



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

04-8285

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-8285

21 EXPEDIENTE No

54 TITULO "Derivados del ácido 5,6,6a,11b-tetrahi-
dro-7-oxa-5-aza-benzon" [C] Fluoreno-6-carbo
xílico sustituidos como antagonistas de
NMDA.

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/445, C07D⁴⁹/04

71 SOLICITANTE Grünenthal GmbH

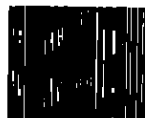
DOMICILIO Aachen, Alemania

74 APODERADO Humberto Rubio ~~Camacho~~ Camacho

22 BOGOTA, D C, Febrero 3 2004

QF

SS



Industria y Comercio 04 008285 00
INVENTOR(ES):

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE
(71)
Nombre: **GRÜNENTHAL GMBH** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078** C.C. ☐ NIT ☐
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO ☐
E-mail: Número
Domicilio: **AACHEN, ALEMANIA**
Lugar de constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

REPRESENTANTE
(74)
Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, 01. 506** C.C. ☒ NIT ☐
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO ☐
E-mail: No. 17162.082 T.P. 50.007 C&J

INVENTOR(ES):
(72)
Nombre: **Matthias GERLACH; Michael PRZEWOŃNY** IDENTIFICACIÓN
Werner ENGBERGER; Elke REISS-MÜLLER; C.C. ☐ NIT ☐
Petra BLOMS-FUNKE; Corina MAUL; C.E. ☐ OTRO ☐
Utz-Peter JAGUSCH
Dirección: **ALEMANIA**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** E-mail:
Domicilio: **ALEMANIA**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/08886** Fecha **5 DE AGOSTO DE 2.002**

Publicación Internacional No. **WO 03/014124** Fecha **20 DE FEBRERO DE 2003**

TÍTULO (54) "DERIVADOS DEL ÁCIDO 5,6,8a,11b-TETRAHIDRO- 7-OXA-5-AZA-BENZO [C] FLUORENO-6-CARBOXÍLICO SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE NMDA"

Clasificación Internacional (51) **C07D 491/04 ; A61K 31/445**

Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (81) Número de solicitud

SI ☒ NO ☐ **ALEMANIA** **3 DE AGOSTO DE 2001** **101 37 487.9**

Comprobante de pago No. **04 - 1,235** Fecha: **7 DE ENERO DE 2004**

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Reposa en el Expediente No. 02-094.199
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA 
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

3

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**DERIVADOS DEL ÁCIDO 5,6,6a,11b-TETRAHIDRO- 7-OXA-5-AZA-
BENZO [C] FLUORENO-6-CARBOXÍLICO SUSTITUIDOS COMO
5 ANTAGONISTAS DE NMDA**

**(54) Título: DERIVADOS DEL ÁCIDO 5,6,6a,11b-TETRAHIDRO- 7-OXA-5-AZA-
BENZO [C] FLUORENO-6-CARBOXÍLICO SUSTITUIDOS COMO
10 ANTAGONISTAS DE NMDA**

La presente invención está relacionada con derivados del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos, como también con un procedimiento para su elaboración, medicamentos que contienen estos compuestos y su uso para elaborar medicamentos para determinadas
15 indicaciones, en especial para el tratamiento del dolor.

El tratamiento de estados de dolor crónico y no crónico tiene en la medicina una gran importancia. Existe una necesidad a nivel mundial de terapias para el dolor que sean muy eficaces para un tratamiento dirigido a los pacientes y orientado a obtener metas para estados de dolor crónico y no crónico, debiéndose
20 entender por ello un tratamiento del dolor que tenga éxito y sea satisfactorio para los pacientes. Esto se muestra en un gran número de trabajos científicos que han aparecido el último tiempo en el campo de la analgesia aplicada o bien de la investigación básica sobre la nocicepción.

Los opioides clásicos como la morfina son muy eficaces en la terapia de
25 dolores fuertes a dolores más intensos. No obstante, su empleo se ve limitado por los efectos colaterales conocidos como por ejemplo, depresión respiratoria, vómitos, sedación, estreñimiento y desarrollo de tolerancia. Además, los opioides clásicos son menos eficaces en el caso de dolores neuropáticos o incidentales, entre los cuales se cuentan especialmente los dolores que sufren los pacientes
30 con tumores.

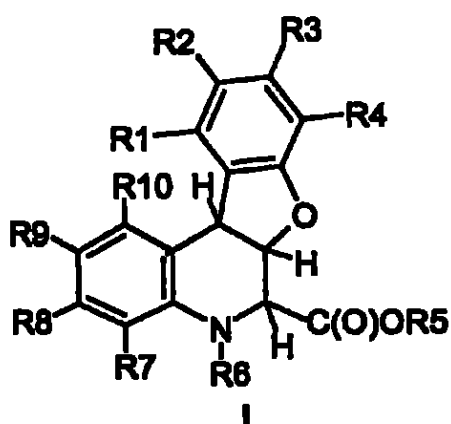
Los opioides desarrollan su efecto analgésico mediante la unión a receptores fijos en la membrana que pertenecen a la familia de los denominados receptores acoplados a la proteína G. La caracterización bioquímica y farmacológica de subtipos de estos receptores ha despertado ahora la esperanza
35 de que los opioides específicos en cuanto a subtipo cuenten con otro perfil de efectos / efectos colaterales como por ejemplo, la morfina. Entretanto, otros estudios farmacológicos han indicado la probabilidad de la existencia de varios subtipos de estos receptores opioides (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 y δ_2).

Además de éstos, existen otros receptores y canales de iones que están implicados esencialmente en el sistema de la formación del dolor y de la transmisión del dolor. Especialmente importante es el canal de iones NMDA: a través de él pasa una parte esencial de la comunicación de las sinapsis. Mediante este canal, es controlado el intercambio de iones de calcio entre una célula neuronal y su entorno.

Se han obtenido conocimientos sobre la importancia fisiológica de las sustancias selectivas en cuanto a canal de iones a través del desarrollo de la técnica del "patch-clamp". De esta manera, se puede comprobar claramente el efecto de los antagonistas de NMDA en la influencia de los iones de calcio en las líneas celulares. Se demostró que estas sustancias cuentan con un potencial antinociceptivo autónomo (por ejemplo, cetamina). Es importante en ello que el mecanismo de acción es totalmente diferente, como por ejemplo en las opiáceas, porque a través de los antagonistas de NMDA se interviene directamente en el balance de calcio de las células en la transmisión del dolor. Por consiguiente, por primera vez existe la posibilidad de realizar en forma exitosa un tratamiento de las formas de dolor neuropático.

Ya en los artículos J. Med. Chem. (1992) 35, 1954 – 1968, J. Med. Chem. (1992) 35, 1942 – 1953 y Med. Chem. Res. (1991) 1; 64 – 73 como también en las solicitudes de patente EP 386 839, WO 97/12879 A1, WO 98/07704 A1 y WO 98/42673 A1, se describieron diferentes antagonistas de NMDA, tratándose en este caso de derivados de tetrahydroquinolina. Especialmente en las solicitudes de patente se señaló un sinnúmero de posibles indicaciones entre las cuales se encontraban también la terapia del dolor. Sin duda, la eficacia y aplicabilidad de estas sustancias son evidentes de modo que aquí existe la necesidad de otras sustancias.

La presente invención tenía por misión poner a disposición sustancias analgésicamente eficaces, en especial antagonistas de NMDA, que fueran apropiadas para la terapia del dolor – particularmente también para la terapia de dolores crónicos y neuropáticos. Además, estas sustancias debían presentar en lo posible pocos efectos colaterales como por ejemplo, náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria o estreñimiento. Por lo tanto, objeto de la invención lo constituyen los derivados del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico de la siguiente fórmula general I



en la forma preparada o en la forma de sus ácidos o sus bases o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; especialmente en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla;

donde

R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados en forma independiente entre sí

de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈ o alquinilo C₂-C₁₈, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₈, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por N, S u O; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(O)NR¹¹R^{11'}, NR¹¹R^{11'} S(O₂)R¹¹ o SR¹¹, donde R¹¹ y R^{11'} están seleccionados en forma independiente entre sí de

H; alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈ o alquinilo C₂-C₁₈, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₈, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por N, S u O; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o

heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

R⁸ está seleccionado de

5

H; alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈ o alquinilo C₂-C₁₈, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₈, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por N, S u O; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

10

R⁹ está seleccionado de

15

R¹² o ZR¹² con Z = alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, con R¹² seleccionado de

20

H; alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ o alquinilo C₂-C₁₂, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₆, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

25

C(O)R¹³, C(O)OR¹³, C(S)R¹³, C(S)OR¹³ o bien S(O₂)R¹³ con R¹³ seleccionado de

30

H; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo C₂-C₁₀, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₆, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, en especial fenetilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-naftilo o 2-naftilo 2-, 3- o 4-piridilo; tiazolilo;

35

SR¹⁴ con R¹⁴ seleccionado de

arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(O)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷,
C(S)NR¹⁵R¹⁶ o C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷, donde R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están
seleccionados en forma independiente entre sí de

H; alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈ o alquinilo C₂-C₁₈,
respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido
en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo
C₃-C₈, saturado o no saturado, sustituido en forma
simple o múltiple o no sustituido, o bien de un
heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un
átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N;
alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido
en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o
heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple
o múltiple o no sustituido;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo
C₂-C₁₀, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en
forma simple o múltiple o no sustituido;

OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, OC(S)R¹⁸, C(O)R¹⁸, C(O)OR¹⁸, C(S)R¹⁸, C(S)OR¹⁸,
SR¹⁸, S(O)R¹⁸ o bien S(O₂)R¹⁸, donde R¹⁸ está seleccionado de

H; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo C₂-C₁₀,
respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en
forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₈,
saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o
no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual
por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S,
O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido
en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo,
respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no
sustituido;

NR¹⁹R²⁰, NR¹⁹C(O)R²⁰, C(NR¹⁹)NR²⁰R²¹, NR¹⁹C(S)R²⁰, C(S)NR¹⁹R²⁰
o C(S)NR¹⁹NR²⁰R²¹ o S(O₂)NR¹⁹R²⁰, donde R¹⁹, R²⁰ y R²¹ están
seleccionados en forma independiente entre sí de

H, O; alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈ o alquinilo C₂-C₁₈,
respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en
forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₈,

saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

o

R¹⁹ y R²⁰ o R²⁰ y R²¹ forman juntos un cicloalquilo C₃-C₈, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple, o bien un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; o

R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹ o R⁹ y R¹⁰ forman conjuntamente =CR²²-CH=CH-CH= o =CH-CR²²=CH-CH=,

con R²² seleccionado de

H, F, Cl, Br, I, OH o alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo C₂-C₁₀, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido.

Los derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin- 2-carboxílico conforme a la invención muestran un efecto claramente analgésico y son también antagonistas de NMDA que intervienen en forma selectiva en el sitio de unión para glicina.

Para los efectos de la presente invención, se entiende por restos alquilo o bien cicloalquilo hidrocarburos saturados y no saturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos que pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple. En ello, alquilo C₁₋₂ es para alquilo C1 o C2, alquilo C₁₋₃ es para alquilo C1, C2 o C3, alquilo C₁₋₄ es para alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C₁₋₅ es para alquilo C1, C2, C3, C4 o C5, alquilo C₁₋₆ es para alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C₁₋₇ es para alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈ es para alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ es para alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C₁₋₁₈ es para alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Además, cicloalquilo C₃₋₄ es para cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C₃₋₅ es para cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C₃₋₆ es para cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C₃₋₇ es para cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₃₋₈ es para cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C₄₋₅ es para cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C₄₋₆ es para cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C₄₋₇ es para cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₅₋₆ es para cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C₅₋₇ es para cicloalquilo C5, C6 o C7. Con respecto a cicloalquilo, el

concepto abarca también cicloalquilos saturados, en los cuales uno o 2 átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo S, N u O. Sin embargo, por el concepto cicloalquilo se entienden también especialmente cicloalquilos no saturados en forma simple o múltiple, de preferencia, en forma simple, sin heteroátomo en el anillo, en tanto el cicloalquilo no represente un sistema aromático. De preferencia, los restos alquilo o bien cicloalquilo son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF_2 , CF_3 o CH_2OH como también pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]dioxano o dioxolano.

Para los efectos de la presente invención, en relación con alquilo y cicloalquilo, se ha de entender por el concepto "sustituido" la sustitución de un resto hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH, donde por "sustituido en forma múltiple" se ha de entender que la sustitución se realiza tanto en átomos diferentes como también en átomos iguales en forma múltiple con los mismos sustituyentes o diferentes sustituyentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo C como en el caso de CF_3 o en diferentes lugares como en el caso de $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Sustituyentes especialmente preferidos son en este caso F, Cl y OH.

Por el concepto $(\text{CH}_2)_{3-8}$ se ha de entender $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; por $(\text{CH}_2)_{1-4}$ se ha de entender $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, etc.

Por un resto arilo se entienden sistemas de anillo con por lo menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en también sólo uno de los anillos. Ejemplos son restos fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en especial 9H-fluorenilo o antracenilo que pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple.

Por un resto heteroarilo se entienden sistemas de anillo heterocíclicos con por lo menos un anillo no saturado que contienen uno o varios heteroátomos del grupo nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden estar también sustituidos en forma simple o múltiple. Del grupo de los heteroarilos se mencionan por ejemplo, furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5 tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

En relación con arilo y heteroarilo, se entienda por "sustituido" la sustitución del arilo o del heteroarilo con R^{23} , OR^{23} , un halógeno, de preferencia, F y/o Cl, un

8 11

CF₃, un CN, un NO₂, un NR²⁴R²⁵, un alquilo C₁₋₈ (saturado), un alcoxi C₁₋₈, un cicloalcoxi C₃₋₈, un cicloalquilo C₃₋₈ o un alquilo C₂₋₈ eno.

En ello, el resto R²³ es para H, un resto alquilo C₁₋₁₀, de preferencia, un resto alquilo C₁₋₆, un resto arilo o heteroarilo o es para un resto arilo o heteroarilo unido por un grupo alquilo C₁₋₃ eno, donde estos restos arilo y heteroarilo no pueden estar sustituidos ellos mismos con restos arilo o heteroarilo,

los restos R²⁴ y R²⁵, iguales o diferentes, son para H, un resto alquilo C₁₋₁₀, de preferencia, un resto alquilo C₁₋₆, un resto arilo, un resto heteroarilo o un resto arilo o heteroarilo unido por un grupo alquilo C₁₋₃ eno, donde estos restos arilo y heteroarilo no pueden estar sustituidos ellos mismos con restos arilo o heteroarilo, o los restos R²⁴ y R²⁵ significan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR²⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, y

el resto R²⁵ es para H, un resto alquilo C₁₋₁₀, de preferencia, un resto alquilo C₁₋₆, un resto arilo, o un resto heteroarilo o para un resto arilo o heteroarilo unido por un grupo alquilo C₁₋₃ eno, donde estos restos arilo y heteroarilo no pueden estar sustituidos ellos mismos con restos arilo o heteroarilo.

Por el concepto sal, se ha de entender toda forma de la sustancia activa conforme a la invención en la cual ésta adopta una forma iónica o bien está cargada y está acoplada con un contraión (un catión o anión) o bien se encuentra en solución. Por ello, se han de entender también complejos de la sustancia activa con otras moléculas e iones, en especial complejos que están complexados por interacciones iónicas.

