weight, and/or patient condition. The interrelationship of dosages for animals and humans (based on milligrams per meter squared of body surface) is described by Freireich, E.J., et al., *Cancer Chemother. Rep.* 1966, 50 (4), 219. Body surface area may be approximately determined from patient height and

219
344
x

We claim:

1. A compound of formula:



wherein R_1 is hydrogen, formyl, phenyl, phenyl substituted with C_1 - C_6 alkoxy or C_1 - C_6 alkyl, or R_1 is a group $-(CH_2)_nZ$, wherein n is 1-6 and Z is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, carboxy, formyl, C_1 - C_6 alkyl, carbo-
(C_1 - C_6 alkoxy), C_2 - C_6 alkenyl, phenyl, C_1 - C_6 alkylamino, and C_1 - C_6 hydroxyalkylamino;

R_2 , R_2' and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, and C_1 - C_6 alkoxy, phenoxy and benzyloxy, or R_2 and R_2' taken together form a group of the formula $-OCH_2O-$;

R_3 and R_3' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, phenoxy, and benzyloxy, or R_3 and R_3' taken together form a group of the formula $-OCH_2O-$; and

wherein $n = 1$ or 6, and bond a is a single bond when $n = 1$, and bond a is a double bond when $n = 6$;

provided that when R_2 , R_2' , R_4 , R_3 and R_3' are hydrogen, Z is not C_1 - C_6 hydroxy alkylamino; and

further provided that when R_1 is methyl, R_2 and R_2' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, phenoxy, and benzyloxy.

323

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES202075
Bogotá, D.C.,Abogado
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	04016685
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	6239
	Folios	018

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios : 68 a 131 como se radicó inicialmente
Folios : 261 a 319 Modificado.

Reivindicaciones: Folios : 132 a 147 como se radicó inicialmente
Folios : 197 a 228 Primera modificación.
Folios : 320 a 361 Segunda modificación.

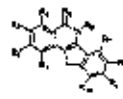
Prioridad: Folio 1 (31 de Agosto de 2001 , US09/944,524).

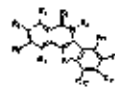
Respuesta del solicitante : Folios 243 a 254

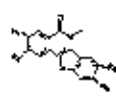
Objeto de la invención

- **Título de la solicitud:**
Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina y métodos para usar los mismos (original).
Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina (Modificado) Folio 243.

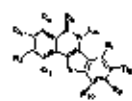
El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Derivados de indeno [1,2-C] isoquinolina.

Reivindicaciones 1,4-49 : Compuesto de la fórmula (Ia):  en el que
R5 es NH. Y X es -C(O)-, -CH2-, -CH (halógeno) -.....

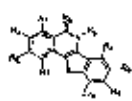
Reivindicaciones 2-3: Un Compuesto de fórmula Ib  en el que R5 es O y
X es -CH(halógeno), -CH(OH)(CH2)n, NH, S, o

Reivindicaciones 50-55,61-62,65 : Un compuesto de fórmula III  en donde X es CH₂.

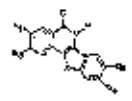
Reivindicación 56 : Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un

compuesto de fórmula  donde R₅ es NH ; O y X es CH₂, -CH(halógeno)-,.....

Reivindicación 57 : Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un

compuesto de fórmula  donde R₅ es NH y X es -C(O)-, CH₂, -CH(halógeno)-,.....

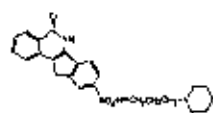
Reivindicación 58 : Una formulación que contiene una cantidad efectiva de un

compuesto de fórmula  donde X es -CH₂- u O.

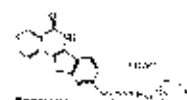
Reivindicación 59 : Un compuesto seleccionado de (folio 352).

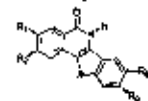
Reivindicación 60 : Un compuesto de estructura (folio 353)

Reivindicación 63: Método para producir un compuesto de fórmula



Reivindicación 64 : Un método para producir un compuesto de fórmula



Reivindicación 66: Un compuesto de fórmula  , donde X es - CH₂- u O-.

