



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P. C. T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

04008311

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

04008311

54 TÍTULO

"Sales de Derivados del A'cido 1,2,3,4-Tetrahydroquinolin 2-Carboxilico"

51

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 3/47 C07D 215/48

71

SOLICITANTE

Grünenthal GmbH

DOMICILIO

AACHEN. Alemania

74

APODERADO

Humberto Rubio Camacho

22

BOGOTÁ, D. C.,

febrero 03 del 2004.

04 008311 00

Industria y Comercio

-SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04008311 00000000

Folios: 341

Fecha (AGD): 2004-02-23 16:44:17

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2320 DIVISION DE HECHOS CREATIVOS

PETTTORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **GRÜNENTHAL GMBH**
Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **AACHEN, ALEMANIA**
Lugar de constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Número

REPRESENTANTE
(74)

Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**
Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, 01. 506**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
No. 17192.082 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES):
(72)

Nombre: **Corinna MAUL**
Michael PRZEWOŚNY
Werner Günter ENGLBERGER
Dirección: **ALEMANIA**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
Domicilio: **ALEMANIA**

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
E-mail:

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/08729** Fecha **5 DE AGOSTO DE 2.002**Publicación Internacional No. **WO 03/013530** Fecha **20 DE FEBRERO DE 2003**

TÍTULO (54) "SALES DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-2-CARBOXÍLICO"

Clasificación Internacional (51) **C07D 215/48 ; A61K31/47**

Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud

SI ☒ NO ☐ **ALEMANIA** **3 DE AGOSTO DE 2001** **101 37 488.7**

Comprobante de pago No. **04 - 1,238** 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

Rubin

C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

5
3

REGISTRO

DROQUINOLIN-2-CARBOXÍLICO[®]

TETRAHIDROQUINOLIN-2-CARBOXÍLICO⁹

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 1,238
FECHA : ENERO 7 DE 2004

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 04000311 00000000
 Fecha (ACB): 2004-02-23 16:44:17
 Trámite: 011 PAT-PATENT 379 FASE MAR: 411 FASEBENTRA
 Secunderia: COMO DISTRIBUTOR DE OTROS PRODUCTOS

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO.	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CANACHE	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	16826807	07/01/2004	8.658.000.00

***** C O N . C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : ~~XXX~~

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5 **Sales de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin- 2- carboxílico**

La presente invención está relacionada con sales de derivados del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin -2-carboxílico, como también con un procedimiento para su elaboración, medicamentos que contienen estos compuestos y su uso para
10 elaborar medicamentos para determinadas 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
15 orientado a obtener metas para estados de dolor crónico y no crónico, debiéndose 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.

20 Los opioides clásicos como la morfina son muy eficaces en la terapia de 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,
25 entre los cuales se cuentan especialmente los dolores que sufren los pacientes 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 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.

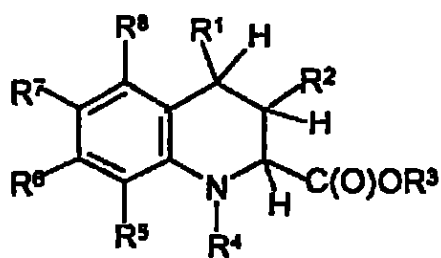
Se han obtenido conocimientos sobre la importancia fisiológica de las sustancias selectivas en cuanto a canal de iones a través del desarrollo de la técnica del "patch-clamp". De esta manera, se puede comprobar claramente el efecto de los antagonistas de NMDA en la afluencia de los iones de calcio en 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 opiatas, porque a través de los antagonistas de NMDA se interviene directamente en el balance de calcio decisivo 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 1,2,3,4- tetrahydroquinolín-2- carboxílico sustituidos de la 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;



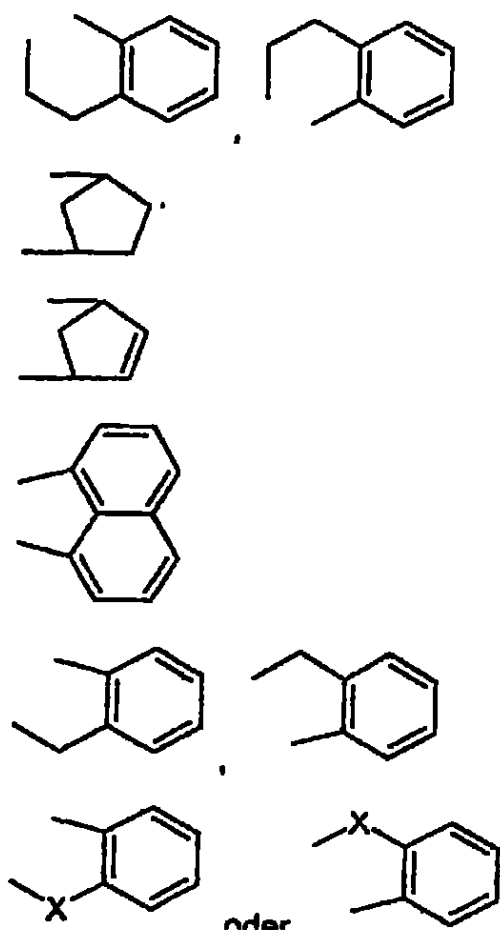
I,

donde

R^1 y R^2 forman juntos de manera respectivamente sustituida en forma simple o múltiple o no sustituida,

- 5 $-(CH_2)_n-$ con $n = 3 - 10$,
 $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$,
 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$
 $-CH_2CH=CH-CH_2-$,
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$
 10 $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$,
 $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$
 $-CH_2-O-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$

15



$X = O, S$.

R^3 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; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

R^4 está seleccionado de

R^{4a} o ZR^{4a} con Z = alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_5 , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; con R^{4a} 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_6 , 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;

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ o bien $S(O_2)R^9$ con R^9 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_6 , 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-naftil 2-, 3- o 4-pirídilo; tiazolilo;

SR^{10} con R^{10} seleccionado de

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

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ o $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, donde R^{11} , R^{12} y R^{13} están
 5 seleccionados en forma independiente entre sí 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
 10 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,
 15 respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o
 no sustituido;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo
 C_2-C_{10} , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en
 20 forma simple o múltiple o no sustituido;

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$,
 SR^{14} , $S(O)R^{14}$ o bien $S(O_2)R^{14}$, donde R^{14} está 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
 25 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;

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$ $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ o $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ o $S(O_2)NR^{15}R^{16}$, donde R^{15} , R^{16} y R^{17} 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^{15} y R^{16} o R^{16} y R^{17} 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

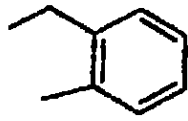
R^5 y R^6 , R^6 y R^7 o R^7 y R^8 forman conjuntamente $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^{18}=CH-CH=$, con R^{18} seleccionado de

8
12
*

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

con la reserva de que

5

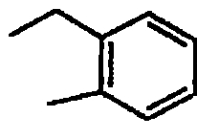
si R¹ y R² forman juntos -CH=CH-CH₂- o  y R³ corresponde a (-)-p-mentan-3-ol, en especial mentol, o borneol, no al mismo tiempo R⁷ = Cl y R⁵, R⁶ y R⁸ = H,

si R¹ y R² forman juntos -CH=CH-CH₂ y R³ corresponde a CH₃, no al mismo tiempo R⁷ = H, Cl u OCH₃ y R⁵, R⁶ y R⁸ = H,

10

si R^{1b} y R^{2a} forman juntos -CH=CH-CH₂ y R³ corresponde a H, no al mismo tiempo R⁷ = OCH₃ o C(O)NH₂ y R⁵, R⁶ y R⁸ = H, R⁵ y R⁷ = CH₃ y R⁶ y R⁸ = H o R⁵ = OCH₃ y R⁶, R⁷ y R⁸ = H,

15

si R^{1b} y R^{2a} forman juntos  u -O-CH₂-CH₂- y R³ corresponde a C₂H₅, no al mismo tiempo R⁷ = H, Cl, CH₃, OCH₃ o NO₂ y R⁵, R⁶ y R⁸ = H o R⁵ = NO₂ y R⁶, R⁷ y R⁸ = H;

o bien

R¹ está seleccionado de

20

alquilo C₁-C₁₀, 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, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR¹⁹, SR¹⁹, SO₂R¹⁹ con R¹⁹ seleccionado de

5

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 un
átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; alquilarilo,
arilo, alquilheteroarilo o heteroarilo, respectivamente sustituido
en forma simple o múltiple o no sustituido;