Para los efectos de la presente invención, se entiende por el concepto de la sal fisiológicamente compatible con cationes o bases por lo menos uno de los compuestos conforme a la invención - la mayoría de las veces, un ácido (desprotonado) - como anión con por lo menos un catión, preferentemente inorgánico, que son compatibles fisiológicamente - en especial en la aplicación en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren de manera especial las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también con MH₄⁺, pero en especial sales de (mono-) o (di-)sodio, (mono-) o (di-) potasio, magnesio o calcio.

Para los efectos de la presente invención, se entiende por el concepto de la sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos sales de por lo menos uno de los compuestos conforme a la invención - la mayoría de las veces protonados, por ejemplo, en el nitrógeno - como catión con por lo menos un anión, que son compatibles fisiológicamente - en especial en la aplicación en seres humanos y/o mamíferos. Para los efectos de la presente invención, se entiende especialmente por ello la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, es decir, sales de la sustancia activa respectiva con ácidos inorgánicos o bien orgánicos que son compatibles fisiológicamente - en especial en la aplicación en seres humanos y/o

mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos son sales del: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo- 1,2-dihidro-1,4-benzotiazol-3-ona (ácido sacárido), ácido monometilsebacico, 5-oxo-prolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido asparagínico. Se prefiere en forma especial la sal de clorhidrato.

Otro objeto preferido de la solicitud lo constituyen los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza-benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R^6 está seleccionado de

H; alquilo C_1 - C_{10} , no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; fenilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; de preferencia, H, CH_3 o C_2H_5 , en especial H.

Otro objeto preferido de la solicitud lo constituyen los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza-benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R^5 está seleccionado de

H; alquilo C_1 - C_4 , ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo, o fenetilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, de preferencia, H, CH_3 o C_2H_5 , en especial H.

Otro objeto preferido de la solicitud lo constituyen los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza-benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; alquilo C_1 - C_6 , alquenoilo C_2 - C_6 o alquinoilo C_2 - C_6 , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR^{18} , $C(O)R^{18}$, $C(O)OR^{18}$ o SR^{18} , donde R^{18} está seleccionado de

H; alquilo C_1 - C_4 , ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido,

de preferencia R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, F, Cl, Br, I, CN; alquilo C_1 - C_4 , ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR¹⁸ o SR¹⁸, con R¹⁸ seleccionado de

H, alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido,

5 en especial R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados en forma independiente entre sí de

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

En esto, se prefiere en forma especial que

10 R⁷, R⁸ y R¹⁰ signifiquen H como también R⁹ signifique Cl o R⁷ y R⁹ signifiquen H como también R⁸ y R¹⁰ signifiquen Cl, de preferencia, R⁷ y R⁹ signifiquen H como también R⁸ y R¹⁰ signifiquen Cl.

15 Otro objeto especialmente preferido de la solicitud lo constituyen los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza-benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I, en los cuales

20 R⁵ = H,
R⁶ = H,
R⁷ = H,
R⁸ = Cl,
R⁹ = H y
R¹⁰ = Cl.

25 Otro objeto preferido de la solicitud lo constituyen los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza-benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R¹, R², R³ o R⁴ están seleccionados en forma independiente entre sí de

30 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(O)NR¹¹R^{11'}, NR¹¹R^{11'}, S(O₂)R¹¹ o SR¹¹, donde R¹¹ y R^{11'} están seleccionados en forma independiente entre sí de

35 H; alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

de preferencia

H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂; alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o alquino C₂-C₄, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR¹¹, C(O)OR¹¹ o SR¹¹, donde R¹¹ está seleccionado de

5

H; alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o alquino C₂-C₄, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

en especial

10

H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂; alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; SH; OR¹¹ o C(O)OR¹¹, donde R¹¹ está seleccionado de

H; alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

o con especial preferencia,

15

H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CH₃, C₂H₅, n-propilo, i-propilo, i-butilo, butilo sec., n-butilo, t-butilo, CF₃, CHF₂, SH, OH, OCH₃, OC₂H₅, C(O)OH C(O)OCH₃ o C(O)OC₂H₅.

Objetos preferidos lo constituyen en especial los siguientes derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza-benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos o bien sus sales:

20

- ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 10-metoxi- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- 25 - ácido 1,3-dicloro- 8-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- 30 - ácido 1,3-dicloro- 8-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3,8-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- 35 - ácido 8-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro - 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico,
- ácido 8-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro - 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico,

- ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,8 -carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 10-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- 5 - ácido 1,3-dicloro- 10-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3,10-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 10-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- 10 - ácido 10-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,10- dicarboxílico o
- 15 - ácido 1,3-dicloro- 10-ciano- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- de preferencia, ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico.

Se prefieren de manera especial los ácidos carboxílicos libres o las sales de los derivados del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin- 2-carboxílico sustituidos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I en la forma de sus sales alcalinas, de preferencia, de las sales potásicas o sódicas, o en la forma de las sales de ácidos inorgánicos, de preferencia, del clorhidrato.

Otro objeto de la invención lo constituyen también procedimientos para elaborar sales conforme a la invención de un derivado del ácido 5,6,6a,11b-tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido.

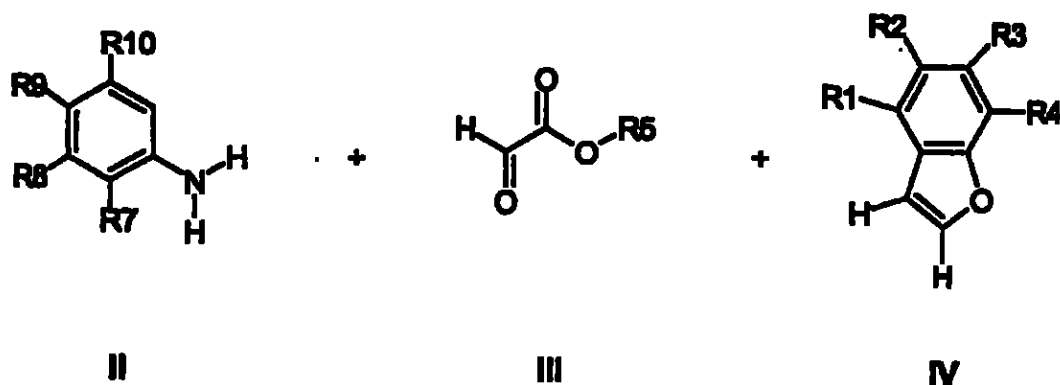
En la literatura se encuentran descritos diferentes procedimientos para la preparación de tetrahydroquinolinas, el cuerpo fundamental de los compuestos conforme a la invención:

- 30 • una preparación de fases sólidas (WO 98/34111),
- realizaciones de procesos de varias etapas (WO 98/42673; Bioorganics and Medicinal Chemistry Letters Vol. 2, página 371, 1992; Journal of Heterocyclic Chemistry Vol. 25, página 1831, 1988; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I (1989), página 2245) o
- 35 • un procedimiento "one-pot" catalizado con ácido de Lewis (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1999, página 651; Journal of the American Chemical Society, Vol. 118, página 8977, 1996).

No obstante, todos estos procedimientos presentan claramente algunas desventajas.

A diferencia de estos procedimientos, el llamado procedimiento básico descrito en la presente es un procedimiento mediado por ácido trifluoroacético – de preferencia, "one-pot", en el cual los componentes aromáticos de amina, aldehído y olefina rico en electrones reaccionan entre sí.

En primer lugar se elaboran en el procedimiento básico los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro - 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I con $R^6 = H$, en tanto que los otros restos tienen uno de los significados antes mencionados. En ello, se transforman anilinas conforme a la fórmula II, en las que R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen en forma independiente entre sí respectivamente uno de los significados ya indicados para la fórmula I o están provistos de un grupo de protección.



con éster del ácido glioxálico o ácido glioxálico conforme a la fórmula III y un benzofurano conforme a IV, en los que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen en forma independiente entre sí respectivamente uno de los significados ya indicados para la fórmula I o están provistos de un grupo de protección, con ácido trifluoroacético entre 0° C y 100° C. En esto, se prefiere que la duración de la reacción sea de 0.25 – 12 h, de preferencia, máximo 2 h, que la reacción se realice preferentemente a una temperatura de entre 20 y 40° C, de preferencia, a temperatura ambiente, y/o que la reacción sea una reacción "one-pot".

Una ventaja decisiva del procedimiento conforme a la invención es que conforme a una reacción de dominó (formación de imina y reacción de aza-Diels-Alder) el procedimiento conduce en forma muy selectiva con volúmenes de producción por lo demás buenos a los sistemas deseados.

Sin tener que realizar una etapa de ligazón o bien de degradación, como en el caso de la preparación en fase sólida, además sin purificación de las etapas intermedias – como en el caso de la química de solución descrita – el procedimiento conforme a la invención se distingue, además de por su realizabilidad, también por su método de purificación. Mediante el lavado reiterado con disolventes apolares como por ejemplo, n-hexano, se pueden obtener por lo general los productos en alta pureza. De lo contrario, se logra su purificación

mediante cromatografía de columnas. En especial, se pueden obtener compuestos de la fórmula I en forma pura en cuanto a los diastereómeros mediante los procesos de lavado con disolventes apolares – como por ejemplo, n-hexano – o mediante cristalización de sus sales.

5 En general, en el caso de una forma favorable del procedimiento de elaboración una vez terminada la formación de un compuesto conforme a la fórmula I, se pone en contacto el compuesto con una base o ácido que puede ya contener el catión o bien anión deseado, y a continuación, se purifica la sal que se produce.

10 La mayoría de los reactivos empleados en este caso, en especial conforme a la fórmula II, III y IV, se puede comprar o se puede elaborar mediante pasos de síntesis simples conocidos por los especialistas.

A continuación del procedimiento básico, se pueden transformar en reacciones sucesivas los productos formados conforme al procedimiento básico de acuerdo a un procedimiento conocido por los especialistas en productos de degradación conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I, sustituyéndose en primer lugar el hidrógeno en R^6 .

Por consiguiente, si el producto son derivados del ácido 5,6,6a,11b-tetrahidro-7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con R^6 = alquilformilo, acilo, sulfenilo y sulfonilo, una vez terminada la reacción básica, se puede transformar el producto de reacción con cloroformatos o fluoroformatos, cloruros de ácidos, cloruros de sulfenilo y cloruros de sulfonilo respectivos, en presencia de una base, de preferencia, trietilamina, piridina o NaOH en agua, mezclas de dioxano y agua o de THF y agua a una temperatura de entre 0° C y 20° C (J. Org. Chem. 1989, 54, 5574 – 5580).

De la misma manera, si el producto son derivados del ácido 5,6,6a,11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con R^6 = C(S)NR¹⁵R¹⁶, una vez terminada la reacción básica se puede transformar el producto de reacción con un reactivo tionante, de preferencia, reactivo de Lawesson (2,4-bis (4.metoxifenil) – 2,4-ditioxo- 1,3,2,4-ditiofosf-etano), en disolventes orgánicos, de preferencia, THF o tolueno a una temperatura de 30° C – 50° C.

O si el producto son derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con R^6 = C(O)NR¹⁵R¹⁶ o C(S)NR¹⁵R¹⁶, una vez terminada la reacción básica, se puede transformar el producto de reacción con cianato de potasio o tiocianato de potasio en agua a temperaturas de hasta 100° C o bien con isocianatos o isotiocianatos orgánicos en alcoholes, de preferencia, metanol, etanol o isopropanol, a temperaturas de hasta la temperatura de ebullición.

Además, si el producto son derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^6 = C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$, una vez terminada la reacción básica, se puede transformar el producto de reacción bajo condiciones alcalinas con o-metilisoureas o s-metilisotio-ureas a temperaturas de 20° C a 50° C, de preferencia, NaOH o KOH etanólico o metanólico.

Asimismo, si el producto son derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^6 = C(O)NR^{15}R^{16}$, una vez terminada la reacción básica, se puede transformar también el producto de reacción en agua / ácido acético a 30° C a 60° C con propanon-2-semicarbazona.

De igual modo, si el producto son derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^6 = C(S)NR^{15}R^{16}$, una vez terminada la reacción básica, se puede transformar el producto de reacción en agua / NaOH a 30° C – 60° C con CS₂ e hidracinas.

Como última posibilidad que se puede nombrar en este caso, si el producto son derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^6 =$ alquilo, bencilo o fenetilo, una vez terminada la reacción básica, se puede transformar el producto de reacción con un halogenuro de alquilación, halogenuro de bencilo o halogenuro de fenetilo respectivo y una base apropiada, de preferencia, hidruro de sodio o terc.-butilato de potasio, en un disolvente, por ejemplo, etanol, entre 0° C y 100° C (J. Org. Chem. 1947, 12, 760; Zh. Obsch. Khim 1942, 12, 418).

Entre muchas de las condiciones de reacción mencionadas, los grupos OH, SH y NH₂ pueden afrontar reacciones secundarias posiblemente no deseadas. Por lo tanto, se prefiere proporcionar a estos grupos grupos de protección o en el caso de NH₂ reemplazarlo por NO₂ y degradar el grupo de protección antes de purificar el producto final, o bien reducir el grupo NO₂. En consecuencia, otro objeto de la solicitud es una variación del procedimiento antes descrito, en el cual en los compuestos de partida se reemplazó por lo menos un grupo OH por un grupo OSi(Ph)₂terc.-butilo, al menos un grupo SH por un grupo S-p-metoxibencilo y/o por lo menos un grupo NH₂ por un grupo NO₂ y antes de la purificación del producto final, se degrada al menos un – de preferencia, todos los, grupo(s) OSi(Ph)₂terc.-butilo, con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y/o por lo menos un – de preferencia, todos los – grupo(s) p-metoxibencilo con una metalamina, de preferencia, amina de sodio, y/o se reduce al menos un – de preferencia, todos los – grupo(s) NO₂ en NH₂.

Además, los grupos ácido carboxílico o ácido tiocarboxílico no son estables bajo las condiciones de reacción mencionadas en ciertas circunstancias, de modo que se prefiere emplear su éster metílico en las reacciones y saponificar el producto del procedimiento a continuación con una solución de KOH o bien una solución de NaOH en metanol a 40° C – 60° C. Otro objeto de la invención es, por lo tanto, una variación del procedimiento antes descrito, en el cual antes de purificar el producto final, se saponifica un producto del procedimiento con por lo menos un grupo C(O)OCH₃– OC(O)OCH₃ y/o C(S)OCH₃ con una solución de KOH o bien una solución de NaOH en metanol o etanol a 0° C – 100° C, de preferencia, 40° C – 60° C.

Por lo tanto, puede ser favorable también utilizar para la elaboración de derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con R⁵ = H para el procedimiento básico productos de partida conforme a la fórmula III, en los cuales R⁵ ≠ H y R⁵ sea preferentemente alquilo, en especial CH₃ y C₂H₅. Después del procedimiento básico y también de las reacciones sucesivas que probablemente tienen lugar a continuación, se saponifica el producto de reacción con una base respectiva, de preferencia, NaOH o KOH, en etanol o metanol, a temperaturas entre 0 – 100° C, de preferencia, 40° C – 60° C. (Organikum, 1990, página 418).