Reivindicación 67 : Una formulación que contiene un compuesto según la reivindicación 66.

Reivindicación 68 : Una formulación que comprende un compuesto según la reivindicación 66.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para el tratamiento o prevención entre otras de enfermedades inflamatorias o enfermedades de reperusión mediadas por los receptores PARS.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos y métodos para utilizarlos.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : C07D221/18 , A61K31/435, A61K31/00

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Para las reivindicaciones 1-2, 4, 15, 19, 23, 50, 55-58, 66 se encuentran términos no concisos que no permiten delimitar el alcance de la invención. Estos son:

-CH(OH)-arileno, halogenuro de alquilo, -arilo-, -alquilamino-, aminodialquilo, arilamido, alcohol, alquilcarboxilo, para Z3 y Z4 cuando forman un carbocíclico aromático o no aromático, sin sustituir o sustituido, aminoalquilo, ya que no se definen los átomos de carbono que lo conforman y en el caso se arilo, arileno, donde no se definen el tamaño de los anillos si tienen 1, 2 o más anillos y/o los átomos de carbono que los conforman. En el caso de el carbocíclico aromático sin sustituir o sustituido no se definen los sustituyentes.

- La reivindicación 4 dice que R1.....R10, puede ser aminoalquilo.. Sin embargo la reivindicación 1 de la cual depende dice que el grupo es alquilamino. Se solicita aclaración.

- Dentro del capítulo reivindicatorio en general se presentan muchas reivindicaciones independientes que no son necesarias y además se encuentra una amplia variedad de compuestos, debido a las muchas posibilidades de sustitución para R5, X, R1-R10 lo cual hace que no se pueda determinar que todos los compuestos obtenidos finalmente, presenten la actividad reclamada. Esto le resta claridad a la solicitud.

Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Se aclara que, de acuerdo al Art 25, las reivindicaciones 1- 68 carecen de unidad de invención por lo siguiente:

Teniendo en cuenta la búsqueda realizada por esta oficina encontramos que en las reivindicaciones se plantean diferentes soluciones al problema técnico planteado con base a los diferentes grupos estructurales encontrados en el estado del arte de manera específica (Ver folios 377-378). Por lo tanto los grupos de invención que se distinguen a posteriori son:

1. Compuesto de fórmula I donde R5 es O ; X es -C(O)-, -CH2-, CH(halógeno), -CH(OH)(CH2)n, -CH(OH)- arileno, -CH(NR11NR12). Compuestos derivados de: indeno [1,2-c]isoquinolina.
2. Compuesto de fórmula I donde R5 es O y X es -NH-. Compuestos derivados de indolo[3,2-c]isoquinolina
3. Compuesto de fórmula I donde R5 es O y X es -O- u S. Compuestos derivados de benzofurano[3,2-c]isoquinolina, benzotio[3,2-c]isoquinolina

Se le requiere al interesado proporcionar evidencia que demuestre que todos los compuestos reclamados son una solución al problema técnico planteado o restringir la solicitud a lo sustentado en la descripción. Dentro de esta (Folios 310-318) se encuentran sustentados solo los compuestos que corresponden al grupo inventivo número 1 (derivados de indeno [1,2-c]isoquinolina). Para dichas restricciones se le sugiere al interesado en lo posible tener en cuenta los compuestos de las reivindicaciones 59, 61-62.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 31 de Agosto de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D3	J. ORG. CHEM., vol. 31, no. 4 páginas 1004-1006. WAWZONEK	Synthesis and reactions of 1-carbamyl-11-oxindeno[1,2-c]isoquinoline	1966
D4	Journal Indian Chem. Soc. páginas 379-91 Chatterjee, J.N. Mukherjee H.	The course of cyclization of alpha-benzylhomophthalic acids. A new route to 2,3,6,7-dibenzotropones.	1960
D5	Journal of Heterocyclic Chemistry, 32, p. 419, Seiji Yamaguchi, Yasuto Uchiuzoh, Kunio Sanada.	The Synthesis of Benzofuroquinolines. IX. A benzofuroisoquinolinone and a Benzofuroisocoumarin	1995
D6	Journal of Heterocyclic Chemistry, 30, p. 603, Shivayogi P. Hiremath, Ananda R. Saundane, B. H. M. Mruthyunjayaswamy	A New Method for the Synthesis of 6H,11H-Indolo[3,2-c]isoquinolin-5-ones/thiones and their Reactions	1993
D7	WO0021537	NOVEL INDENOISOQUINOLINES AS ANTINEOPLASTIC AGENTS	20-04-2000