10

R² está seleccionado de

H; alquilo C₁-C₁₀, ramificado o no ramificado, sustituido en forma
simple o múltiple o no sustituido; fenilo, sustituido en forma simple o
múltiple o no sustituido; donde, si R² es fenilo, R¹ debe ser arilo, O-
arilo o S-arilo,

15

R³ está seleccionado de

20

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;

25

R⁴ está seleccionado de

R^{4a} o ZR^{4a} con Z = alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 o alquinilo C_2-C_8 , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; con R^{4a} seleccionado de

5

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

10

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ o bien $S(O_2)R^9$ con R^9 seleccionado de

15

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-naftil 2-, 3- o 4-piridilo; tiazolilo;

20

25

SR^{10} con R^{10} seleccionado de

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

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ o $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, donde R^{11} , R^{12} y R^{13} están
seleccionados en forma independiente entre sí 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 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;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; 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;

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$,
 SR^{14} , $S(O)R^{14}$ o bien $S(O_2)R^{14}$, donde R^{14} está 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;

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{S})\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$
o $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ o $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, donde R^{15} , R^{16} y R^{17} están
seleccionados en forma independiente entre sí de

H, O; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$,
respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en
forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$,
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^{15} y R^{16} o R^{16} y R^{17} forman juntos un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$,
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^5 y R^6 , R^6 y R^7 o R^7 y R^8 forman conjuntamente

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

con R^{18} 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.

con la reserva de que

5

si R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ = H,

- no al mismo tiempo R¹ = CH₃, R³ = H o CH₃ y R² y R⁵ = H;
- no al mismo tiempo R¹ es fenilo no sustituido, R³ = C₂H₅ y R² y R⁵ = H;

si R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ = H,

- no al mismo tiempo R¹ = S-fenilo, R² = H, R⁷ = Cl y R³ = CH₃; o

10

- no al mismo tiempo R¹ = -S-2-piridinilo, R² = CH₃, R⁷ = OCH₃ y R³ = -CH₃-CH=CH₂; o

si R², R⁴, R⁵ y R⁷ = H y R⁶ y R⁸ = Cl,

- no al mismo tiempo R¹ = dioxalano y R³ = -CH₂-CH₂-OH.

Los derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin- 2-carboxílico conforme a

15

la invención o bien sus sales 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),

20

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,

25

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, CHF₂, CF₃ o CH₂OH como también pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]dioxano o dioxolano.

20 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, NH₂, 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 CF₃ o en diferentes lugares como en el caso de —

18
23
19

$\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Sustituyentes especialmente preferidos son en este caso F, Cl y OH.

Por el concepto $(\text{CH}_2)_{3-6}$ 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 triadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

En relación con arilo y heteroarilo, se entiende por "sustituido" la sustitución del arilo o del heteroarilo con R^{22} , OR^{22} , un halógeno, de preferencia, F y/o Cl, un CF_3 , un CN, un NO_2 , un $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, un alquilo C_{1-6} (saturado), un alcoxi C_{1-6} , un cicloalcoxi C_{3-6} , un cicloalquilo C_{3-6} o un alquilo C_{2-6} eno.

En ello, el resto R^{22} es para H, un resto alquilo C_{1-10} , de preferencia, un resto alquilo C_{1-6} , un resto arilo o heteroarilo o es para un resto arilo o heteroarilo unido por un grupo alquilo C_{1-3} eno, donde estos restos arilo y heteroarilo no pueden estar sustituidos ellos mismos con restos arilo o heteroarilo,

los restos R^{23} y R^{24} , iguales o diferentes, son para H, un resto alquilo C_{1-10} , de preferencia, un resto alquilo C_{1-6} , un resto arilo, un resto heteroarilo o un resto arilo o heteroarilo unido por un grupo alquilo C_{1-3} eno, donde estos restos arilo y heteroarilo no pueden estar sustituidos ellos mismos con restos arilo o heteroarilo,
5 o los restos R^{23} y R^{24} significan juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, y

el resto R^{25} es para H, un resto alquilo C_{1-10} , de preferencia, un resto alquilo C_{1-6} , un resto arilo, o un resto heteroarilo o para un resto arilo o heteroarilo unido por un grupo alquilo C_{1-3} eno, donde estos restos arilo y heteroarilo no pueden
10 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 (en este caso la mayoría de las veces aniónica) o bien está cargada y está acoplada con un contraión (en este caso la mayoría de las veces un catión) o bien se encuentra en
15 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
20 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 MH_4^+ , pero en especial sales
25 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-dihidro1b6-benzo [d]isotiazol-3-ona (ácido sacárido), ácido monometilsebácico, 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.

Para los efectos de la presente invención, se prefieren los derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin- 2-carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I en la forma de sus sales o cationes fisiológicamente compatibles con cationes o bien bases. Esas sales se denominan en el texto siguiente de descripción como "sales conforme a la invención" o como "sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I". Sin embargo, los conceptos "sales conforme a la invención " o "sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I" no están limitados en forma incondicional a sales fisiológicamente compatibles de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I con cationes

o bien bases, sino que pueden abarcar, si se da el caso, también bases libres seleccionadas o ácidos libres o sales fisiológicamente compatible con aniones o bien ácidos.

Otro objeto especialmente preferido de la solicitud lo constituyen las sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R^4 está 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;

$C(O)R^9$ con R^9 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; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; en especial fenetilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-naftilo o 2-naftil 2-, 3- o 4-piridilo; tiazolilo.

En ello, se prefieren en forma especial las sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R^4 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.

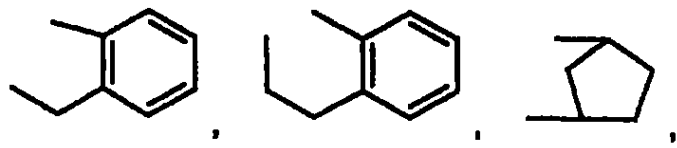
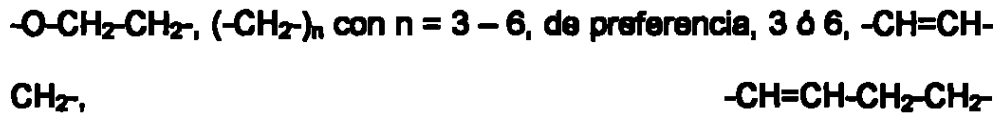
Otro objeto preferido de la solicitud lo constituyen las sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R³ está seleccionado de

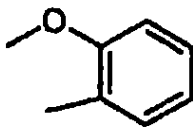
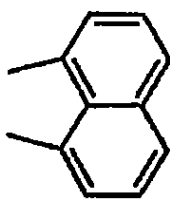
5 H; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo C₂-C₁₀, respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C₃-C₈, saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un heterociclo respectivo, en el cual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

En ello, se prefieren en forma especial las sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R³ está seleccionado de

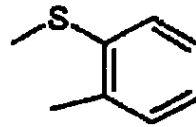
15 H; alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, de preferencia, H, CH₃ o C₂H₅, en especial H.

Especialmente preferidas son las sales conforme a la invención de
20 derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R¹ y R² forman juntos





o bien



de

preferencia, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, en especial $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

Otro objeto preferido lo constituyen las sales conforme a la invención de
5 derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de
acuerdo a la fórmula I, en los cuales R^1 está seleccionado de

fenilo, naftilo o antracénilo, no sustituido o sustituido en forma
simple o múltiple; OR^{19} o SR^{19} con R^{19} seleccionado de

alquilo C_1-C_6 , ramificado o no ramificado, sustituido en
10 forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_3-C_6 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

de preferencia, antracénilo, naftilo o en especial fenilo, no
15 sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con un
sustituyente seleccionado de:

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

u OR^{19} o SR^{19} con R^{19} seleccionado de

alquilo C_1-C_4 , ramificado o no ramificado, sustituido en
forma simple o múltiple o no sustituido: cicloalquilo C_3-C_6 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o

22 25 28

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

en especial fenilo, naftilo y antracenilo no sustituido; O-hidroxietilo, etoxinaftilo, 4-hidroxi- 3metoxifenilo, 4-propoxifenilo, 2,3,4- trimetilfenilo, 2,4,5- trimetoxifenilo, SCH₃, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-cloro- fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2,6-diclorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-nitrofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-benciloxi- 3-metoxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenilo, 4-metilfenilo, 4-etoxifenilo, 2-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 4-hidroxi- 3-metoxifenilo, 4-metil hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-fenoxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-cloro- metilfenilo, 4-terc.-butilfenilo, 3,5-bis (trifluorometil) fenilo, 4-acetoxi- fenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-trifluoro metilfenilo, 3-trifluoro metilfenilo, 4-trifluoro metilfenilo, 3-metoxifenilo, 2-, 3- o 4-benciloxi fenilo, S-fenilo o 6-cloro-benzo[1,3]dioxo-5-ilo.