Para elaborar sales, en especial sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases, se procede de la siguiente manera:

Se suspende un equivalente de un compuesto conforme a la fórmula I, de preferencia, un iminoácido, o bien un ácido carboxílico, en especial con R³ = H en un poco de agua y se agrega un equivalente de lejía acuosa 1-normal, por ejemplo, NaOH o KOH. En caso de una mala solubilidad, se agrega en gotas metanol hasta que se produzca la disolución completa. Después de agitar a temperatura ambiente, se disminuye por evaporación en un evaporador de rotación, se congela la solución que queda a temperaturas bajas en una mezcla de isopropanol / hielo seco y se liofiliza. Se obtienen las sales, en especial los iminoácidos o bien los ácidos carboxílicos, de preferencia, las sales sódicas o potásicas, como sustancias sólidas en su mayor parte incoloras. En forma alternativa, también es posible elaborar sales potásicas o bien sódicas con trimetilsilanolato de potasio o bien de sodio (E. D. Laganis, B. L. Chenard; Tetrahedron Letters 25, 5831 – 5834 (1984)). Se disuelve el trimetilsilanolato de potasio o bien de sodio bajo nitrógeno en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, tolueno, THF) y se agrega el éster, o bien el ácido, en una porción. Se agita la mezcla de reacción por varias horas a temperatura ambiente y filtra. Se lava la sustancia sólida en su mayor parte incolora y se seca en vacío. Se obtienen las sales potásicas o bien sódicas como sustancias sólidas.

Los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a la invención son toxicológicamente inofensivos, de manera que son apropiados como sustancias activas farmacéuticas en medicamentos.

5 Por consiguiente, otro objeto de la invención es también un medicamento que contiene como sustancia activa por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I en la forma preparada o en la forma del ácido o de la base o en la forma de sus sales, en especial de las sales
10 fisiológicamente compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de
15 los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; como también si se da el caso, que contiene sustancias accesorias y/o auxiliares apropiadas y/o, si se da el caso, otras sustancias activas.

Los medicamentos conforme a la invención se pueden administrar como formas medicinales liquidas en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos,
20 como formas medicinales semisólidas en forma de granulados, tabletas, pellets, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles y contienen, además de por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a la invención, respectivamente según la forma galénica, si se da el caso, materiales portadores, sustancias de relleno,
25 disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La elección de las sustancias auxiliares, etc. como también de las cantidades que se han de emplear de las mismas depende de si se debe aplicar el medicamento por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo, en infecciones en la piel, las mucosas y en los
30 ojos. Para la aplicación oral resultan apropiadas las preparaciones en la forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa, soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles como también aerosoles. Los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos
35 conforme a la invención en un depósito en forma disuelta o en un emplasto, si se da el caso, con la adición de agentes que promueven la penetración en la piel, son preparaciones de aplicación percutáneas apropiadas. Las formas de preparación aplicables por vía oral o percutánea pueden liberar en forma retardada los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-

carboxílico sustituidos conforme a la invención. La cantidad de sustancia activa que ha de administrarse a los pacientes varía dependiendo del peso del paciente, del tipo de aplicación, de la indicación y del grado de gravedad de la enfermedad. En forma habitual, se emplean 2 a 500 mg/kg de por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico de la fórmula I sustituido conforme a la invención.

De preferencia, se emplean los derivados del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a la invención para el tratamiento del dolor, en especial de los dolores crónicos y neuropáticos, pero también en casos de migraña, de modo que otro objeto de la invención es el uso de por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I en la forma preparada o en la forma del ácido o la base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; para elaborar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor neuropático y/o crónico, y/o para el tratamiento de la migraña.

De la afinidad del receptor NMDA se infieren otros campos de aplicación, dado que los antagonistas de NMDA tienen notoriamente entre otras cosas un efecto neuroprotector y, por lo tanto, se pueden emplear también muy bien en cuadros de enfermedad que van acompañados de neurodegeneración y daño neurológico, como Morbus Parkinson y Morbus Huntington, etc. Otras indicaciones de los antagonistas de NMDA conforme a la invención son epilepsia, glaucoma, osteoporosis, ototoxicidad, los síntomas de abstinencia en casos de abuso de alcohol y/o drogas, apoplejía como también isquemias cerebrales relacionadas con ello, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxia como también el empleo para la ansiolisis y en la anestesia. En consecuencia, otro objeto de la invención es el uso de por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I; en la forma preparada o en la forma del ácido o la base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de

mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; para elaborar un medicamento para el tratamiento / la profilaxis de /en epilepsia, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, glaucoma, ototoxicidad, síntomas de abstinencia en casos de
5 abuso de alcohol y/o drogas, apoplejía, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxia y/o para la ansiólisis y/o anestesia.

En forma sorprendente, se ha comprobado que los derivados del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin- 2-carboxílico sustituido conforme a la invención son muy apropiados también para otras indicaciones, en especial para el tratamiento de la
10 incontinencia urinaria, el prurito, el tinnitus aurium y/o la diarrea. Por lo tanto, otro objeto de la solicitud es el uso de por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b-tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I; en la forma preparada o en la forma del ácido o la base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente
15 compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o
20 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; para elaborar un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria, el prurito, el tinnitus aurium y/o la diarrea.

Asimismo, en otras indicaciones los compuestos conforme a la invención son eficaces. Por consiguiente, otro objeto de la solicitud es el uso de por lo
25 menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I; en la forma preparada o en la forma del ácido o la base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en especial en la forma de sus sales
30 fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; para elaborar un medicamento para el tratamiento / la profilaxis de/en
35 casos de esquizofrenia, Morbus Alzheimer, psicosis condicionadas por un elevado nivel de aminoácido, demencia por SIDA, encefalomiелitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de alcohol y/o drogas, gastritis, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos y/o enfermedades mentales.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para el tratamiento de un mamífero no humano o una persona que requiere un tratamiento para síntomas importantes desde el punto de vista médico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I; en la forma preparada o en la forma del ácido o la base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; o de un medicamento conforme a la invención. La invención está relacionada especialmente con el procedimiento respectivo para el tratamiento del dolor, en especial, del dolor neuropático y/o crónico y/o para el tratamiento de la migraña, para el tratamiento de la incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium y/o diarrea, para el tratamiento / la profilaxis de /en casos de epilepsia, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, glaucoma, osteoporosis, ototoxicidad, síntomas de abstinencia en casos de abuso de alcohol y/o drogas, apoplejía, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxia y/o para la ansiólisis y/o la anestesia o para el tratamiento / la profilaxis de /en esquizofrenia, Morbus Alzheimer, psicosis condicionadas por un elevado nivel de aminoácido, demencia por SIDA, encefalomielitis, síndrome de Tourette, asfixia prenatal, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos y/o enfermedades mentales.

A continuación, se explica la invención en forma más detallada mediante ejemplos sin limitar la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos muestran compuestos conforme a la invención como también su preparación y estudios de eficacia realizados con estos compuestos.

En general, rigen las siguientes indicaciones:

Los productos químicos y disolventes empleados fueron adquiridos en el comercio con las empresas usuales (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) o se sintetizan conforme al procedimiento de elaboración general conocido por los especialistas. En general, se sintetizan algunos de los benzofuranos, pero también otros compuestos empleados antes de

la síntesis básica descrita a continuación como componentes de síntesis conforme a los pasos de síntesis conocidos.

Las investigaciones realizadas con cromatografía de capa fina se efectuaron con placas de HPTLC, gel de sílice 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt.

Los volúmenes de producción de los compuestos elaborados no están optimizados.

La analítica se realizó mediante espectroscopias de masas por electropulverización (ESI).

Los compuestos están numerados, correspondiendo las indicaciones entre paréntesis fundamentalmente a los números del compuesto adjunto.

Ejemplo 0

Procedimiento básico

a) Se disuelven respectivamente un equivalente de derivado de anilina y ácido trifluoroacético mientras se agita a temperatura ambiente en 6 ml/mol de acetonitrilo y a continuación, se agregan 1,1 equivalente de glioxalato de etilo (50% en tolueno) o bien 1,1 equivalente de monohidrato de ácido glioxálico. Después de diez minutos, se agregan a ello 3 equivalentes del componente benzofurano y se sigue el curso de la reacción mediante cromatografía de capa fina (sistema de eluyente éter dietílico / hexano, 1:1). La reacción está terminada después de 2 horas (control mediante cromatografía de capa fina). Se mezcla la preparación de reacción con un residuo de solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso, saturado, y se extrae la fase orgánica tres veces con éter dietílico. Se lava en forma neutra la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se lava con éter dietílico y después de disminuir por evaporación se aísla mediante recristalización o bien cromatografía con gel de sílice. La caracterización del éster del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza-benzo [c] fluoreno-6- carboxílico se realiza mediante espectrometría de masas por electropulverización (ESI).

b) Preparación opcional de los ácidos 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza-benzo [c] fluoreno-6- carboxílicos libres que ha de realizarse a continuación

Se disuelve el éster del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico previamente descrito (1 equivalente) en 4 ml/mmol de etanol y se mezcla mientras se agita a temperatura ambiente con 1,2 equivalentes de lejía de sosa 6N acuosa. Se sigue el curso de la saponificación del éster mediante cromatografía de capa fina (sistema de eluyente éter dietílico / hexano, 1:1) y dicha saponificación está terminada después de 30 minutos (control mediante cromatografía de capa fina). Se disminuye por evaporación la mezcla de reacción en el evaporador de rotación, se absorbe en aproximadamente 10 ml de

agua y se ajusta con HCl al 32% a un pH 1. Se extrae la solución acuosa cinco veces con éter dietílico y se disminuye mediante evaporación después de secar sobre sulfato de magnesio.

Procedimiento automatizado

5 Se equipó un tubito de fondo redondo de vidrio (16 mm de diámetro, 125 mm de largo) con rosca con un agitador y se cierra con una tapa roscada con septo. Se colocó el tubito en el bloque de agitación temperado a 20° C. A continuación, se pipetearon los siguientes reactivos uno tras otro:

1 ml de una solución de ácido trifluoroacético, 0,1 M y componente de anilina, 0,1
10 M, en acetonitrilo;

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

1 ml de una solución 0,3 M del benzofurano en acetonitrilo.

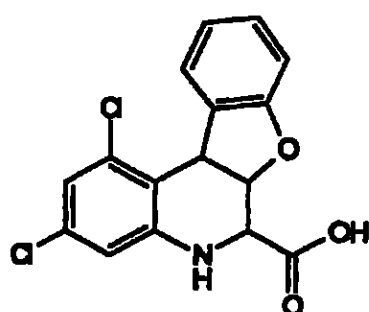
En ello, se ha de entender por aldehído tanto el ácido glioxálico como también el éster glioxálico, de preferencia, el éster alquilico, en especial el éster
15 etílico o el éster metílico. Se agitó la mezcla de reacción a 20° C en uno de los bloques de agitación durante 10 horas. Posteriormente, se filtró la solución de reacción. Se enjuagó el tubito dos veces con cada vez 1,5 ml de una solución de NaHCO₃ 7,5%.

Se mezcló la mezcla de reacción en un vórtice con 2 ml de acetato de etilo
20 y se agitó. Para la formación del límite de fases, se centrifugó por poco tiempo en la centrífuga. Se detectó el límite de fases en forma óptica y se recogió con la pipeta la fase orgánica. En el siguiente paso, se mezcló una vez más la fase acuosa con 2 ml de acetato de etilo, se agitó, se centrifugó y se recogió con la
pipeta la fase orgánica. Se secaron las fases orgánicas fusionadas sobre 2,4 g de
25 MgSO₄ (granulado). Se sacó el disolvente en una centrífuga de vacío.

Se realizó la caracterización del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico libre o del éster del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico mediante espectrometría de masas por electropulverización (ESI).

30 En general, en el caso de compuestos con R3 ≠ H tanto después del procedimiento básico automatizado como normal se puede realizar a continuación una saponificación conforme a métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo, con una solución de KOH o bien NaOH en metanol o etanol a 0° C – 100° C, de preferencia, 40° C – 60° C.

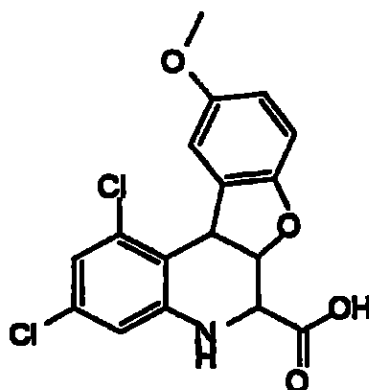
35 **Ejemplo 1**



Ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico (1)

Se elaboró el compuesto 1 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioalico y del benzofurano no sustituido, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

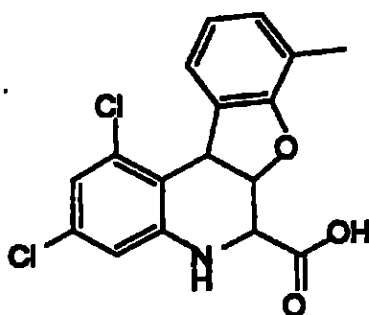
Ejemplo 2



10 Ácido 1,3-dicloro- 10-metoxi- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico (2)

Se elaboró el compuesto 2 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioalico y 5-metoxibenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

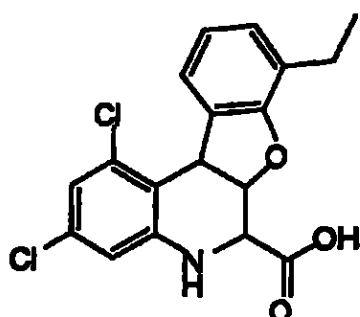
15 Ejemplo 3



Ácido 1,3-dicloro- 8-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico (3)

Se elaboró el compuesto 3 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioalico y 7-metilbenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

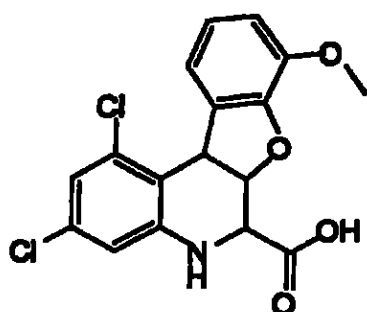
Ejemplo 4



**Ácido 1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-
carboxílico (4)**

Se elaboró el compuesto 4 conforme al procedimiento básico según el
Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y 7-
etilbenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

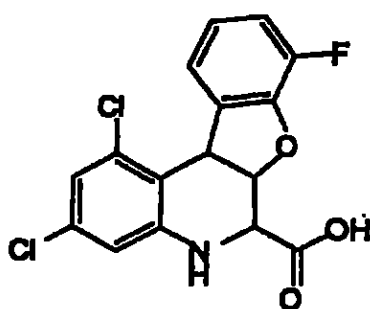
Ejemplo 5



10 **Ácido 1,3-dicloro- 8-etil-5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-
carboxílico (5)**

Se elaboró el compuesto 5 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y 7-metoxilbenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

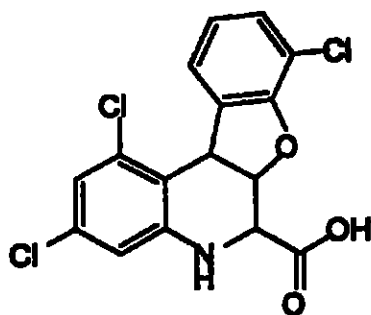
Ejemplo 6



Ácido 1,3-dicloro- 8-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno- 6- carboxílico (6)

Se elaboró el compuesto 6 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y 7-fluorobenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