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

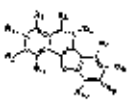
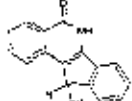
Novedad (artículo 16 D486)

Para el grupo inventivo 1.

Respecto al estado de la técnica:

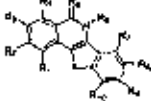
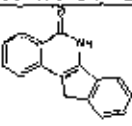
D3 (Folios 364-365) enseña el compuesto de fórmula III como intermediario de síntesis.

- Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra

SOLICITUD		ANTERIORIDAD D3
	Donde: R1,R2,R3,R4,R6,R7,R8,R9,R10 son hidrógeno.	 Compuesto III.
	R5 es Oxígeno.	
	X es -CH(OH)CH2), n es 0.	

Que D3 divulga un compuesto específico de los reclamados en la actual solicitud, tal como se expone en el cuadro comparativo. En consecuencia, los compuestos reclamados y ya divulgados, así como la formulación farmacéutica que lo contiene no es nueva (reivindicación 56)..

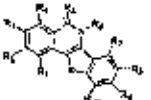
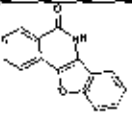
D4 (Folios 366-367) enseña un compuesto útil como intermediario de síntesis.

SOLICITUD		ANTERIORIDAD D4
	Donde: R1, R2, R3, R4, R6, R7, R8, R9, R10 son hidrógeno.	
	R5 es Oxígeno.	
	X es -CH2-	

Que el documento D4 (folio 367) ya divulga un compuesto reclamado tal como se expone en el cuadro comparativo. Por lo tanto la formulación farmacéutica que lo contiene no es nueva (reivindicaciones 56 y 58).

Para el grupo inventivo 3.

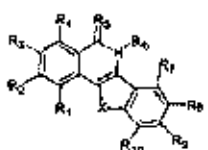
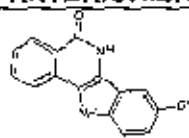
D5 (Folios 368-369) enseña la preparación del compuesto benzofuroisoquinolinona.

SOLICITUD		ANTERIORIDAD D5
	Donde: R1, R2, R3, R4, R6, R7, R8, R9, R10 son hidrógeno.	
	R5 es Oxígeno.	
	X es -O-	

Que el documento D5 (folio 368) ya divulga un compuesto reclamado en la actual solicitud tal como se expone en el cuadro comparativo. Por lo tanto la formulación farmacéutica que lo contiene no es nueva (reivindicaciones 56 y 58).

Para el grupo inventivo 2.

D6 (Folios 370-371) enseña la preparación de indoloisoquinolinonas .

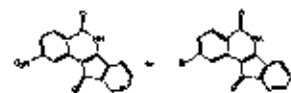
SOLICITUD		ANTERIORIDAD D6
	Donde: R1, R2, R3, R4, R6, R7, R8, R9, R10 son hidrógeno.	
	R5 es halógeno.	
	X es NH	

Que el D6 (Folio 370) ya un compuesto reclamado en la actual solicitud tal como se expone en el cuadro comparativo. Por lo tanto la formulación farmacéutica que lo contiene no es nueva (reivindicación 56).

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Respecto a la solicitud en estudio:

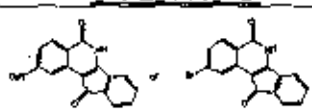
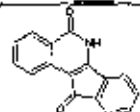
La reivindicación 60 reclama:



Respecto al estado de la técnica:

D7 (Folios 372-373) divulga compuestos derivados de indenoisoquinolina caracterizados por ser útiles en el tratamiento del cáncer.