Otro objeto preferido de la solicitud lo constituyen las sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R² está 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, de preferencia, H, fenilo, no sustituido; 4-metoxi fenilo o CH₃, en especial H.

23
26

Otro objeto preferido de la solicitud lo constituyen las sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente entre sí de

5 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; 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;

OR^{14} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$ o SR^{14} , donde R^{14} está seleccionado de

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

15 $NR^{15}R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, donde R^{15} y R^{16} están seleccionados en forma independiente entre sí de

20 H; 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.

Se prefieren de manera especial las sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I, en los cuales R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente entre sí de

25

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;

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ o SR¹⁴, donde R¹⁴ está seleccionado de

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, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados en forma independiente entre sí de

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

OR¹⁴ o SR¹⁴, con R¹⁴ seleccionado de

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,

en especial, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados en forma independiente entre sí de

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

Se prefieren de manera totalmente especial las sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I, en los cuales

R⁵, R⁶ y R⁸ significan H como también R⁷ significa Cl o

R⁵ y R⁷ significan H como también R⁶ y R⁸ significan Cl.

Objetos preferidos lo constituyen en especial sales conforme a la invención de los siguientes derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico, sustituidos:

- ácido 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b-tetrahydro- 3H-ciclopenta [c]quinolin- 4-carboxílico,
- 5 ácido 8-cloro- 3a,4,5,9b-tetrahydro- 3H-ciclopenta [c]quinolin- 4-carboxílico,
- ácido 6-cloro- 7-trifluorometil- (2,4,6-trimetil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 4-(2-hidroxi-etoxi) -6-trifluorometoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 6-yodo-4- (-metoxi-fenil)- 3-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin- 2-carboxílico,
- 10 ácido 5,7-dicloro 4-fenil- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro- 4-m-tolil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro- 4-p-tolil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro- 4-(2,4-dimetil-fenil)- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro- 4-(2-fluoro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- 15 ácido 5,7-dicloro- 4-(3-fluoro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro - (4-fluoro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro- 4-(2-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro- 4-(4-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro-4- (3-bromo-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- 20 ácido 5,7-dicloro-4- (4-bromo-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 7,8-dicloro-4- (2-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 6-ciano-4- (2,3,4-trimetoxi-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 6,8,9-tricloro- 2,3,3a,4,5,9b- hexahidro-furo [3,2-c]quinolin-4- carboxílico,
- ácido 8-metoxi-4- (4-metoxi-fenil)- 3-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- 25 ácido 5,6,8-tricloro-4- (4-hidroxi-fenil)- 3-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
- ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)- 8-yodo- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,

- ácido 6-yodo-4- (4-metilsulfanil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)- 6-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 4-(2-etoxi-naftalen-1-il)- 6-yodo- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 8-cloro-4- (4-propoxifenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
5 ácido 4-(2,4-dimetoxi- 3-metilfenil)- 6-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-
carboxílico,
ácido 4-antracen- 9-il-6-cloro- 8-metil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 6-sec.butil- 4-naftalen-1-il- 1234- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 4-(4-hidroxifenil)- 3-metil-8-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
10 ácido 8-cloro-6- fluoro-4-naftalen-2-il- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 4-(4-metoxi-fenil)- 3-metil-6-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 6-cloro-8-fluoro- 4-m-tolil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 8-cloro-6-fluoro- 4-m-tolil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 4-(4-bromo-fenil)- 6-cloro-8-fluoro- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
15 ácido 7,8-dicloro-4- (2,4-dimetil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 6-cloro-4- (4-cloro-fenil)- 7-trifluorometil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-
carboxílico,
ácido 4-(2-cloro-fenil) -6-ciano- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 6-bromo-8-cloro- 4-(2,4-dimetil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-
20 carboxílico,
ácido 6-bromo-4- (2-bromofenil)-8-cloro- 1234- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 4-(4-hidroxifenil)- 3-metoxi-fenil)- 3-metil-6-metilsulfanil- 1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 6-ciano-3,4- bis-(4-metoxi-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
25 ácido 5,7-dicloro-4- (4-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 5,7-dicloro-4- (3-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 5,7-dicloro-4- (4-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,

ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,7,8,12b-hexahidro- benzo[k] fenantridina-6- carboxílico,
ácido 1,3-dicloro- 5,6a,7,11b-tetrahidro- 6H-indeno [2,1-c] quinolin-6-carboxílico,
ácido 5,7-dicloro-4- (3,5-dimetil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
ácido 7,9-dicloro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-ciclopenta [quinolin]-4-carboxílico;

5 donde se prefiere especialmente el 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b- tetrahidro-
3H- ciclopenta [c]quinolin-4-carboxilato; sal sódica o el 7,9-dicloro-
2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-ciclopenta [c]quinolin-4-carboxilato; sal
sódica, en especial el 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b-tetrahidro- 3H-ciclopenta
[c]quinolin-4- carboxilato; sal sódica.

10 Especialmente preferidas son las sales conforme a la invención de un
derivado del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituido de acuerdo a
la fórmula I en la forma de su sal alcalina, de preferencia, de la sal sódica o
potásica, en especial de la sal sódica.

Otro objeto de la invención lo constituye un procedimiento para elaborar
15 sales conforme a la invención de un derivado del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-
2- carboxílico sustituido.

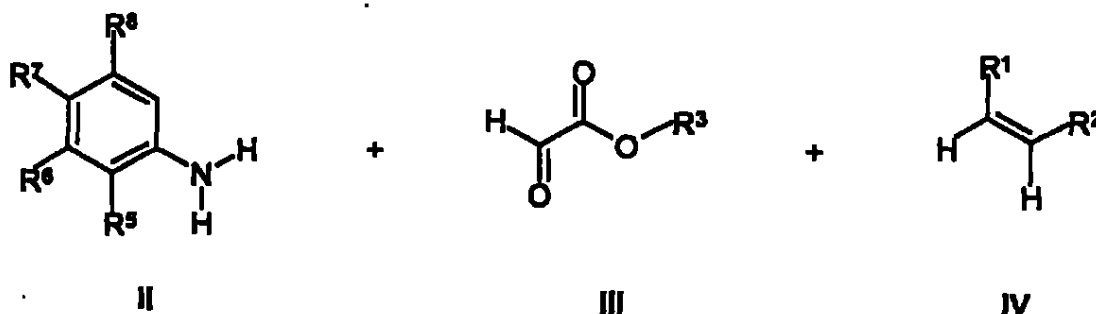
En la literatura se encuentran descritos diferentes procedimientos para la
preparación de tetrahydroquinolinas:

- una preparación de fases sólidas (WO 98/34111),
- 20 • realizaciones de procesos de varias etapas (WO 98/42673; Bioorganic 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
- un procedimiento "one-pot" catalizado con ácido de Lewis (Journal of the
25 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 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos de acuerdo a la fórmula I con $R^4 = H$, 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^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen en forma independiente entre sí respectivamente uno de los significados ya indicados o están provistos de un grupo de protección,



con éster del ácido glioxálico o, si se da el caso, ácido glioxálico conforme a la fórmula III y olefinas conforme a IV, en las que R^1 , R^2 y R^3 tienen en forma independiente entre sí respectivamente uno de los significados ya indicados 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 vez finalizado este procedimiento básico, se pueden saponificar, si se da el caso, grupos éster existentes y/o, si se

da el caso, para la formación de una sal se puede poner en contacto el producto producido del procedimiento básico con una base fuerte que ya puede contener el catión deseado.

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 la cristalización de sus sales.

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 fuerte que puede ya contener el catión deseado, y a continuación, se purifica la sal conforme a la invención que se produce.

La mayoría de los reactivos empleados en este caso, en especial conforme a las fórmulas 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
5 primer lugar el hidrógeno en R^4 .

Por consiguiente, si el producto son derivados del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^4 =$ alquilformilo, acilo, sulfenilo y sulfonilo, una vez terminada la reacción básica, se puede transformar el producto de reacción con cloroformatos o fluoroformatos,
10 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 1,2,3,4-
15 tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^4 =$ $C(S)NR^{11}R^{12}$, 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-ditiafosf-etano), en disolventes orgánicos, de preferencia, THF o tolueno a una temperatura de 30° C
20 – 50° C.