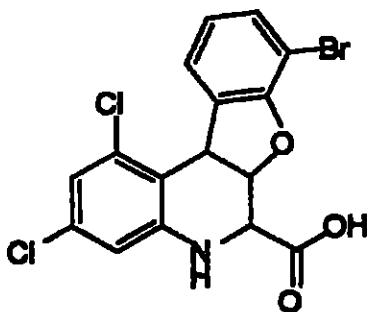
Ejemplo 7



Ácido 1,3,8-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico (7)

Se elaboró el compuesto 7 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y 7-clorobenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

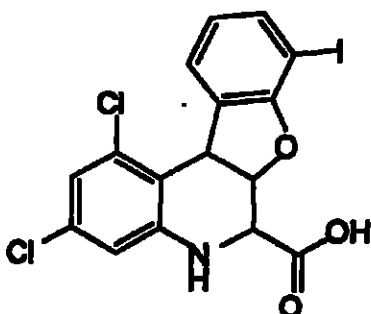
Ejemplo 8



Ácido 8-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro - 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico (8)

Se elaboró el compuesto 8 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y 7-bromobenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

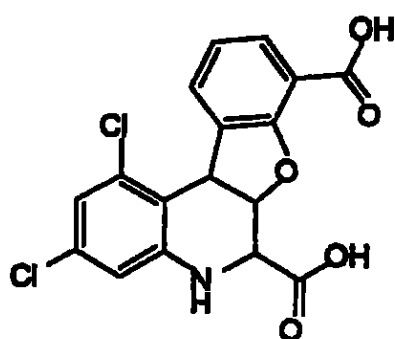
Ejemplo 9



Ácido 8-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro - 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico (9)

Se elaboró el compuesto 9 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y 7-yodobenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

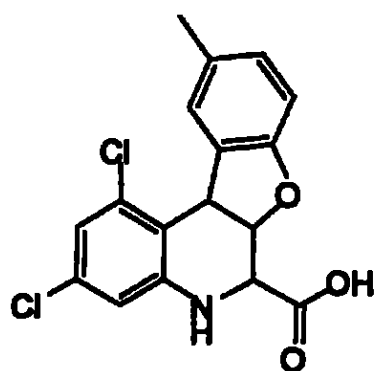
Ejemplo 10



Ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,8 – dicarboxílico (10)

Se elaboró el compuesto 10 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y ácido bezofuran-7-carboxílico, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

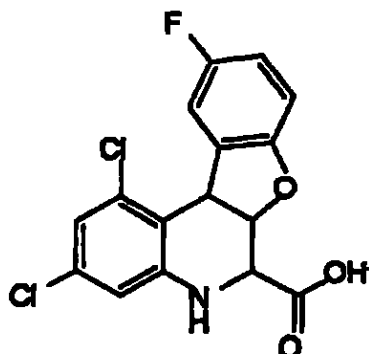
Ejemplo 11



Ácido 1,3-dicloro- 10-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico (11)

Se elaboró el compuesto 11 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y 5-metilbenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

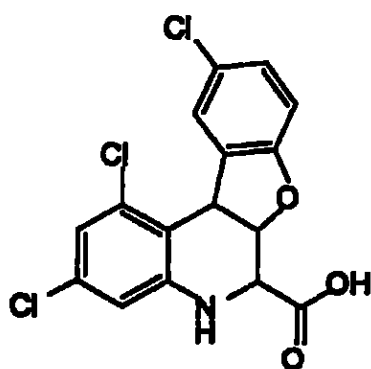
Ejemplo 12



Ácido 1,3-dicloro- 10-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico (12)

Se elaboró el compuesto 12 conforme al procedimiento básico según el Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y 5-fluorobenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

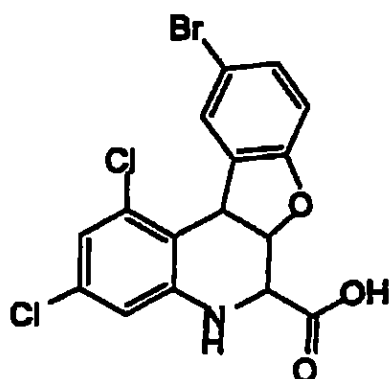
Ejemplo 13



Ácido 1,3,10-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico (13)

Se elaboró el compuesto 13 conforme al procedimiento básico según el
Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioaxálico y 5-
clorobenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

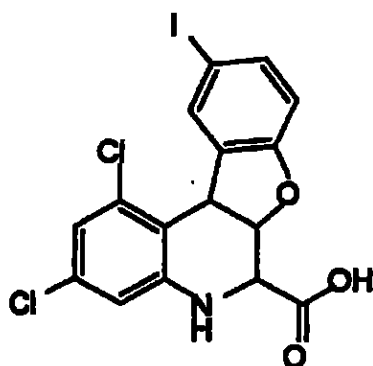
Ejemplo 14



Ácido 10-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c]
fluoreno-6- carboxílico (14)

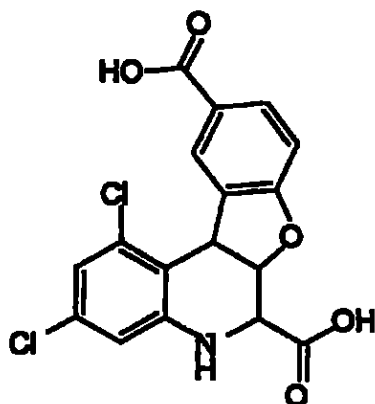
Se elaboró el compuesto 14 conforme al procedimiento básico según el
Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioaxálico y del 5-
bromobenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

Ejemplo 15



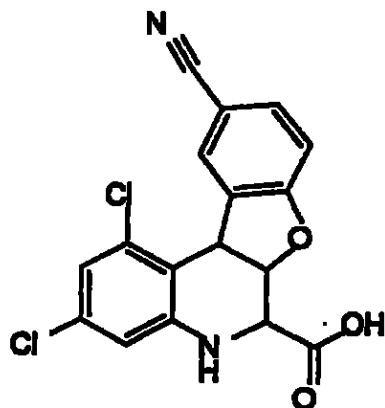
Ácido 10-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c]
fluoreno-6- carboxílico (15)

Se elaboró el compuesto 15 conforme al procedimiento básico según el
Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioaxálico y del 5-
iodobenzofurano. saponificándose en forma definitiva el éster producido.

Ejemplo 16

Ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,10-
dicarboxílico (16)

- 5 Se elaboró el compuesto 16 conforme al procedimiento básico según el
Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y ácido
benzofurano-5-carboxílico, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

Ejemplo 17

- 10 Ácido 1,3-dicloro- 10-ciano- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c]
fluoreno-6- carboxílico (17)

Se elaboró el compuesto 17 conforme al procedimiento básico según el
Ejemplo 0 a partir de 3,5-dicloroanilina, éster etílico del ácido glioxálico y 5-
cianobenzofurano, saponificándose en forma definitiva el éster producido.

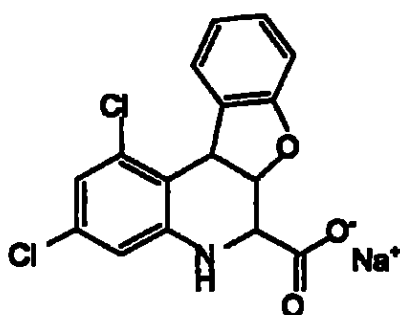
- 15 **Ejemplo 18: Preparación general de las sales con cationes en el Ejemplo de
los compuestos conforme a uno de los Ejemplos 1 – 17**

- Se suspende un equivalente del compuesto conforme a unos de los
Ejemplos 1 a 17, de preferencia, un iminoácido, en un poco de agua y se agrega
un equivalente de lejía acuosa 1-normal, de preferencia NaOH o KOH. En caso de
20 que la solubilidad sea mala, se agrega en gotas metanol hasta que se produzca la
disolución completa. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30
minutos, se disminuye por evaporación en un evaporador de rotación, se congela
la solución que queda a -60° C en una mezcla de isopropanol / hielo seco y se
lío filiza. Se obtienen las sales, en especial de los iminoácidos, de preferencia, las
25 sales sódicas o potásicas. como sustancias sólidas en su mayor parte incoloras.

En forma alternativa, también es posible elaborar sales potásicas o bien sódicas con trimetilsilanolato de potasio o bien de sodio (E. D. Laganis, B. L. Chenard; Tetrahedron Letters 25, 5831 – 5834 (1984)). Se disuelve el trimetilsilanolato de potasio o bien de sodio bajo nitrógeno en un disolvente orgánico (diclorometano, tolueno, THF) y se agrega el éster, o bien el ácido, en una porción. Se agita la mezcla de reacción durante cuatro horas a temperatura ambiente y se filtra. Se lava la sustancia sólida en su mayor parte incolora con éter dietílico y se seca en vacío. Se obtienen las sales potásicas o bien sódicas como sustancias sólidas.

Los compuestos conforme a los Ejemplo 19 a 35 son sales sódicas, elaboradas conforme a las prescripciones de ejemplo, de los compuestos 1 a 17; los compuestos conforme a los Ejemplos 36 a 52 son sales potásicas elaboradas conforme a ello.

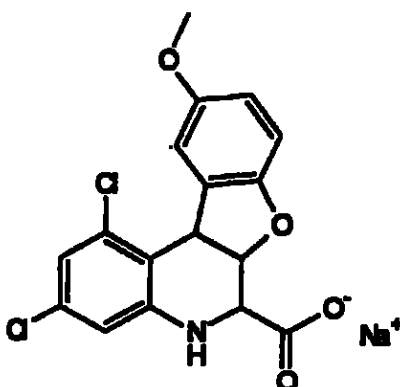
Ejemplo 19



1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxilato; sal sódica (19)

Se elaboró el compuesto 19 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 1.

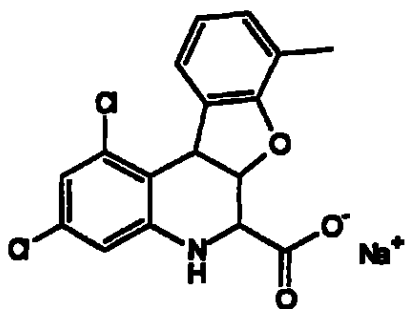
Ejemplo 20



1,3-dicloro- 10-metoxi- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxilato; sal sódica (20)

Se elaboró el compuesto 20 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 2.

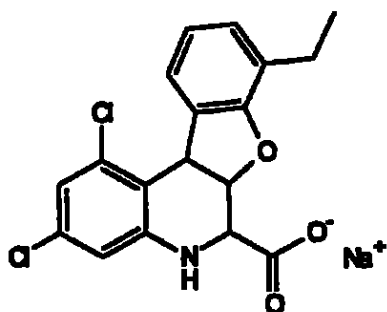
Ejemplo 21



1,3-dicloro- 8-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (21)

5 Se elaboró el compuesto 21 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 3.

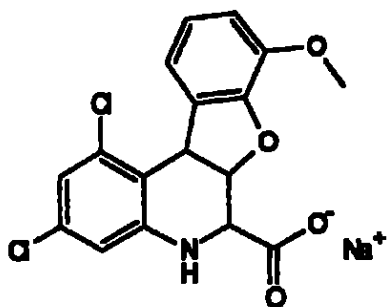
Ejemplo 22



1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (22)

10 Se elaboró el compuesto 22 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 4.

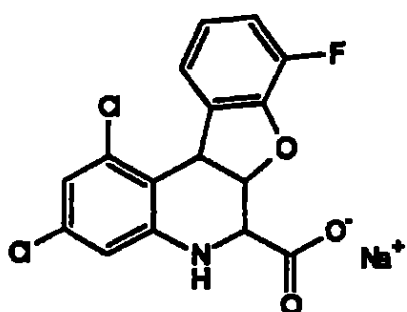
Ejemplo 23



15 1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (23)

Se elaboró el compuesto 23 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 5.

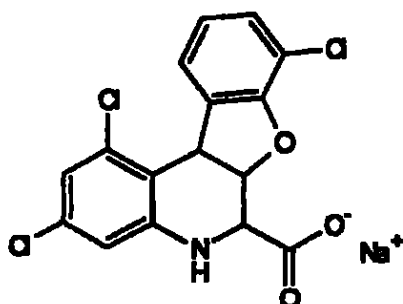
Ejemplo 24



1,3-dicloro- 8-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (24)

Se elaboró el compuesto 24 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 18 a partir del compuesto 6.

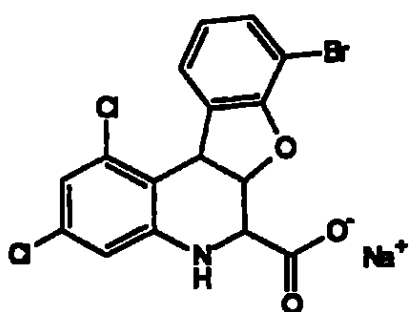
Ejemplo 25



1,3,8-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (25)

Se elaboró el compuesto 25 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 18 a partir del compuesto 7.

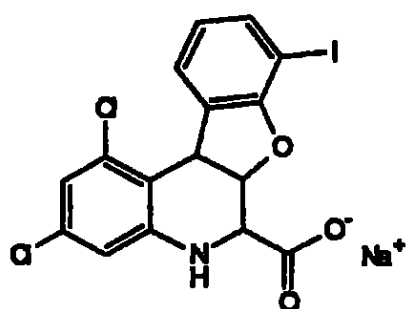
Ejemplo 26



8-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato (26)

Se elaboró el compuesto 26 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 18 a partir del compuesto 8.

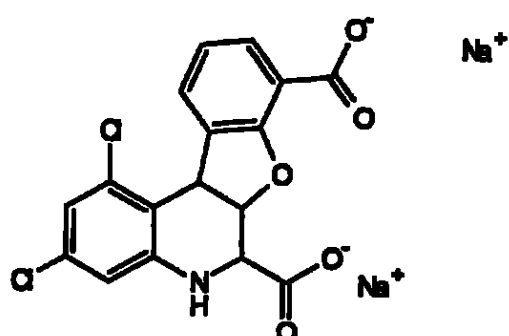
Ejemplo 27



8-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (27)

Se elaboró el compuesto 27 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 9.

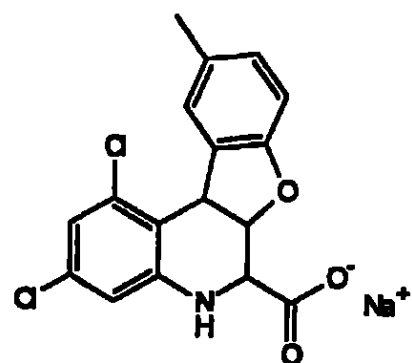
Ejemplo 28



1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,8-dicarboxilato; sal disódica (28)

Se elaboró el compuesto 28 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 10.

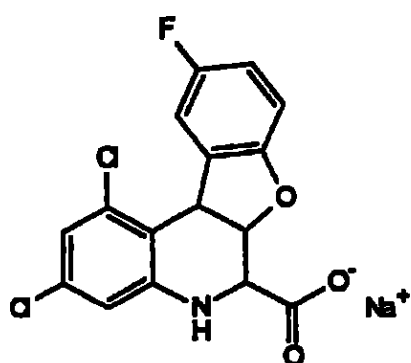
Ejemplo 29



1,3-dicloro- 10-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (29)

Se elaboró el compuesto 29 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 11.