La solicitud se diferencia de D7 en las sustituciones sobre el anillo de la indenoisoquinolina (Br y NO₂).

SOLICITUD	D7
	

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las compuestos reclamados en esta solicitud ya que siguen siendo útiles en el tratamiento de enfermedades como por ejemplo el cáncer.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de compuestos derivados de indenoisoquinolinona alternativos a los ya conocidos en el estado del arte.

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D7, Ver folio 373 reivindicación 1) hubiera sugerido variar la naturaleza de los sustituyentes sobre el anillo de indenoisoquinolinona , para obtener más compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades como por ejemplo el cáncer. .

Al revisar la descripción de la actual solicitud encontramos el compuesto 2 (Ver folio 299 y Folio 311). Dicho compuesto se encuentra dentro del alcance de D7. No hay evidencia dentro de la descripción que por la adición de los sustituyentes (NO₂ o Br) tenga a una ventaja técnica inesperada frente al compuesto 2 conocido.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 60 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante.

Los argumentos presentados por el solicitante en cuanto al numeral 1 (Correcciones a la solicitud) , son aceptados como respuesta del primer examen de fondo.

Los argumentos presentados por el solicitante en cuanto al numeral 2 (Claridad de la solicitud), son aceptados como respuesta del primer examen de fondo. Sin embargo en cuanto al sustento técnico de los compuestos reclamados , se le recomienda al solicitante tener en cuenta el requerimiento dado por este Despacho para las reivindicaciones en el último párrafo (Folio 376)..

En cuanto al punto C de la solicitud (Unidad de invención), el solicitante argumenta que los compuestos incluidos dentro del capítulo reivindicatorio poseen una característica estructural común que es una estructura tetracíclica, que incluso aunque X sea diferente , se puede apreciar que conserva la estructura de los 4 anillos y que X y S son dos átomos isoelectrónicos e isostéricos y por lo tanto la actividad de estos es equiparable. Y por último anexa la guía para el examen de la EPO (parte C) y argumenta que no es posible determinar de manera a priori en este caso la falta de unidad inventiva.

En este caso este Despacho reconoce la falta de claridad expuesta en el primer examen de fondo en cuanto a los grupos inventivos encontrados.

Para hacer más claro este punto, la oficina realizó una búsqueda adicional donde se demuestra a posteriori la falta de unidad inventiva.

1. El núcleo indeno [1,2-c]isoquinolina donde no es nuevo, tal y como se demuestra con los documentos D3 y D4
2. El núcleo indolo[3,2-c]isoquinolina no es nuevo, tal y como se demuestra con el documento D5.
3. El núcleo benzofurano[3,2-c]isoquinolina no es nuevo, tal y como se demuestra con el documento D6.

Por lo tanto la estructura común no es nueva y la solicitud no cumple con el requisito de unidad inventiva.

Y por último los argumentos expuestos por el solicitante en cuanto al nivel inventivo de la solicitud para las reivindicaciones 63 y 64 son aceptados como respuesta al primer examen de fondo.

CONCLUSION.

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D3	J. ORG. CHEM., vol. 31, no. 4 páginas 1004-1006. WAWZONEK	2,56	Novedad.
D4	Journal Indian Chem. Soc. páginas 379-91 Chatterjee, J.N. Mukherjee H.	56,58	Novedad.
D5	Journal of Heterocyclic Chemistry, 32, p. 419, Seiji Yamaguchi, Yasuto Uchiuzoh, Kunio Sanada.	56,58	Novedad.
D6	Journal of Heterocyclic Chemistry, 30, p. 603, Shivayogi P. Hiremath, Ananda R. Saundane, B. H. M. Mruthyunjayaswamy	56	Novedad.
D7	WO0021537	60	Nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

581

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

[Handwritten signature]
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
05 JUN. 2015

[Handwritten mark]

CONCEPTO TECNICO No 1249	EXAMINADOR TECNICO Código No.202075
------------------------------------	---