O si el producto son derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^4 = C(O)NR^{11}R^{12}$ o $C(S)NR^{11}R^{12}$, una vez terminada la reacción básica, se puede transformar el producto de reacción con cianato de potasio o tiocianato de potasio en agua a
25 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 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^4 = C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, 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 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^4 = C(O)NR^{11}R^{12}$, 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 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^4 = C(S)NR^{11}R^{12}$, 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 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con $R^4 =$ 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. Obshch. 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 (sales conforme a la invención) derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituidos conforme a la fórmula I con R³ = H para el procedimiento básico productos de partida conforme a la fórmula III, en los cuales R³ ≠ H y R³ 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 (por ejemplo, 6N) 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 $R^3 = H$ 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.

Las sales conforme a la invención de los derivados del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos son toxicológicamente inofensivas, de manera que son apropiadas como sustancias activas farmacéuticas en medicamentos.

Por consiguiente, otro objeto de la invención es también un medicamento que contiene como sustancia activa por lo menos una sal conforme a la invención

de un derivado del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- 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 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.

Los medicamentos conforme a la invención se pueden administrar como formas medicinales líquidas en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como formas medicinales semisólidas en forma de granulados, tabletas, pellets, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles y contienen, además de por lo menos una sal conforme a la invención de un derivado de tetrahydroquinolina sustituido, respectivamente según la forma galénica, si se da el caso, materiales portadores, sustancias de relleno, 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 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. Las sales conforme a la invención de derivados de tetrahydroquinolina

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 las sales conforme a la invención de derivados de tetrahydroquinolina sustituidos. 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 una sal conforme a la invención de un derivado de tetrahydroquinolina de la fórmula I sustituido.

De preferencia, se emplean las sales conforme a la invención de derivados del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos 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 una sal conforme a la invención de un derivado del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituido de acuerdo a la fórmula I; 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 ansiólisis y en la anestesia. En consecuencia, otro objeto de la invención es el uso de por lo menos una sal conforme a la invención de un derivado del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de acuerdo a la fórmula I; 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 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 sustituidos conforme a la invención son muy apropiados también para otras indicaciones, en especial para el tratamiento de la 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 una sal conforme a la invención de un derivado del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico sustituido de acuerdo a la fórmula I; 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 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 menos una sal conforme a la invención de un derivado del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituido de acuerdo a la fórmula I; 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 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.

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 una sal conforme a la invención de un derivado del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituido de acuerdo a la fórmula I; 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, encefalomiелitis, 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 sintetizaron.

En especial, se sintetizan algunos de los compuestos empleados antes de la síntesis básica descrita a continuación como componentes de síntesis conforme a los pasos de síntesis conocidos.

Los estudios realizados 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 para elaborar los compuestos básicos de acuerdo a la fórmula I.

- 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.
- 10 Después de diez minutos, se agregan a ello 3 equivalentes del componente olefina 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,
- 15 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 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico se realiza mediante
- 20 espectrometría de masas por electropulverización (ESI).
- b) Preparación opcional de los ácidos 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílicos libres que ha de realizarse a continuación

- Se disuelve el éster del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico previamente descrito (1 equivalente) en 4 ml/mmol de etanol y se mezcla mientras
- 25 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

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 M, en acetonitrilo;

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

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

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 NaHCO_3 7,5%.

Se mezcló la mezcla de reacción en un vórtice con 2 ml de acetato de etilo 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 MgSO_4 (granulado). Se sacó el disolvente en una centrífuga de vacío.

Se realizó la caracterización del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolín-2- carboxílico libre o del éster del ácido 1,2,3,4- tetrahydroquinolín-2- carboxílico mediante espectrometría de masas por electropulverización (ESI).

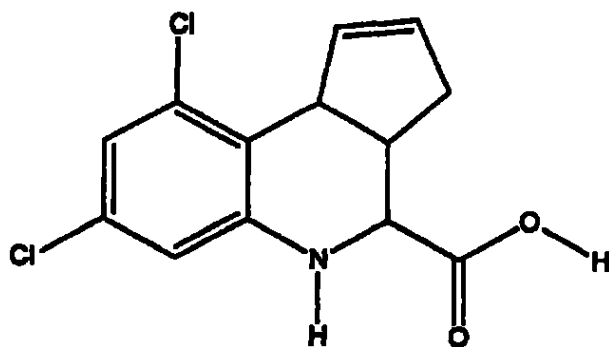
41
44

En general, en el caso de compuestos con R3 $\neq$ 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.

Los siguientes Ejemplos 1 a ... muestran la elaboración de los compuestos básicos de acuerdo a la fórmula I conforme a un procedimiento según el Ejemplo 0, a partir de los cuales se elaboran sales conforme a la invención a continuación de la elaboración respectivamente descrita.

10 Ejemplo 1

Ácido 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b-tetrahidro- 3H-ciclopenta [c]quinolin- 4-carboxílico (1)



Se saponificó el compuesto 1 con lejía de sosa 1.0 ml (6N, agua) en etanol 20.0 ml. Se redujo la solución etanólica mediante evaporación en un evaporador de rotación, se absorbió el residuo en agua, se mezcló con HCl 6N y se extrajo la solución acuosa tres veces con éter. Se lavó la fase orgánica en forma neutra con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se redujo mediante evaporación en un evaporador de rotación.

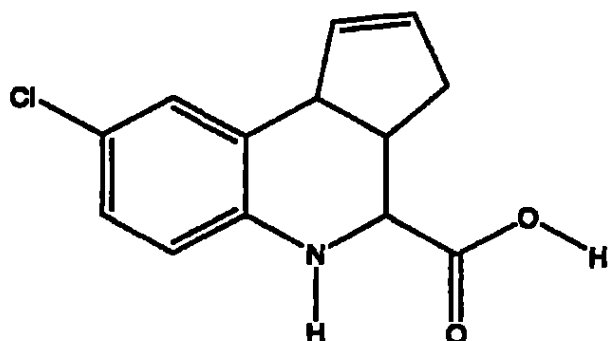
Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

MS (EI) m/z: 284 (M⁺)..

Ejemplo 2

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

(2)



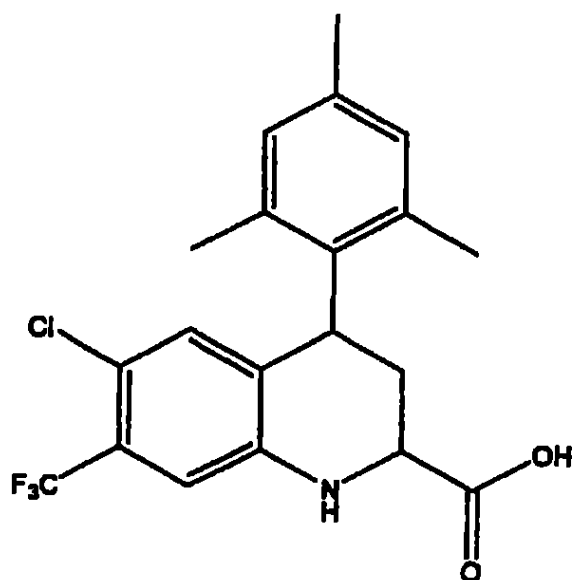
Se saponificó el compuesto 2 con lejía de sosa 1.0 ml (6N, agua) en etanol

5 20.0 ml. Se redujo la solución etanólica mediante evaporación en un evaporador de rotación, se absorbió el residuo en agua, se mezcló con HCl 6N y se extrajo la solución acuosa tres veces con éter. Se lavó la fase orgánica en forma neutra con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se redujo mediante evaporación en un evaporador de rotación.

10 Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

MS (EI) m/z: 250 (M').

Ejemplo 3



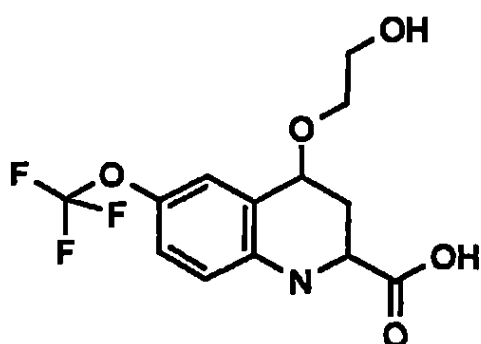
Ácido 6-cloro- 7-trifluorometil- (2,4,6-trimetil-fenil)- 1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-2- carboxílico (3)

Se preparó el compuesto 3 conforme al procedimiento básico a partir de 4-
cloro-4- trifluorometilanilina 5.0 mmol, monohidrato del ácido glicoxálico 5.5 mmol y
5 2,4,6-trimetilestírol 15.0 mmol en acetonitrilo 30 ml.

Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

MS (EI) m/z: 398.1 (M⁺)..

Ejemplo 4

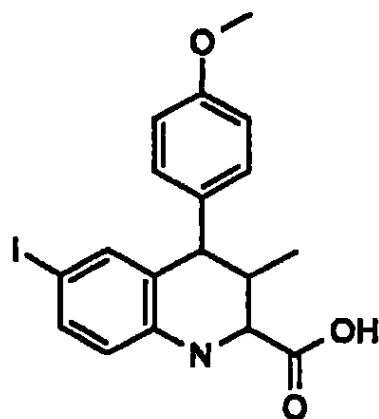


10

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

Se preparó el compuesto 4 conforme al procedimiento automatizado a partir
de 4-(trifluorometoxi)- anilina, ácido glicoxálico y éter etilenglicol monovinílico.

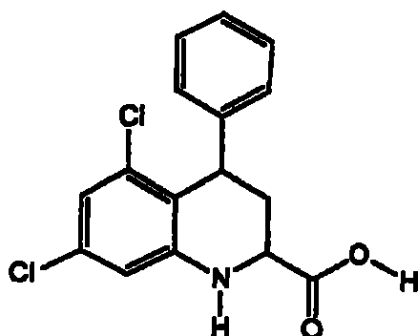
15 Ejemplo 5



Ácido 6-yodo-4- (-metoxi-fenil)- 3-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin- 2- carboxílico (5)

Se preparó el compuesto 5 conforme al procedimiento automatizado a partir de 4-yodoanilina, ácido glioxálico y trans-anetol.

5 Ejemplo 6



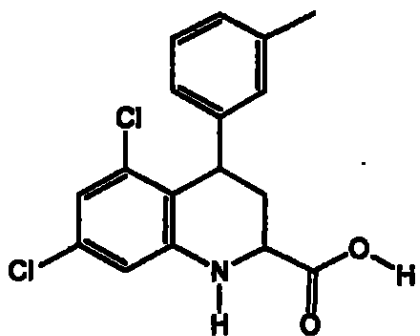
Ácido 5,7-dicloro 4-fenil- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico (6)

Se preparó el compuesto 6 conforme al procedimiento básico a partir de 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilglioxalato 5.5 mmol (50%, tolueno), estírol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml. Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en etanol 20.0 ml.

Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

15 MS (EI) m/z (M⁺) 315

Ejemplo 7

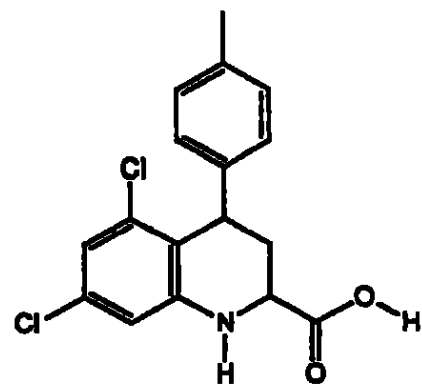


Ácido 5,7-dicloro- 4-m-tolil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico (7)

Se preparó el compuesto 7 conforme al procedimiento básico a partir de 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilglioalato 5.5 mmol (50%, tolueno), 3-metil estirol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml. Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en etanol 20.0 ml.

Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:
MS (EI) m/z: (M⁺) 335

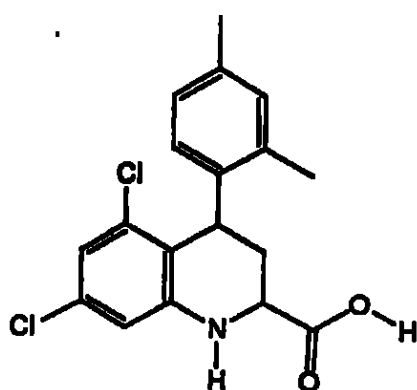
Ejemplo 8



Ácido 5,7-dicloro- 4-p-tolil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico (8)
Se preparó el compuesto 8 conforme al procedimiento básico a partir de 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilglioalato 5.5 mmol (50%, tolueno), 4-metilestirol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml. Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en etanol 20.0 ml.

Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:
MS (EI) m/z: (M⁺) 335

Ejemplo 9



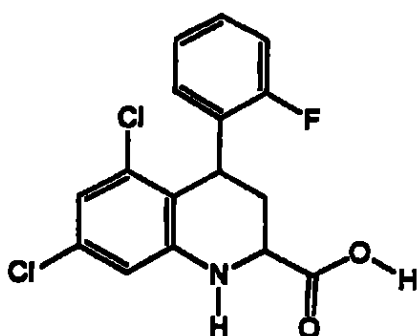
Ácido 5,7-dicloro- 4-(2,4-dimetil-fenil)- 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (9)

- 5 Se preparó el compuesto **9** conforme al procedimiento básico a partir de 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilgloxalato 5.5 mmol (50%, tolueno), 2,4-dimetilestírol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml. Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en etanol 20.0 ml.

- 10 Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

MS (EI) m/z: (M⁺) 349

Ejemplo 10



- 15 **Ácido 5,7-dicloro- 4-(2-fluoro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahidroquinolin-2- carboxílico (10)**

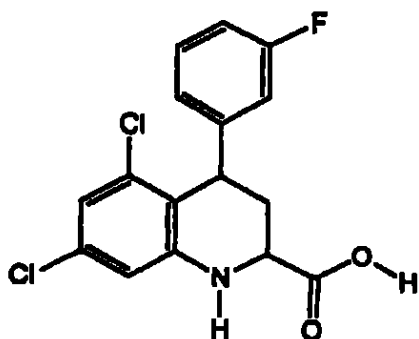
Se preparó el compuesto **10** conforme al procedimiento básico a partir de 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilgloxalato 5.5 mmol (50%, tolueno), 2-

fluoroestrol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml. Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en etanol 20.0 ml.

Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

5 MS (EI) m/z: (M⁺) 339

Ejemplo 11



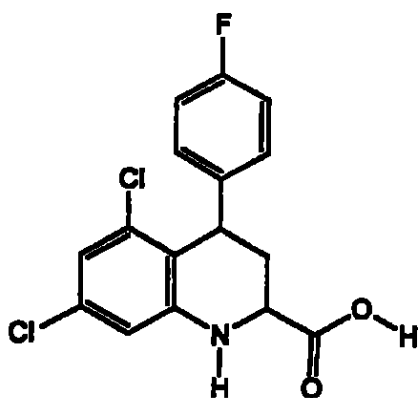
Ácido 5,7-dicloro- 4-(3-fluoro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
(11)

10 Se preparó el compuesto 11 conforme al procedimiento básico a partir de 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilglioxalato 5.5 mmol (50%, tolueno), 3-fluoroestrol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml. Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en etanol 20.0 ml.

15 Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

MS (EI) m/z: (M⁺) 340

Ejemplo 12



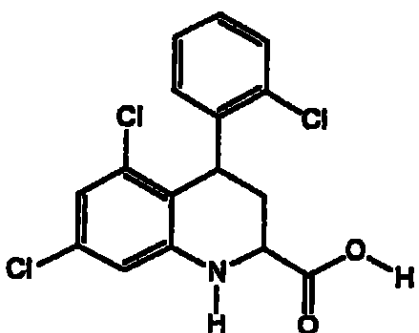
Ácido 5,7-dicloro - (4-fluoro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
(12)

5 Se preparó el compuesto 12 conforme al procedimiento básico a partir de 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilgloxalato 5.5 mmol (50%, tolueno), 4-fluoroestírol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml. Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en etanol 20.0 ml.

10 Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

MS (EI) m/z: (M⁺) 340

Ejemplo 13



15 Ácido 5,7-dicloro- 4-(2-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
(13)

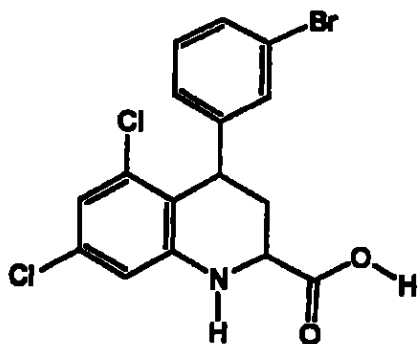
Se preparó el compuesto 13 conforme al procedimiento básico a partir de 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilgloxalato 5.5 mmol (50%, tolueno), 2-

cloroestírol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml. Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en etanol 20.0 ml.

Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

5 MS (EI) m/z: (M⁺) 356

Ejemplo 14



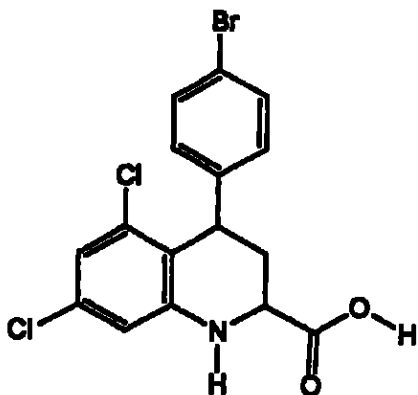
Ácido 4-(3-bromo-fenil)- 5,7-dicloro- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
(14)

10 Se preparó el compuesto 14 conforme al procedimiento básico a partir de 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilgioxalato 5.5 mmol (50%, tolueno), 3-bromoestírol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml. Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en etanol 20.0 ml.

15 Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

MS (EI) m/z: (M⁺) 401

Ejemplo 15



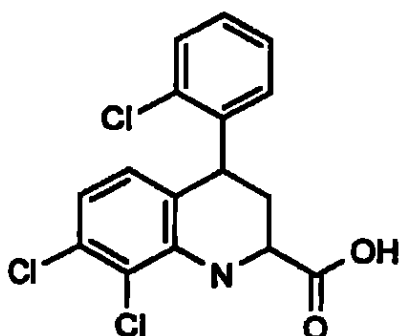
Ácido 4-(4-bromo-fenil)- 5,7-dicloro- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
(15)

Se preparó el compuesto **15** conforme al procedimiento básico a partir de
5 3,5-dicloroanilina 5.0 mmol, solución de etilgloxalato 5.5 mmol (50%, tolueno), 4-
bromoestírol 15.0 mmol y ácido trifluoroacético 5.0 mmol en acetonitrilo 30.0 ml.
Se realizó la saponificación a continuación con lejía de sosa 1.0 ml (6 N, agua) en
etanol 20.0 ml.

Para la caracterización, se realizó una ESI-MS:

10 MS (EI) m/z: (M⁺) 401

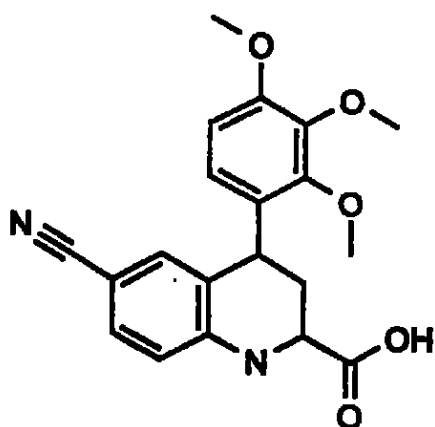
Ejemplo 16



15 **Ácido 7,8-dicloro-4- (2-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico**
(16)

Se preparó el compuesto **16** conforme al procedimiento automatizado a
partir de 2,3-dicloroanilina, ácido glioaxálico y 2-cloroestírol.

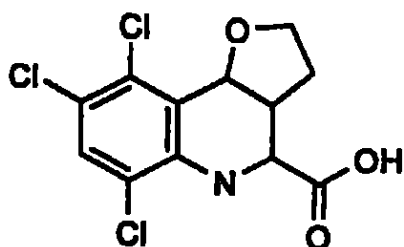
Ejemplo 17



Ácido 6-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico (17)

Se preparó el compuesto 17 conforme al procedimiento automatizado a partir de 4-aminobenzonitrilo, ácido glioxílico y 2,3,4-tetrametoxiestirol.

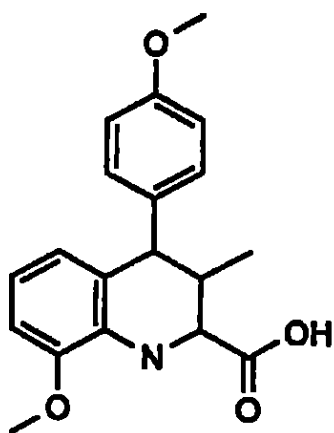
Ejemplo 18



Ácido 6,8,9-tricloro-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-furo [3,2-c]quinolin-4-carboxílico (18)

Se preparó el compuesto 67 conforme al procedimiento automatizado a partir de 2,4,5-tricloroanilina, ácido glioxílico y 2,3-dihidrofurano.

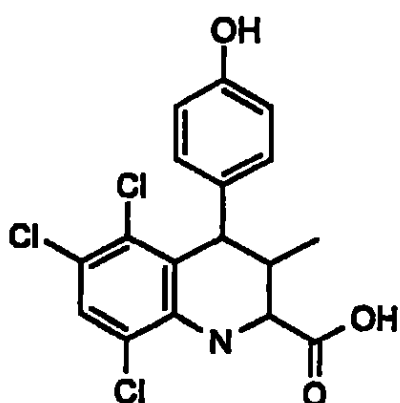
Ejemplo 19



Ácido 8-metoxi-4- (4-metoxi-fenil)- 3-metil-1,2,3,4- 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2- carboxílico (19)

Se preparó el compuesto 19 conforme al procedimiento automatizado a partir de 2-metoxianilina, ácido glioxílico y *trans*-anetol.

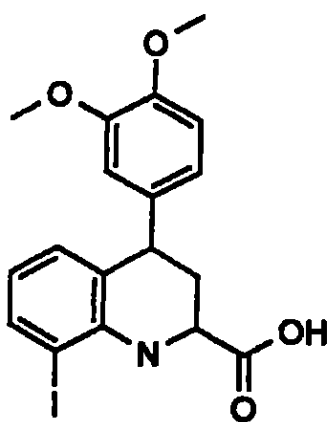
Ejemplo 20



Ácido 5,6,8-tricloro-4- (4-hidroxi-fenil)- 3-metil-1,2,3,4- tetrahidroquinolin-2-carboxílico (20)

Se preparó el compuesto 20 conforme al procedimiento automatizado a partir de 2,3,5-tricloroanilina, ácido glioxílico y 2-propenilfenol.

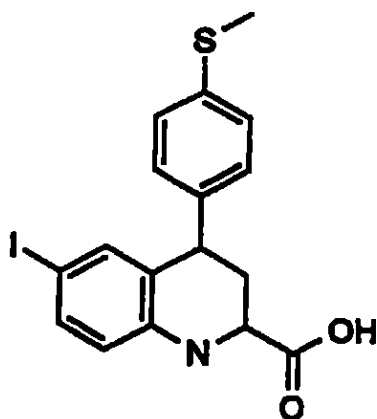
Ejemplo 21



Ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)- 8-yodo- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico (21)

5 Se preparó el compuesto 21 conforme al procedimiento automatizado a partir de 2-yodoanilina, ácido glioilico y 3,4-dimetoxiestirol.

Ejemplo 22



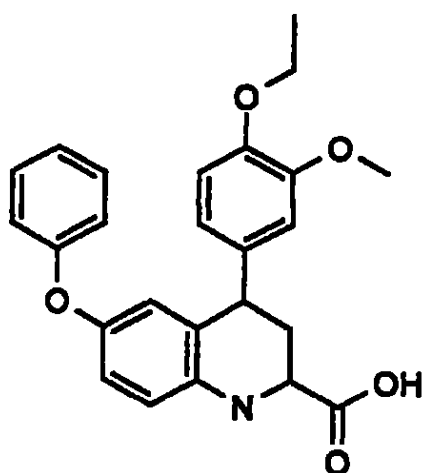
Ácido 6-yodo-4- (4-metilsulfanil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico (22)

10

Se preparó el compuesto 22 conforme al procedimiento automatizado a partir de 4-yodoanilina, ácido glioilico y 1-metilsulfanil- 4-vinilbenceno.

15 Ejemplo 23

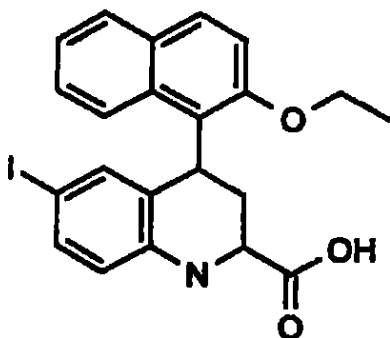
57



Ácido 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)- 6-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahidroquinolin-2-carboxílico (23)

5 Se preparó el compuesto 23 conforme al procedimiento automatizado a partir de 4-fenoxianilina, ácido glioxílico y 1-etoxi- 2-metoxi- 4-vinil-benceno.