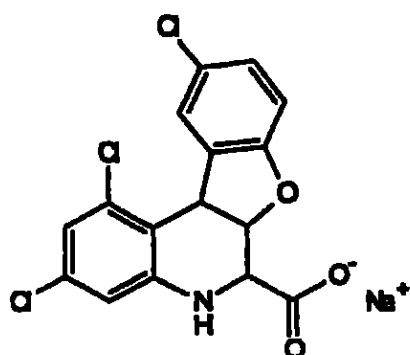
Ejempl 30



1,3-dicloro- 10-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (30)

Se elaboró el compuesto 30 conforme al procedimiento de acuerdo al
5 Ejemplo 18 a partir del compuesto 12.

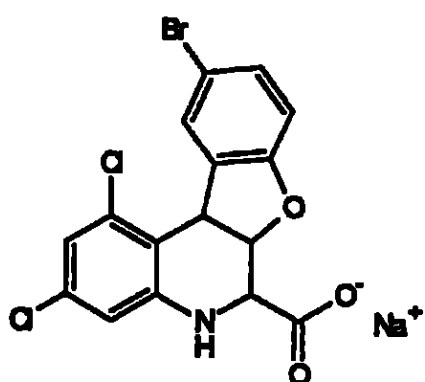
Ejemplo 31



1,3,10-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (31)

10 Se elaboró el compuesto 31 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 18 a partir del compuesto 13.

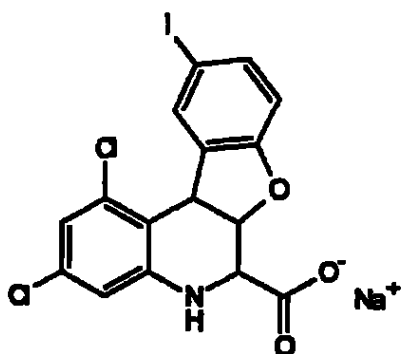
Ejemplo 32



15 10-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (32)

Se elaboró el compuesto 32 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 18 a partir del compuesto 14.

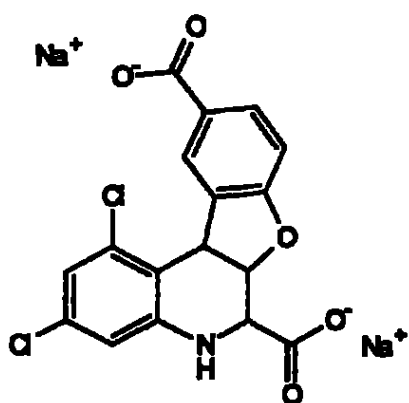
Ejemplo 33



10-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (33)

5 Se elaboró el compuesto 33 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 15.

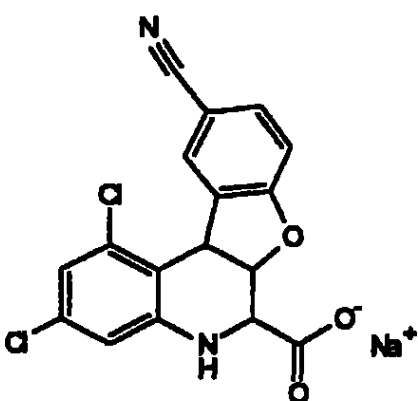
Ejemplo 34



1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,10-dicarboxilato; sal disódica (34)

10 Se elaboró el compuesto 34 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 16.

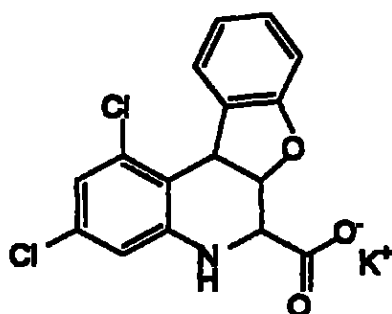
Ejemplo 35



15 1,3-dicloro- 10-ciano- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal sódica (35)

Se elaboró el compuesto 35 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 17.

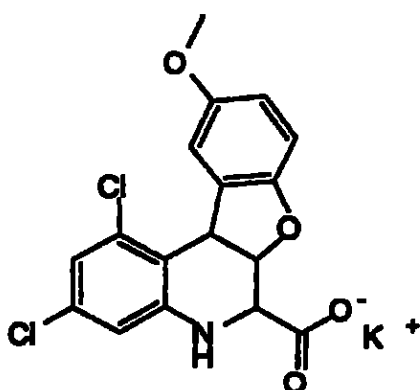
Ejemplo 36



1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxilato; sal potásica (36)

5 Se elaboró el compuesto 36 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 1.

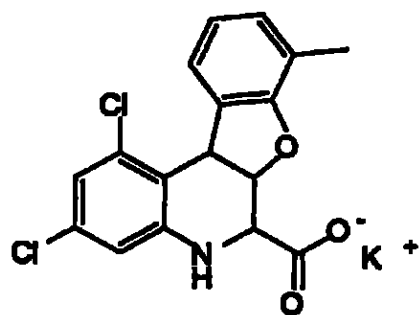
Ejemplo 37



1,3-dicloro- 10-metoxi- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxilato; sal potásica (37)

10 Se elaboró el compuesto 37 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 2.

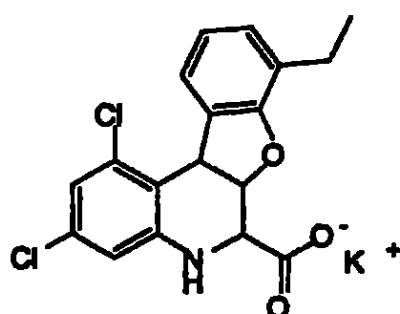
Ejemplo 38



15 1,3-dicloro- 8-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxilato; sal potásica (38)

Se elaboró el compuesto 38 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 3.

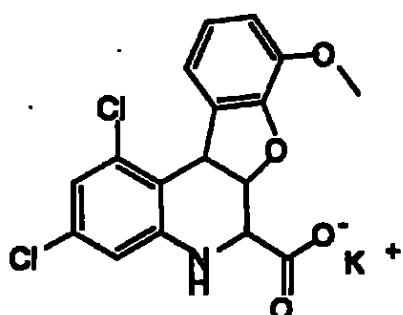
Ejemplo 39



1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (39)

5 Se elaboró el compuesto 39 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 4.

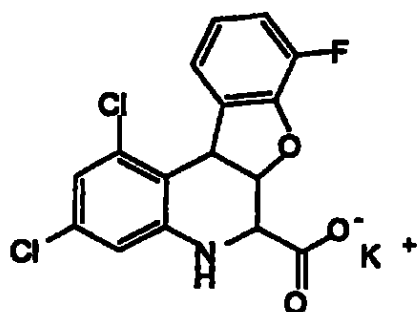
Ejemplo 40



1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (40)

10 Se elaboró el compuesto 40 conforme al procedimiento conforme al Ejemplo 18 a partir del compuesto 5.

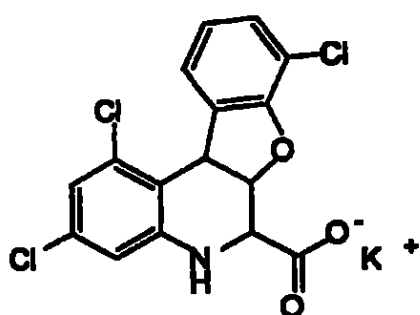
Ejemplo 41



15 1,3-dicloro- 8-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (41)

Se elaboró el compuesto 41 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 6.

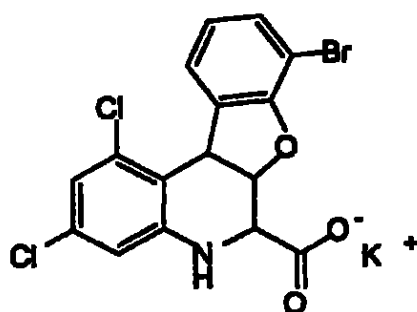
Ejemplo 42



1,3,8-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (42)

Se elaboró el compuesto 42 conforme al procedimiento de acuerdo al
5 Ejemplo 18 a partir del compuesto 7.

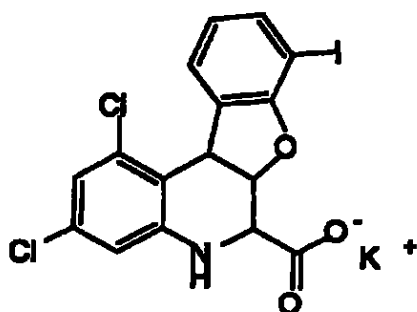
Ejemplo 43



8-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-
10 carboxilato; sal potásica (43)

Se elaboró el compuesto 43 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 18 a partir del compuesto 8.

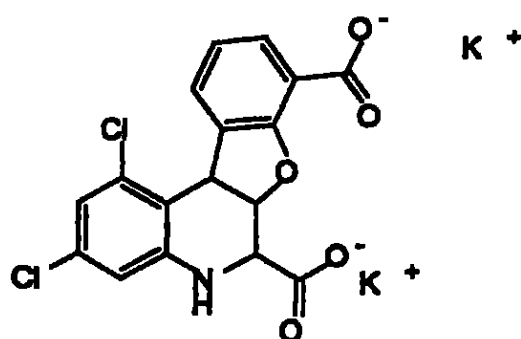
Ejemplo 44



8-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-
15 carboxilato; sal potásica (44)

Se elaboró el compuesto 44 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 18 a partir del compuesto 9.

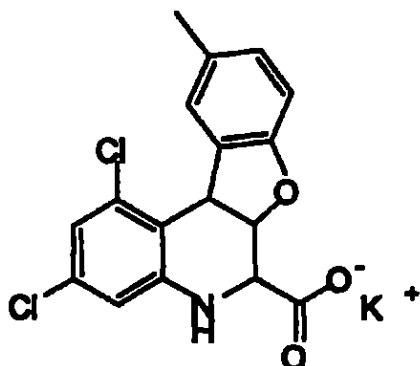
20 Ejemplo 45



1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,8-dicarboxilato; sal dipotásica (45)

Se elaboró el compuesto 45 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 10.

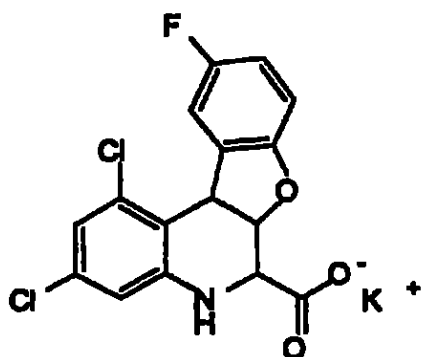
Ejemplo 46



1,3-dicloro- 10-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (46)

Se elaboró el compuesto 46 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 11.

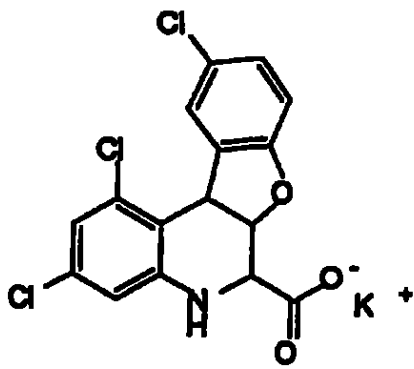
Ejemplo 47



1,3-dicloro- 10-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (47)

Se elaboró el compuesto 47 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 12.

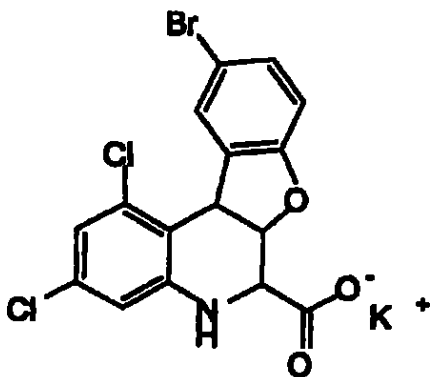
Ejempl 48



1,3,10-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (48)

Se elaboró el compuesto 31 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 13.

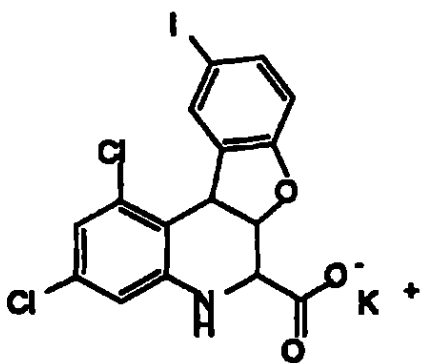
Ejemplo 49



10-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (49)

Se elaboró el compuesto 49 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 14.

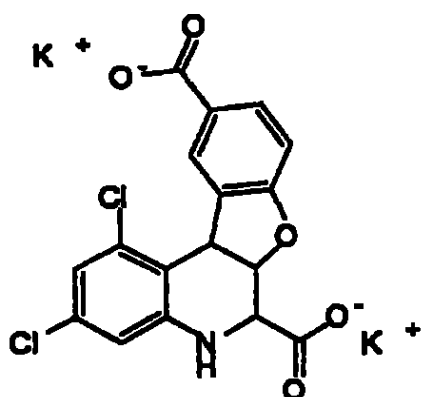
Ejemplo 50



10-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (50)

Se elaboró el compuesto 50 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 15.

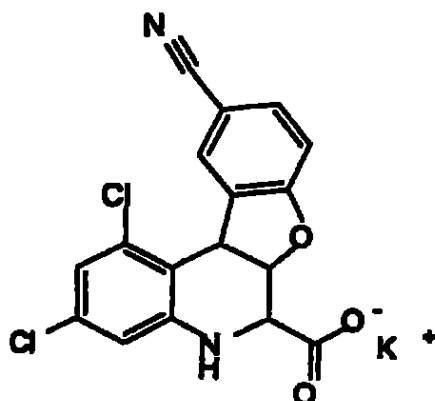
Ejempl 51



1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6, 10-dicarboxilato; sal dipotásica (51)

Se elaboró el compuesto 51 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 16.

Ejemplo 52



1,3-dicloro- 10-ciano- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxilato; sal potásica (52)

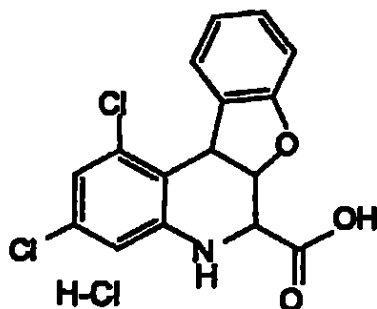
Se elaboró el compuesto 52 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 18 a partir del compuesto 17.

Ejemplo 53: Preparación general de las sales con aniones en el Ejemplo de la sal de clorhidrato de los compuesto conforme a uno de los Ejemplos 1 - 17

Se disuelve un equivalente del compuesto conforme a uno de los Ejemplos 1 a 17 en aproximadamente 10 ml de 2-butanona por cada gramo de sustancia. Luego se agrega la mitad de un equivalente molar de agua, seguido de 1,1 equivalentes molares de clorotrimetilsilano. Luego se agita durante la noche. Si al enfriar a alrededor de 4° C tampoco se formó clorhidrato, se absorbió la preparación de precipitación en un volumen doble de agua, se lavó con tres porciones pequeñas de éter, se alcalinizó la fase acuosa con un poco de lejía de sosa de aproximadamente un 30% y se extrajo tres veces con éter ("extracción ácido-base"). Se purificaron nuevamente estos últimos extractos y se condujeron a una nueva precipitación del clorhidrato.

Los compuestos conforme a los Ejemplos 54 a 70 son sales de clorhidrato de los compuestos 1 a 17, elaboradas conforme a esta prescripción de ejemplo.