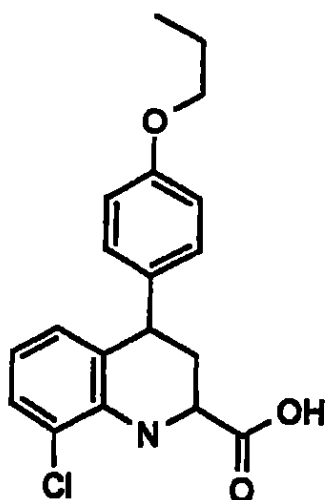
Ejemplo 24



10 Ácido 4-(2-etoxi-naftalen-1-il)- 6-yodo- 1,2,3,4- tetrahidroquinolin-2-carboxílico (24)

Se preparó el compuesto 24 conforme al procedimiento automatizado a partir de 4-yodoanilina, ácido glioxílico y 2-etoxi- 1-vinilnaftalina.

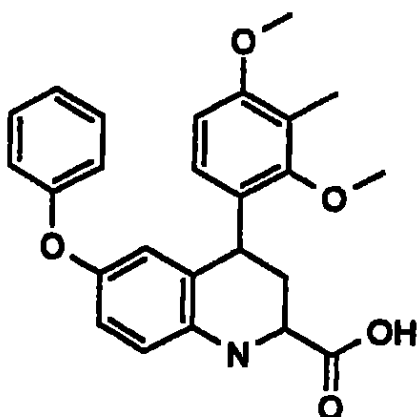
15 Ejemplo 25



Ácido 8-cloro-4- (4-propoxifenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico (25)

5 Se preparó el compuesto **25** conforme al procedimiento automatizado a partir de 2-cloroanilina, ácido glioxílico y 4-propoxiestirol.

Ejemplo 26



10 **Ácido 4-(2,4-dimetoxi- 3-metilfenil)- 6-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico (26)**

Se preparó el compuesto **26** conforme al procedimiento automatizado a partir de 4-fenoxianilina, ácido glioxílico y 2,4-dimetoxi- 3-metilestirol.

Se prepararon los Ejemplos 27 a 102 en forma análoga.

58
 59
 65

Ejemplo	Nombre
27	ácido 4-antracen- 9-il-6-cloro- 8-metil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
28	ácido 6-sec.butil- 4-naftalen-1-il- 1234- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
29	ácido 4-(4-hidroxi-fenil)- 3-metil-8-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
30	ácido 8-cloro-6- fluoro-4-naftalen-2-il- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
31	ácido 4-(4-metoxi-fenil)- 3-metil-6-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
32	ácido 6-cloro-8-fluoro- 4-m-tolil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
33	ácido 8-cloro-6-fluoro- 4-m-tolil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
34	ácido 4-(4-bromo-fenil)- 6-cloro-8-fluoro- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
35	ácido 7,8-dicloro-4- (2,4-dimetil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
36	ácido 6-cloro-4- (4-cloro-fenil)- 7-trifluorometil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
37	ácido 4-(2-cloro-fenil) -6-ciano- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
38	ácido 6-bromo-8-cloro- 4-(2,4-dimetil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
39	ácido 6-bromo-4- (2-bromofenil)-8-cloro- 1234- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
40	ácido 4-(4-hidroxi- 3-metoxi-fenil)- 3-metil-6-metil sulfanil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
41	ácido 6-ciano- 3,4-bis- (4-metoxi-fenil)- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico
42	éster etílico del ácido 8-cloro- 6-fluoro-3,4-bis- (4-metoxi-fenil)- 1234-tetrahydroquinolin-2- carboxílico
43	ácido 5,7-dicloro-4- (4-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
44	ácido 5,7-dicloro-4- (3-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
45	ácido 5,7-dicloro-4- (4-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
46	ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,7,8,12b-hexahidro- benzo[k] fenantridina-6- carboxílico
47	ácido 1,3-dicloro- 5,6a,7,11b-tetrahydro- 6H-indeno [2,1-c] quinolin-6-carboxílico
48	ácido 5,7-dicloro-4- (3,5-dimetil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2- carboxílico
49	ácido 7,9-dicloro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-ciclopenta [quinolin]-4-carboxílico

Ejemplo 50

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. 79, 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 g y 4° C. Se recogió el primer sobran te 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 sobran te resultante con el sobran te de la primera centrifugación y se centrifugó a 17.000 g por 20 minutos a 4° C. Después de esta centrifugación, se desechó el sobran te 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 sobran te 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 desheló 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 (³-H)-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.

- 5 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
- 10 relación de Cheng-Prusoff) 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.

15 **Tabla 1**

Ejemplo	Sitio de unión para glicina del canal del receptor NMDA	
	K_i ($\mu\text{mol/l}$)	Desplazamiento (% 10 $\mu\text{mol/l}$)
2	0,3	100

Ejemplo 51

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

- 20 Se llevó a cabo el estudio para determinar los cambios de función del canal del receptor NMDA realizados por el compuesto conforme a la invención de la fórmula I, en oocitos de la rana de uñas africana, *Xenopus laevis*. Para tal efecto, después de la inyección de ARN se formaron canales neuronales del receptor NMDA a partir de cerebro de ratas en oocitos y se midieron mediante la
- 25 coaplicación de corrientes iónicas inducidas por NMDA y glicina.

Se micro-inyectaron oocitos de *Xenopus* de los estados V y VI (Dumont, J. N., Journal of Morphology, Vol. 136, 1972) con ARN total de tejidos cerebrales de ratas adultas (100 – 130 ng/célula) y se mantuvieron hasta 10 días en medio de cultivo (composición en mmol/l: NaCl 88.0, KCl 1.0, CaCl₂ 1.5, MgSO₄ 0.8, NaHCO₃ 2.4, HEPES 5, penicilina 100 IU/ml, estreptomycin 100 µg/ml, pH 7.4) a 20° C. Se registraron corrientes iónicas transmembranas con la ayuda de la técnica convencional de bornes de potencial de dos electrodos con un potencial de detención de -70 mV (P. Blome- Funke P, M. Madeja, U. Musshoff, E. J. Speckmann, Neuroscience Letters, Vol. 205, página 115, 1996). Para el registro de datos y el control del aparato de ensayo, se utilizaron la interfaz OTC y el software Cellworks (npi, FGR). Se agregaron los compuestos conforme a la invención a un medio libre de Mg²⁺ nominal (composición en mmol/l: NaCl 89.0, KCl 1.0, CaCl₂ 1.8, NaHCO₃ 2.4, HEPES 5, pH 7.4) y se aplicaron sistemáticamente con la ayuda de un bome de concentración (npi, FRG). Para someter a prueba los efectos de la sustancia proporcionados a través del sitio de unión B para glicina del canal del receptor NMDA, se registró la curva de dosis - efecto de la glicina con y sin el compuesto conforme a la invención respectivo. Con tal fin, se co-aplicó en forma acumulativa NMDA en una concentración fija de 100 µmol/l con glicina en concentraciones ascendientes (0 – 100 µmol/l). A continuación, se repitió el experimento en forma igual con una concentración fija del compuesto conforme a la invención. Para evaluar la selectividad para los canales del receptor NMDA versus AMPA, se estudiaron los efectos del compuesto conforme a la invención (10 µmol/l) en forma adicional sobre las corrientes iónicas inducidas por AMPA (100 µmol/l). Se normalizaron las amplitudes de las corrientes a las de la respuesta de control a la coaplicación de NMDA (100 µmol/l) con glicina (10 µmol/l). Se efectuó el análisis de los datos con el software Igor-Pro (Versión 3.1, WaveMetrics, EE. UU.). Todos los resultados se

indicaron como valor medio $\pm$ error estándar (SEM) de por lo menos 3 experimentos en diferentes oocitos de al menos dos ranas. Se determinó la significación para las magnitudes de medición no pareadas con la ayuda de la prueba U de Mann-Whitney y para las magnitudes de medición pareadas mediante la prueba de Wilcoxon (Sysstat, SPSS Inc., EE. UU.). Se calcularon los valores de EC_{50} conforme a la siguiente fórmula:

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

(Y_{min} = valor de prueba mínimo, Y_{max} = valor de prueba máximo, Y = amplitud de corriente relativa, X = concentración de la sustancia de prueba, p = factor de pendiente). Con un desplazamiento hacia la derecha de la curva de dosis - efecto de la glicina, en virtud de una regresión de Schild, se determinó gráficamente el valor pA_2 del compuesto conforme a la invención. Se calcularon las relaciones de concentración en virtud de los valores de EC_{50} que se calcularon en forma independiente para cada curva de dosis – efecto.