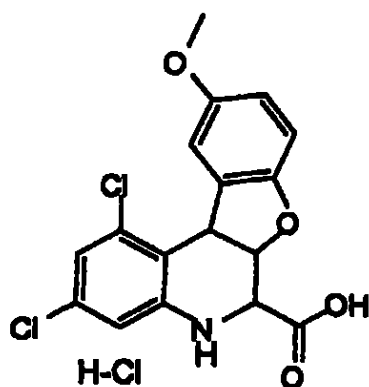
Ejemplo 54



- 5 Ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (54)

Se elaboró el compuesto 54 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 1.

Ejemplo 55

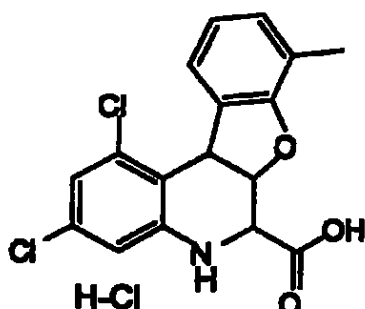


10

- Ácido 1,3-dicloro- 10-metoxi- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (55)

Se elaboró el compuesto 55 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 2.

- 15 Ejemplo 56

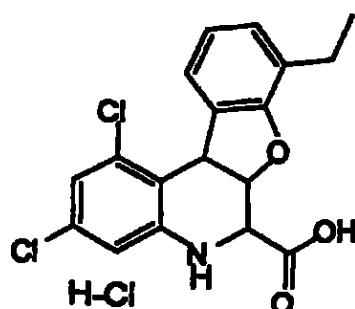


- Ácido 1,3-dicloro- 8-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (56)

Se elaboró el compuesto 56 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 3.

20

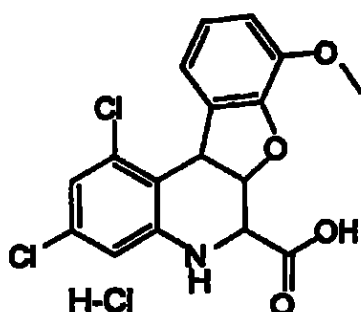
Ejemplo 57



Ácido 1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico; sal de clorhidrato (57)

Se elaboró el compuesto 57 conforme al procedimiento de acuerdo al
5 Ejemplo 53 a partir del compuesto 4.

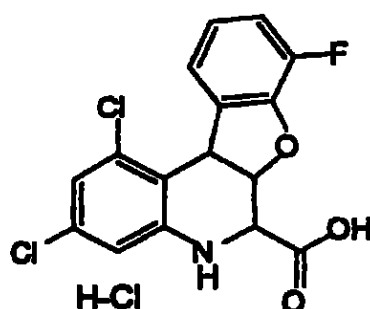
Ejemplo 58



Ácido 1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico; sal de clorhidrato (58)

10 Se elaboró el compuesto 58 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 53 a partir del compuesto 5.

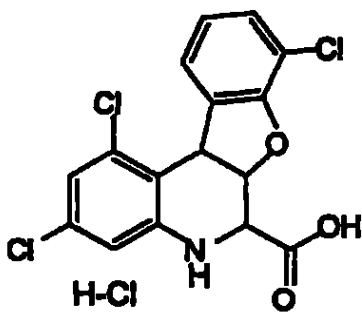
Ejemplo 59



15 Ácido 1,3-dicloro- 8-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico; sal de clorhidrato (59)

Se elaboró el compuesto 59 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 53 a partir del compuesto 6.

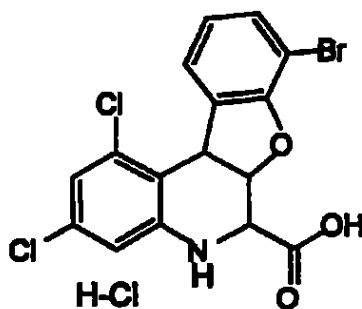
Ejemplo 60



Ácido 1,3,8-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (60)

5 Se elaboró el compuesto 60 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 7.

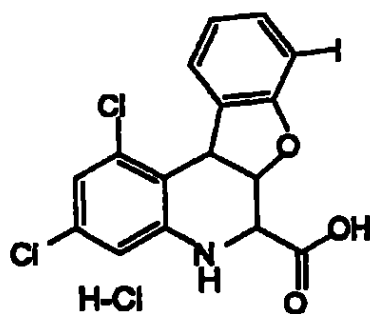
Ejemplo 61



Ácido 8-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (61)

10 Se elaboró el compuesto 61 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 8.

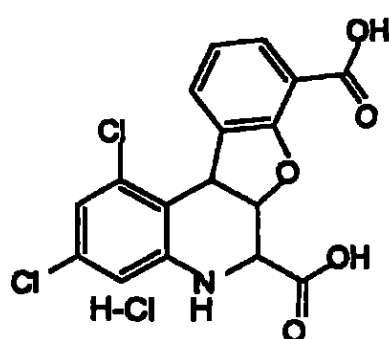
Ejemplo 62



15 Ácido 8-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (62)

Se elaboró el compuesto 62 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 9.

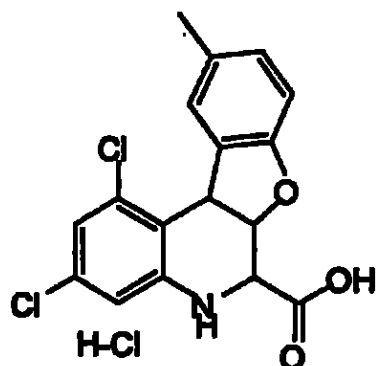
Ejemplo 63



Ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,8-
dicarboxílico; sal de clorhidrato (63)

Se elaboró el compuesto 63 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 53 a partir del compuesto 10.

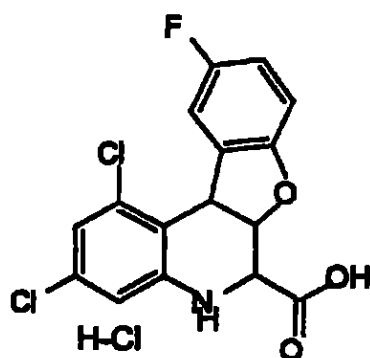
Ejemplo 64



Ácido 1,3-dicloro- 10-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-
6- carboxílico; sal de clorhidrato (64)

Se elaboró el compuesto 64 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 53 a partir del compuesto 11.

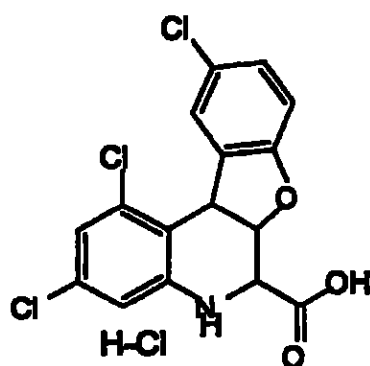
Ejemplo 65



Ácido 1,3-dicloro- 10-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c]
fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (65)

Se elaboró el compuesto 65 conforme al procedimiento de acuerdo al
Ejemplo 53 a partir del compuesto 12.

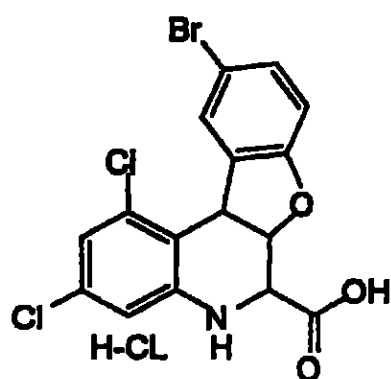
Ejemplo 66



Ácido 1,3,10-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico; sal de clorhidrato (66)

Se elaboró el compuesto 66 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 13.

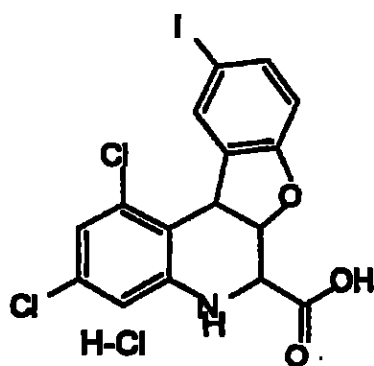
Ejemplo 67



Ácido 10-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (67)

Se elaboró el compuesto 67 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 14.

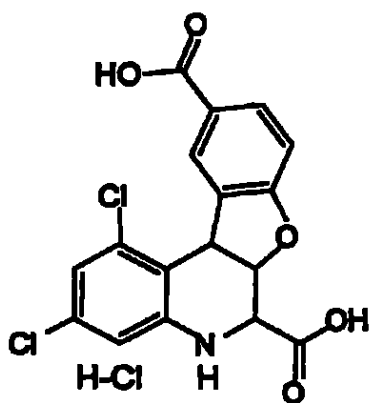
Ejemplo 68



Ácido 10-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (68)

Se elaboró el compuesto 68 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 15.

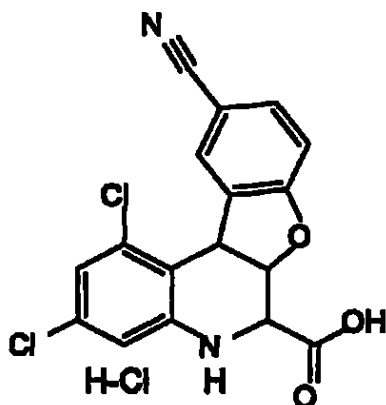
Ejemplo 69



Ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,10-dicarboxílico; sal de clorhidrato (69)

Se elaboró el compuesto 69 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 16.

Ejemplo 70



Ácido 1,3-dicloro- 10-ciano- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico; sal de clorhidrato (70)

Se elaboró el compuesto 70 conforme al procedimiento de acuerdo al Ejemplo 53 a partir del compuesto 17.

Ejemplo 71

Unión al receptor (sitio de unión para glicina del canal del receptor NMDA)

Se realizaron los estudios para determinar la afinidad de los compuestos conforme a la invención de la fórmula I al sitio de unión para glicina del canal del receptor NMDA en homogenados de membrana cerebral (homogenado de área de corteza e hipocampo del cerebro de ratas macho Wistar) [B. M. Baron, B. W. Siegel, B. L. Harrison, R. S. Gross, C. Hawes y P. Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, página 62, 1996].

Para tal efecto, se prepararon libremente corteza e hipocampo de cerebros de ratas recientemente extraídos y se homogenizaron en tampón TRIS acetato 5 mmol/l, sacarosa 0,32 mol/l pH 7,4 (10 ml/g de peso fresco) con un homogenizador Potter (empresa Braun / Melsungen 10 carreras del pistón a 550 rpm) bajo refrigeración con hielo y a continuación, se centrifugó durante 10 minutos a 1 000 $\times$ g a 4° C. Se recogió el primer sobrenadante y se homogenizó una vez

más el sedimento con tampón TRIS acetato 5 mmol/l, sacarosa 0,32 mol/l pH 7,4 (peso fresco original 5 ml/g) con el homogenizador Potter (10 carreras del pistón a 500 rpm) bajo refrigeración con hielo y se centrifugó por 10 minutos a 1.000 g y 4° C. Se fusionó el sobrante resultante con el sobrante de la primera centrifugación y se centrifugó a 17.000 g por 20 minutos a 4° C. Después de esta centrifugación, se desechó el sobrante y se absorbió el sedimento de membrana con tampón TRIS acetato 5 mmol/l pH 8,0 (peso fresco original 20 ml/g) y se homogenizó con 10 carreras del pistón a 500 rpm. A continuación, se incubó el homogenado de membrana por 1 hora a 4° C, se centrifugó durante 30 minutos a 50.000 g y 4° C. Se desechó el sobrante y se cerró el tubito de centrifugado con el sedimento de membrana con Parafilm y se congeló por 24 horas a -20° C. Al día siguiente, se deshelo el sedimento de membrana y se absorbió con tampón de TRIS acetato helado 5 mmol/l, saponina 0,1% (peso/peso) pH 7,0 (peso fresco original 10 ml/g) y se homogenizó con 10 carreras del pistón a 500 rpm y acto seguido, se centrifugó por 20 minutos a 50.000 g y 4° C. Se desechó el sobrante resultante y se absorbió el sedimento en un pequeño volumen con tampón TRIS acetato 5 mmol/l pH 7,0 (alrededor de 2 ml/g de peso fresco original) y se homogenizó una vez más con 10 carreras del pistón a 500 rpm. Después de determinar el contenido de proteína, se ajustó el homogenado de membrana con tampón TRIS acetato 5 mmol/l pH 7,0 a una concentración de proteína de 10 mg de proteína/ml y se congeló en alícuotas hasta el ensayo.

Para la prueba de unión al receptor, se deshelaron alícuotas, se diluyeron 1:10 con tampón Tris acetato 5 mmol/l pH 7,0, se homogenizaron con 10 carreras del pistón a 500 rpm con el homogenizador Potter (10 carreras del pistón a 500 rpm) bajo refrigeración con hielo y se centrifugaron por 60 minutos a 55.000 g a 4° C. Se decantó el sobrante y se ajustó el sedimento de membrana con tampón TRIS acetato helado 50 mmol/l pH 7,0 a una concentración de proteína de 1 mg/ml y se homogenizó de nuevo con 10 carreras del pistón a 500 rpm y se mantuvo en suspensión en un baño de hielo mientras se agitaba en un agitador magnético. De este homogenado de membrana se emplearon respectivamente 100 µl por cada 1 ml de preparación en la prueba de unión al receptor (0,1 mg de proteína/ml en la preparación final).

En la prueba de unión, se utilizó como tampón tampón TRIS acetato 50 mmol/l pH 7,0 como también ligando radioactivo 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (B. M. Baron y colaboradores 1996). Se determinó la parte de unión inespecífica en presencia de 1 mmol/l de glicina.

En otras preparaciones, se agregaron los compuestos conforme a la invención en series de concentraciones y se determinó el desplazamiento del ligando radioactivo de su unión específica al sitio unión para glicina del canal del

receptor NMDA. Se incubaron las preparaciones triples respectivas durante 120 minutos a 4° C y a continuación, se cosecharon mediante filtración a través de filtros ("filter mats") de fibra de vidrio (GF/B) a fin de determinar el ligando radioactivo unido al homogenado de membrana. Se midió la radioactividad retenida por los filtros de fibra de vidrio mediante la adición de escintilador en un β -contador.

Se calculó la afinidad de los compuestos conforme a la invención para el sitio de unión para glicina del canal del receptor NMDA como IC_{50} (concentración con desplazamiento de un 50% del ligando radioactivo de su unión específica) conforme a la ley de acción de las masas mediante regresión no lineal. Dicha afinidad está indicada en la Tabla 1 después de la reducción (conforme a la relación de Cheng-Prussoff) como valor K_i (valor medio de 3 ensayos independientes) o como parte porcentual del ligando radioactivo unido previamente (véase más arriba), que en una concentración de 10 $\mu\text{mol/l}$ de la sustancia conforme a la invención que se ha de someter a prueba se desplaza de su unión específica.

Tabla 1

Ejemplo	Sitio de unión para glicina del canal del receptor NMDA	
	K_i ($\mu\text{mol/l}$)	Desplazamiento (% , 10 $\mu\text{mol/l}$)
1	0,053	100

Ejemplo 72

Prueba de la formalina, rata

Se realizaron los estudios para determinar el efecto antinociceptivo de los compuestos de la fórmula I conforme a la invención en la prueba de la formalina en ratas macho (Sprague-Dawley, 150 – 170 g). En la prueba de la formalina, se diferencian la primera fase (prematura) (0 – 15 minutos después de la inyección de formalina) y la segunda fase (tardía) (15 – 60 minutos después de la inyección de formalina) (D. Dubuisson, S. G. Dennis, Pain 4, 161 – 174 (1977)). La fase prematura representa como reacción directa a la inyección de formalina un modelo para el dolor agudo en tanto que se considera la fase tardía como un modelo para el dolor persistente (crónico) (T. J. Coderre, J. Katz, A. L. Vaccarino, R. Melzack, Pain, Vol. 52, página 259, 1993).

Se estudiaron los compuestos conforme a la invención en la segunda fase de la prueba de la formalina con el objeto de obtener información sobre los efectos de la sustancia en el dolor crónico / inflamatorio.

Mediante una única inyección de formalina subcutánea (50 µl, al 5%) en el costado dorsal de la pata trasera derecha, se indujo en animales de ensayo en libre movimiento una reacción nociceptiva que se representa en los siguientes parámetros de conducta: el animal levanta y sostiene la pata afectada (puntaje 1), se sacude o bien se contrae (puntaje 2), se lame y muerde (puntaje 3). Se registraron en forma continua los comportamientos diferentes causados por la inyección de formalina mediante la observación de los animales en la fase tardía de la prueba de la formalina y se ponderaron en forma diferenciada en una evaluación. El comportamiento normal, en el cual el animal carga las cuatro patas de manera uniforme, fue calificado con un puntaje 0. En forma independiente del tipo de aplicación de los compuestos conforme a la invención, se eligió el momento de aplicación antes de la inyección de formalina (intraperitoneal: 15 minutos, intravenosa: 5 minutos). Después de la inyección de sustancias que tienen un efecto antinociceptivo en la prueba de formalina, los comportamientos descritos (puntajes 1 – 3) de los animales se ven reducidos, eventualmente casi neutralizados. Se realizó la comparación con animales control que habían recibido vehículo (disolvente) antes de la aplicación de formalina. Se calculó el comportamiento nociceptivo como el denominado Índice de dolor (Pain Rate, PR). Los diferentes parámetros de conducta recibieron una ponderación diferente (Factor 0, 1, 2, 3). Se realizó el cálculo en intervalos parciales de 3 minutos conforme a la siguiente fórmula:

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

donde T₀, T₁, T₂ y T₃ corresponden respectivamente al tiempo en segundos en el cual el animal mostró el comportamiento 0, 1, 2 ó 3. Los grupos con sustancia y vehículo abarcan respectivamente n = 10 animales. Sobre la base de los cálculos del PR, se determinó en porcentaje el efecto de la sustancia como cambio frente a los controles. Los cálculos de ED₅₀ se realizaron mediante análisis de regresión.

Todos los compuestos conforme a la invención estudiados mostraron una inhibición medianamente fuerte a fuerte de la nocicepción inducida por la formalina.

Los resultados de los estudios escogidos en las ratas en la prueba de la formalina están resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 2:

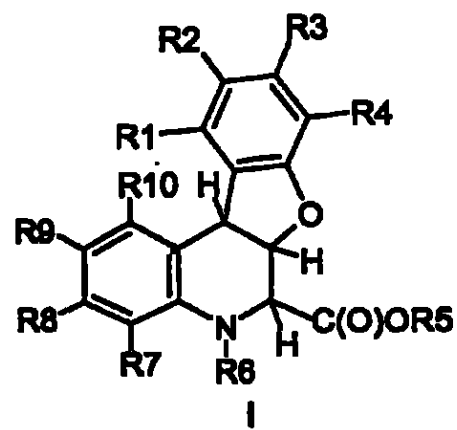
Compuesto	Tipo de aplicación	ED ₅₀
1	i.v.	7,27 mg/kg

Ejemplo 73: Forma de aplicación parenteral.

Se disuelven 38,5 g del compuesto 1 en 1 l de agua para propósitos de inyección a temperatura ambiente y a continuación, se ajustan mediante la adición de glucosa anhidra para propósitos de inyección a condiciones isotónicas.

Reivindicaciones de patente

1. Derivados del ácido del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos de la siguiente fórmula general I



5

en la forma preparada o en la forma de sus ácidos o sus bases o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; especialmente en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla;

10

donde

15

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈ o alquinilo C₂-C₁₈, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₈, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por N, S u O; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

20

25

OR¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, C(O)NR¹¹R^{11'}, NR¹¹R^{11'} S(O₂)R¹¹ o SR¹¹, donde R¹¹ y R^{11'} están seleccionados en forma independiente entre sí de

30

H; alquilo C_1-C_{18} , alquenilo C_2-C_{18} o alquinilo C_2-C_{18} , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_3-C_8 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por N, S u O; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; anilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

R^5 está seleccionado de

H; alquilo C_1-C_{18} , alquenilo C_2-C_{18} o alquinilo C_2-C_{18} , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_3-C_8 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por N, S u O; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; anilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

R^6 está seleccionado de

R^{12} o ZR^{12} con Z = alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, con R^{12} seleccionado de

H; alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} o alquinilo C_2-C_{12} , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_3-C_8 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; anilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

$C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(S)R^{13}$, $C(S)OR^{13}$ o bien $S(O_2)R^{13}$ con R^{13} seleccionado de

H; alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_3-C_8 , saturado o no saturado, sustituido en forma

simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, en especial fenetilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-naftilo o 2 naftilo 2-, 3- o 4-piridilo; tiazolilo;

SR¹⁴ con R¹⁴ seleccionado de arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(O)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷, C(S)NR¹⁵R¹⁶ o C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷, donde R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están seleccionados en forma independiente entre sí de

H; alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈ o alquinilo C₂-C₁₈, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₆, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados en forma independiente entre sí de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo C₂-C₁₀, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR¹⁸, OC(O)R¹⁸, OC(S)R¹⁸, C(O)R¹⁸, C(O)OR¹⁸, C(S)R¹⁸, C(S)OR¹⁸, SR¹⁸, S(O)R¹⁸ o bien S(O₂)R¹⁸, donde R¹⁸ está seleccionado de

H; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo C₂-C₁₀, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₆, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido

en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

$NR^{19}R^{20}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $C(NR^{19})NR^{20}R^{21}$, $NR^{19}C(S)R^{20}$, $C(S)NR^{19}R^{20}$ o $C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$ o $S(O_2)NR^{19}R^{20}$, donde R^{19} , R^{20} y R^{21} están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, O; alquilo C_1-C_{18} , alquenilo C_2-C_{18} o alquinilo C_2-C_{18} , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_3-C_8 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; alquilarilo o alquilheteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

o

R^{19} y R^{20} o R^{20} y R^{21} forman juntos un cicloalquilo C_3-C_8 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple, o bien un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; o

R^7 y R^8 , R^8 y R^9 o R^8 y R^{10} forman conjuntamente $=CR^{22}-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^{22}=CH-CH=$,

con R^{22} seleccionado de

H, F, Cl, Br, I, OH o alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido.

2. Derivados del ácido del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque R^6 está seleccionado de

H; alquilo C_1-C_{10} , no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; fenilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; de preferencia, H, CH_3 o C_2H_5 , en especial H.

3. Derivados del ácido del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque R^5 está seleccionado de

H; alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo, o fenetilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, de preferencia, H, CH₃ o C₂H₅, en especial H.

5

4. Derivados del ácido del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados en forma independiente entre sí de

10

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR¹⁸, C(O)R¹⁸, C(O)OR¹⁸ o SR¹⁸, donde R¹⁸ está seleccionado de

15

H; alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido,

de preferencia R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados en forma independiente entre sí de

20

H, F, Cl, Br, I, CN; alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR¹⁸ o SR¹⁸, con R¹⁸ seleccionado de

H, alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido,

25

en especial R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están seleccionados en forma independiente entre sí de

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

30

5. Derivados del ácido del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque

R⁷, R⁸ y R¹⁰ significan H como también R⁹ significa Cl o R⁷ y R⁹ significan H como también R⁸ y R¹⁰ significan Cl,

35

de preferencia, R⁷ y R⁹ significan H como también R⁸ y R¹⁰ significan Cl.

6. Derivados del ácido del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque

$$R^5 = H,$$

$$R^6 = H,$$

$$R^7 = H,$$

$$R^8 = Cl,$$

$$R^9 = H \text{ y}$$

$$R^{10} = Cl.$$

7. Derivados del ácido del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahydro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque R^1 , R^2 , R^3 o R^4 están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR^{11} , $OC(O)R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NR^{11}R^{11'}$, $NR^{11}R^{11'}$, $S(O_2)R^{11}$ o SR^{11} , donde R^{11} y $R^{11'}$ están seleccionados en forma independiente entre sí de

H; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

de preferencia

H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 ; alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR^{11} , $C(O)OR^{11}$ o SR^{11} , donde R^{11} está seleccionado de

H; alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

en especial

H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 ; alquilo C_1-C_4 , ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; SH; OR^{11} o $C(O)OR^{11}$, donde R^{11} está seleccionado de

H; alquilo C_1-C_4 , ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

o con especial preferencia,

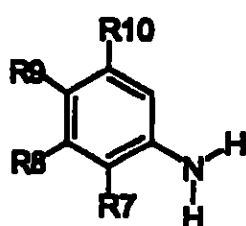
H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, CH₃, C₂H₅, n-propilo, i-propilo, i-butilo, butilo sec., n-butilo, t-butilo, CF₃, CHF₂, SH, OH, OCH₃, OC₂H₅, C(O)OH C(O)OCH₃ o C(O)OC₂H₅.

- 5 8. Derivados del ácido del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque se trata de los siguientes compuestos o bien sus sales:
- 10 - ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 10-metoxi- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 8-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- 15 - ácido 1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 8-etil- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- 20 - ácido 1,3-dicloro- 8-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3,8-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 8-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico,
- 25 - ácido 8-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6-carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,8 -carboxílico,
- ácido 1,3-dicloro- 10-metil- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- 30 - ácido 1,3-dicloro- 10-fluoro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 1,3,10-tricloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- 35 - ácido 10-bromo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- ácido 10-yodo- 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,

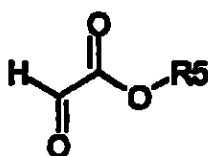
- ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6,10- dicarboxílico o
- ácido 1,3-dicloro- 10-ciano- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico,
- de preferencia, ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,11b- tetrahidro – 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico.

9. Derivados del ácido del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque dichos derivados se encuentran en la forma de sus sales alcalinas, de preferencia, de las sales potásicas o sódicas, o en la forma de las sales de ácidos inorgánicos, de preferencia, del clorhidrato.

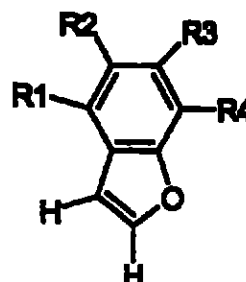
10. Procedimiento para elaborar derivados del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a la reivindicación 1 con $R^6 = H$, caracterizado porque se transforman anilinas conforme a la fórmula II, en las que R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen en forma independiente entre sí respectivamente uno de los significados indicados en la reivindicación 1 o están provistos de un grupo de protección,



II



III



IV

con éster del ácido glioxálico o ácido glioxálico conforme a la fórmula III y un benzofurano conforme a IV, en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen en forma independiente entre sí respectivamente uno de los significados indicados en la reivindicación 1 o están provistos de un grupo de protección, en presencia de ácido trifluoroacético entre 0° C y 100° C.

11. Procedimiento conforme a la reivindicación 10, caracterizado porque la duración de la reacción es de 0,25 – 12 horas, de preferencia, de máximo 2 h, se realiza la reacción preferentemente a una temperatura de entre 20 y 40° C, de preferencia, a temperatura ambiente, y/o la reacción es una reacción "one-pot".

12. Procedimiento para elaborar derivados del ácido 5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos conforme a la reivindicación 1 con $R^6 \neq H$, caracterizado porque una vez terminada la reacción conforme a la reivindicación 10, se transforma el producto de reacción con $R^6 = H$ en una reacción consecutiva en forma conocida, de modo que se sustituye el hidrógeno para R^6 conforme a los demás significados de R^6 en la reivindicación 1.
13. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque en un producto de partida empleado en el procedimiento por lo menos uno de los restos $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$ o R^{10} está provisto de un grupo de protección, de preferencia, se reemplazó por lo menos un grupo OH por un grupo $OSi(Ph)_2$ terc.-butilo, al menos un grupo SH por un grupo S-p-metoxibencilo y/o por lo menos un grupo NH_2 por un grupo NO_2 y antes de la purificación del producto final, se degrada al menos un – de preferencia, todos los, grupo(s) $OSi(Ph)_2$ terc.-butilo, con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano y/o por lo menos un – de preferencia, todos los – grupo(s) p-metoxibencilo con una metalamida, de preferencia, amida de sodio, y/o se reduce al menos un – de preferencia, todos los – grupo(s) NO_2 en NH_2 .
14. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque antes de purificar el producto final, se saponifica un producto del procedimiento con por lo menos un grupo $C(O)OCH_3$ - y/o $C(S)OCH_3$ o un producto del procedimiento con $R^5 =$ alquilo C_{1-4} , en especial un producto del procedimiento con $R^5 = CH_3$ o C_2H_5 , con una solución de KOH o bien una solución de NaOH en metanol o etanol a $0^\circ C - 100^\circ C$, de preferencia, $40^\circ C - 60^\circ C$.
15. Medicamento que contiene como sustancia activa por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9 en la forma preparada o en la forma del ácido o de la base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o

diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; como también si se da el caso, que contiene sustancias accesorias y/o auxiliares apropiadas y/o, si se da el caso, otras sustancias activas.

5 16. Uso de por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-
aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a una de las
reivindicaciones 1 a 9 en la forma preparada o en la forma del ácido o de la
base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente
compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en
10 especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes
o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus
racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o
diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en
especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de
15 mezcla; para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del
dolor, en especial del dolor neuropático y/o crónico y/o para el tratamiento
de la migraña..

17. Uso de por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-
20 aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a una de las
reivindicaciones 1 a 9 en la forma preparada o en la forma del ácido o de la
base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente
compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en
especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes
25 o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus
racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o
diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en
especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de
mezcla; para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la
30 incontinencia urinaria, el prurito, el tinnitus aurium y/o la diarrea.

18. Uso de por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-
aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a una de las
reivindicaciones 1 a 9 en la forma preparada o en la forma del ácido o de la
base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente
compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en
35 especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes
o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus
racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o
diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en

especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; para la elaboración de un medicamento para el tratamiento / la profilaxis de /en casos de epilepsia, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, glaucoma, ototoxicidad, síntomas de abstinencia en casos de abuso de alcohol y/o drogas, apoplejía, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, edema cerebral, hipoxia, anoxia y/o para la ansiolisis y/o anestesia.

19. Uso de por lo menos un derivado del ácido 5,6,6a,11b- tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo [c] fluoreno-6- carboxílico sustituido conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9 en la forma preparada o en la forma del ácido o de la base o en la forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente compatibles, o en la forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; en especial en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases o con aniones o ácidos; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; para la elaboración de un medicamento para el tratamiento / la profilaxis de /en casos de esquizofrenia, Morbus Alzheimer, psicosis condicionadas por un elevado nivel de aminoácido, demencia por SIDA, encefalomielitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de alcohol y/o drogas, gastritis, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos y/o enfermedades mentales.

62 65 68

WO 03/014124 A1

**TÍTULO: DERIVADOS DEL ÁCIDO 5,6,6a,11b-TETRAHIDRO- 7-OXA-5-AZA-
BENZO [C] FLUORENO-6-CARBOXÍLICO SUSTITUIDOS COMO
5 ANTAGONISTAS DE NMDA**

RESUMEN: La presente invención está relacionada con derivados del ácido
5,6,6a, 11b-tetrahidro- 7-oxa-5-aza- benzo[c] fluoreno-6- carboxílico sustituidos
como también con un procedimiento para su elaboración, medicamentos que
10 contienen estos compuestos y su uso para elaborar medicamentos para
determinadas indicaciones, en especial para el tratamiento del dolor.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

40
66

PCT INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3077-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/08886	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05.08.2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03.08.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D491/04		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al.		
1. Dieser Internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter. 3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: - I ☒ Grundlage des Bescheids - II ☐ Priorität - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 27.02.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 12.05.2003	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Bevollmächtigter Beauftragter Herz, C Tel. +49 89 2369-8275 	

71
67

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)):

Beschreibung, Seiten

1-69 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-19 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/08886

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-19
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-19
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-19
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

1. Aufgrund der unveränderlichen Anwesenheit eines an Tetrahydrochinolin ankondensierten Benzofuranringes werden die beanspruchten Verbindungen gegenüber dem durch die im Recherchenbericht angeführten Dokumente ausgewiesenen Stand der Technik als neu erachtet.
2. Im Hinblick auf die beträchtliche strukturelle Andersartigkeit der beanspruchten Verbindungen gegenüber denen des nächstkommenden Standes der Technik (bi- versus tetracyclisches System) sind die gefundenen pharmakologischen Eigenschaften als überraschend und für den Fachmann gegenüber diesem Stand der Technik nicht naheliegend anzusehen, mithin wird deren Bereitstellung als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend angesehen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

23
70

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3077-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/08886	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/08/2002
(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/08/2001	
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH	

SB: B

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

SUBSTITUIERTE 5, 6, 6A, 11B-TETRAHYDRO-7-OXA-5-AZA-BENZO'C!FLUOREN-6-CARBONSÄUREDERIVATE ALS NMDA-ANTAGONISTEN

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D491/04 A61K31/445 A61K31/34 A61P25/04 A61P25/06 A61P25/00 //(C07D491/04,221:00,307:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfzettel (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfzettel gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 58875 A (GRÖNENTHAL GMBH) 16. August 2001 (2001-08-16) Ansprüche 1-25	1-19
A	R. W. CARLING ET AL.: "2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and Stereochemical Requirements for Antagonism of the Glycine Site on the NMDA Receptor" J. MED. CHEM., Bd. 35, Nr. 11, 1992, Seiten 1942-1953, XP001002472 Tabellen I-VI	1-19
A	WO 99 64411 A (GLAXO WELLCOME SPA) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Ansprüche 1-20	1-19
-/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 19. November 2002		Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts 26/11/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Herz, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 34111 A (TREGA BIOSCIENCES, INC.) 6. August 1998 (1998-08-06) Ansprüche 1-15	1-19
A	E. BORRIONE ET AL.: "Synthesis and Cycloaddition Reactions of Ethyl Glyoxylate Imines. Synthesis of Substituted Furo[3,2-c]quinolines and 7H-Indeno[2,1-c]quinolines" J. HETEROCYCL. CHEM., Bd. 25, 1988, Seiten 1831-1835, XP000670083 Tabellen I-V	1-19
A	EP 0 386 839 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 12. September 1990 (1990-09-12) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9	1-19
A	WO 98 42673 A (GLAXO WELLCOME S.P.A.) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-11	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08886

23

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0158875	A	16-08-2001	DE 10005302 A1	17-01-2002
			AU 2679401 A	20-08-2001
			WO 0158875 A2	16-08-2001
			EP 1254118 A2	06-11-2002
WO 9964411	A	16-12-1999	AU 4509299 A	30-12-1999
			BG 105123 A	30-11-2001
			BR 9911145 A	06-03-2001
			CA 2334727 A1	16-12-1999
			CN 1311785 T	05-09-2001
			EE 200000733 A	17-06-2002
			WO 9964411 A1	16-12-1999
			EP 1086093 A1	28-03-2001
			HR 20000845 A1	31-10-2001
			HU 0102767 A2	28-12-2001
			JP 2002517492 T	18-06-2002
			NO 20006227 A	08-02-2001
			PL 344694 A1	19-11-2001
			TR 200003652 T2	20-04-2001
			US 6362199 B1	26-03-2002
			US 2002052391 A1	02-05-2002
			ZA 200007225 A	06-03-2002
WO 9834111	A	06-08-1998	US 5925527 A	20-07-1999
			AU 5592898 A	25-08-1998
			EP 0983507 A1	08-03-2000
			NZ 337046 A	28-01-2000
			WO 9834111 A1	06-08-1998
EP 386839	A	12-09-1990	AT 147732 T	15-02-1997
			AU 5114490 A	13-09-1990
			CA 2011686 A1	08-09-1990
			DE 69029668 D1	27-02-1997
			DE 69029668 T2	07-08-1997
			EP 0386839 A2	12-09-1990
			JP 3034969 A	14-02-1991
			NO 901082 A	10-09-1990
			PT 93362 A	07-11-1990
			US 5231102 A	27-07-1993
			ZA 9001706 A	27-02-1991
WO 9842673	A	01-10-1998	AU 731394 B2	29-03-2001
			AU 7209498 A	20-10-1998
			BR 9808424 A	23-05-2000
			CN 1257482 T	21-06-2000
			WO 9842673 A1	01-10-1998
			EP 0971896 A1	19-01-2000
			HU 0001661 A2	28-09-2000
			JP 2001518901 T	16-10-2001
			NO 994679 A	24-11-1999
			NZ 337793 A	23-02-2001
			PL 335865 A1	22-05-2000
			TR 9902315 T2	22-05-2000

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

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

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:

Fecha:
Radicación: 04000225 00000000 Folios: 77
Fecha (MS): 2004-02-03 16:33:57
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE PCTI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2329 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/014124 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 491/04,
A61K 31/445, 31/34, A61P 25/04, 25/06, 25/00 // (C07D
491/04, 221/00, 307/00)

Scherberger Strasse 5, 52146 Würselen (DE). MAUL,
Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen
(DE). JAGUSCH, Uta-Peter [DE/DE]; Bismarckstrasse
151, 52066 Aachen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08886

(81) Bestimmungsgestanten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. August 2002 (05.08.2002)

(23) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 37 487.9 3. August 2001 (03.08.2001) DE

(84) Bestimmungsgestanten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CR, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsgestanten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und
(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERLACH, Matthias
[DE/DE]; Pfingstau 1, 63636 Brachtal (DE). PRZE-
WOSNY, Michael [DE/DE]; Suermundplatz 3, 52062
Aachen (DE). ENGLBERGER, Werner, Günter
[DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE). REISS-
MÜLLER, Elke [DE/DE]; Aststrasse 36, 33617
Bielefeld (DE). BLOMS-FUNKE, Petra [DE/DE];

Veröffentlicht:
— mit internationalem Forschungsbericht

Zur Erklärung der Zweifelschreibweisen und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



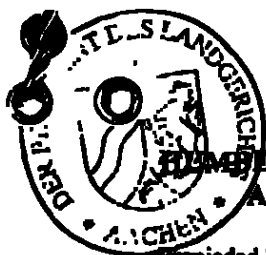
WO 03/014124 A1

(54) Title: SUBSTITUTED 5,6,6a,11b-TETRAHYDRO-7-OXA-5-AZA-BENZO[C]FLUORENE-6-CARBOXYLIC ACID
DERIVATIVES SERVING AS NMDA ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 5,6,6a,11b-TETRAHYDRO-7-OXA-5-AZA-BENZO[C]FLUOREN-6-CARBONSÄURE-
DERIVATE ALS NMDA-ANTAGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to substituted 5,6,6a,11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluorene-6-carboxylic acid deriva-
tives, to methods for the production thereof, medicaments containing these compounds, and to their use for producing medicaments
for certain indications, particularly for treating pain.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 5,6,6a,11b-Tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluoren-6-
carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und deren Verwendung
zur Herstellung von Arzneimitteln für bestimmte Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Schmerz.



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

**NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY
APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE
IS REQUIRED.**

BOGOTA - COLOMBIA

008

Para patentes, marcas, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, marcas y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios.

For patents, designs, trademarks, designs, commercial names. Licenses health registrations.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lead to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that may be presented before administrative or judicial officers of any class giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitution.

Given and signed this 28th August 2002

in Aachen

Grünenthal GmbH

Signature

Dr. Raques
(Managing Director)

Dr. Hofffeldt
(Head of Patent Deptm.)

ARTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 28 de Agosto de 2002
compareció(eron) personalmente

Dr. Puques, Dr. Hellfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Grunenthal GmbH

Certifico:

a) Que

Grunenthal GmbH

es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía
es

Eieqlerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad/compañía.

d) Que Dr. Puques, Dr. Hellfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto:

Ciudad hoy de
de .

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this 28th day of August, before me, a Notary
Public of Aachen, Germany, personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has (have) legal capacity to execute it.

Aachen, den 28. August 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

day of
personally appeared

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

I Certify:

a) That

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of

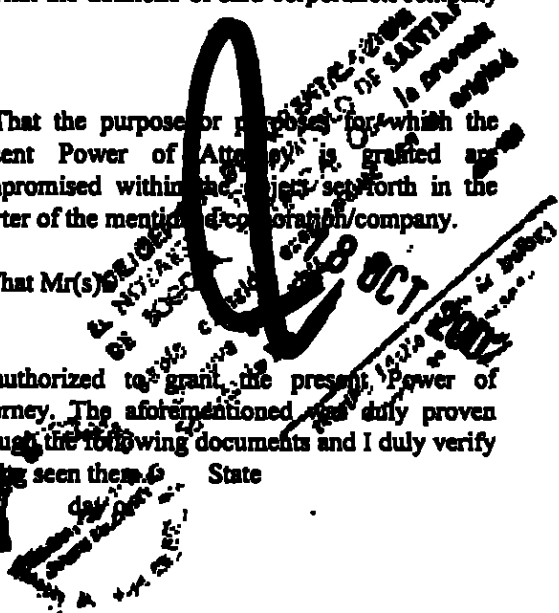
b) That the domicile of said corporation/company
is

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
comprised within the object set forth in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s)

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the following documents and I duly verify
having seen them. State

This



82 78

070

Handenrolle Nummer 1329 für 2002

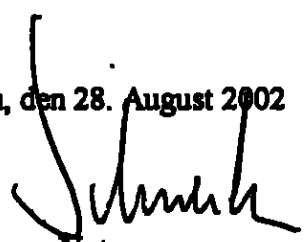
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

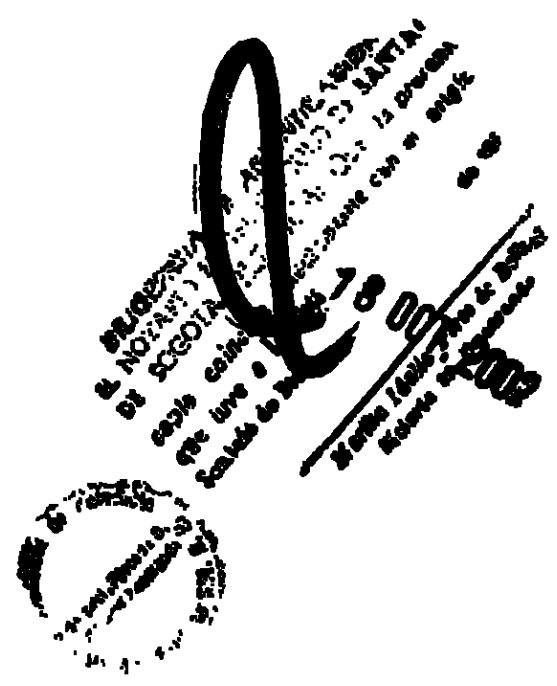
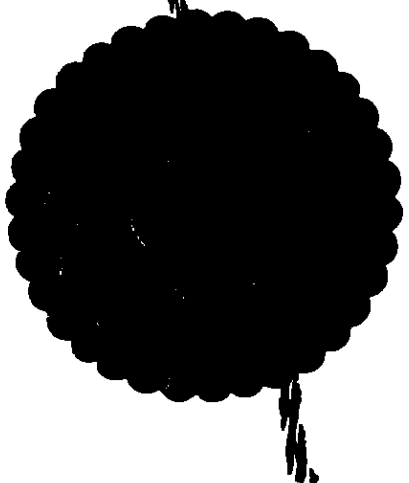
1. Herrn Dr. Eric-Paul Pâques, geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 28. August 2002


Notar



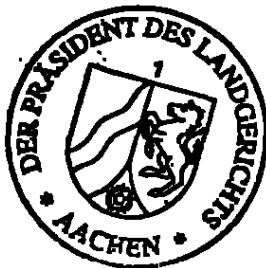
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Diese öffentliche Urkunde

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des ~~Gericht~~ Notars

B. unter Nr. 91a E - 8.860 - 8.861

10. Unterschrift:



[Handwritten signature]

(Gerber) *[illegible]*

[Faint background text:] NOTICE TO THE PUBLIC... OCT. 22

[Bottom right corner:] Bureau of Fire & Marine Insurance

~~23/5~~
07280

Donna K. H. H. H.

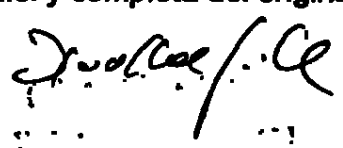
847

81

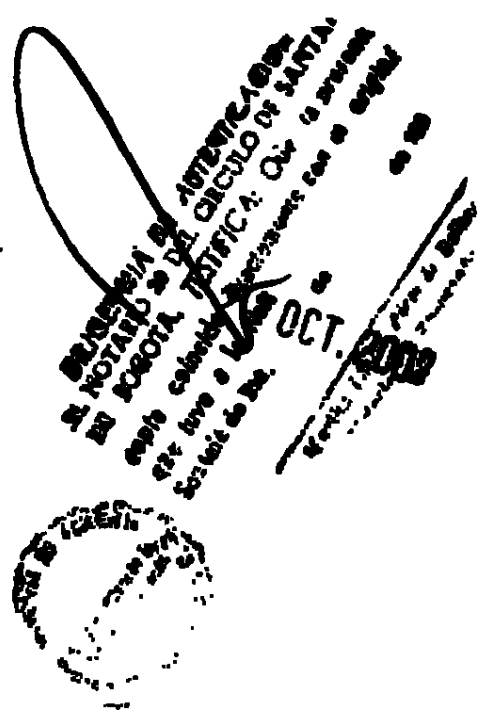
073

Hay un sello redondo del Presidente (firmado) Gerber
del Juzgado de Primera Instancia de
Aachen

Es traducción fiel y completa del original



Dorothee Grote, traductora e intérprete oficial
Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994



Folios 85 y 86
Extracto publicación



82

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Humberto Rubio Camacho
Apoderado
Grünenthal GMBH.

Oficio N° 02164

ASUNTO:	Radicación N°	04-8285
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/08888
	Fecha Inicio fase nacional	03/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

27 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.