Para el Ejemplo N° 1, se muestra el desplazamiento hacia la derecha de la curva de dosis – efecto de la glicina (amplitud relativa: amplitud de la corriente, normalizada a la respuesta después de la administración de NMDA / glicina (100 / 10 μ mol/l)). En la tabla 2 se muestran los resultados de los compuestos conforme a la invención seleccionados o bien sus efectos en la curva de dosis- efecto de la glicina como también en las corrientes iónicas inducidas por AMPA.

Tabla 2: Efectos de los compuestos conforme a la invención en corrientes iónicas inducidas por NMDA / glicina y por AMPA en oocitos inyectados con ARN.

Ejemplo N°	Corrientes iónicas inducidas por NMDA / glicina	Corrientes iónicas inducidas por AMPA
	valor pA_2 o bien de la curva de dosis - efecto de la glicina	Inhibición en 10 μ mol/l de los compuestos conforme a la invención

62 65 89

1

6.40

5.4% (n = 2)

Ejemplo 52

Prueba de la formalina, rata

5 Se realizaron los estudios para determinar el efecto antinociceptivo de los compuestos conforme a la invención de acuerdo a la fórmula I 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).

15 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 3:

Compuesto	Tipo de aplicación	Dosificación [mg/kg]	% de inhibición de la nocicepción inducida por la formalina
1	i.p.	21.5	64.5

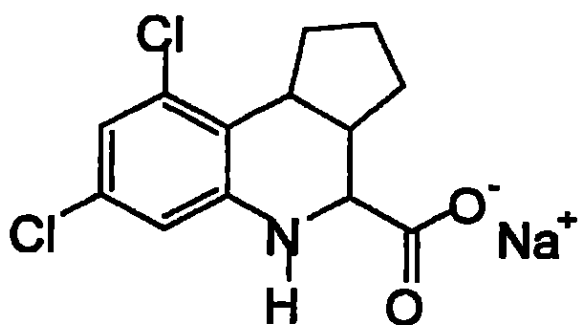
64
67

Ejemplo 53: Preparación de las sales conforme a la invención a partir de los compuestos de acuerdo a los ejemplo 1 – 49.

Se suspende un equivalente del compuesto de acuerdo a uno de los Ejemplos 1 a 49, de preferencia, un iminoácido, o bien un ácido carboxílico, en un poco de agua y se agrega un equivalente de lejía acuosa 1-normal, de preferencia, 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 durante 30 minutos, se disminuye por evaporación en un evaporador de rotación, se congela la solución que queda a -20° C en una mezcla de isopropanol / hielo seco y se liofiliza. Se obtienen las sales, en especial de los aminoácidos, 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. Lagenis, 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 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.

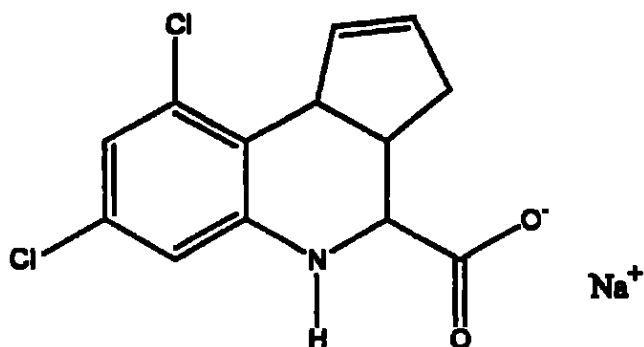
Ejemplo 54



7,9-dicloro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-ciclopenta [c] quinolin-4- carboxilato; sal
sódica (54),

Se somete a tratamiento el ácido 7,9-dicloro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-
5 [c] quinolin-4- carboxílico (49) de acuerdo al Ejemplo 106. Se produce 7,9-dicloro-
2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-ciclopenta [c] quinolin-4- carboxilato; sal sódica (54).

Ejemplo 55:



C
●

10 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b-tetrahidro- 3H-ciclopenta [c] quinolin-4- carboxilato; sal
sódica (55),

Se somete a tratamiento el compuesto 1 elaborado de acuerdo al Ejemplo 1
conforme al Ejemplo 53. Se produce 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b-tetrahidro- 3H-
ciclopenta [c] quinolin-4- carboxilato; sal sódica (55).

15 Masa calculada conforme a ESI-MS: 284,14 g/mol: masa medida: 283,3 (M-H),
238,4 (M-CO₂).

¹H-NMR (d₆-DMSO / TMS_{ext.}): d = 2,15 – 2,40 ppm (m, 2H, CH₂); 3,35 ppm (q, 1H,
CH); 3,50 ppm (m, 1H, CH); 4,05 ppm (dd, 1H, CH); 5,60 ppm (m, 1H, olefina-H);

5,70 ppm (m, 1H, NH); 5,80 ppm (M, 1H, olefina-CH); 6,60 ppm (d, 1H, arilo-CH); 6,85 ppm (d, 1H, arilo-CH).

Ejemplo 56: Unión al receptor de las sales conforme a la invención en el sitio de unión para glicina del canal del receptor NMDA.

5 Se estudiaron los compuestos 54 y 55 en cuanto a la unión al receptor, como se indica en el Ejemplo 50:

Tabla 4:

Ejemplo	Sitio de unión para glicina del canal del receptor NMDA	
	Ki (μmol/l)	Desplazamiento (% , 10 μmol/l)
54		97
55	0,35	90

Ejemplo 57: Prueba de la formalina

10 Se sometió a prueba el compuesto 55 en la prueba de la formalina, como se describe en el Ejemplo 52.

Tabla 5:

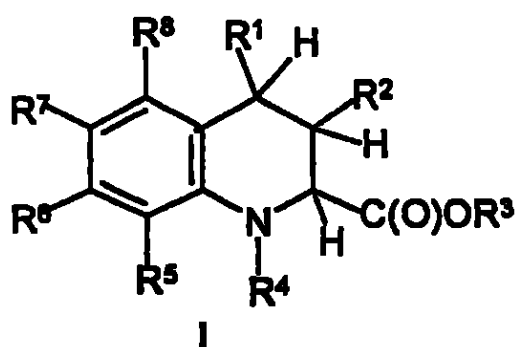
Compuesto	Tipo de aplicación	Dosificación [mg/kg]	% de inhibición de la nocicepción inducida por la formalina
55	i.v.	68,1	56

Ejemplo 58: Forma de aplicación parenteral.

15 Se disuelven 38,5 g del compuesto 55 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 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2- carboxílico sustituidos de la siguiente fórmula I



5

en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bien bases; 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

R¹ y R² forman juntos de manera respectivamente sustituida en forma simple o múltiple o no sustituida,

-(CH₂)_n- con n = 3 – 10,

15

-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-,

-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-

-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-

-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,

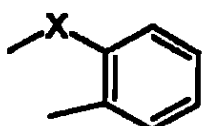
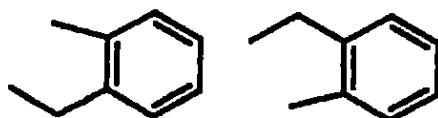
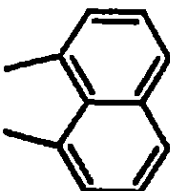
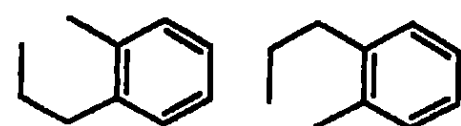
20

-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-

-O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-

-CH₂-O-CH₂-,

-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-



$X = O, S.$

R^3 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; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

R^4 está seleccionado de

69 72

R^{4a} o ZR^{4a} con Z = alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 o alquinilo C_2-C_8 , respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; con R^{4a} 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; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ o bien $S(O_2)R^9$ con R^9 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-naftil 2-, 3- o 4-piridilo; tiazolilo;

SR^{10} con R^{10} seleccionado de

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

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ o $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, donde R^{11} , R^{12} y R^{13} están
 5 seleccionados en forma independiente entre sí de

H; alquilo C_1-C_{18} , alqueno C_2-C_{18} o alquino 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
 10 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,
 15 respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o
 no sustituido;

R^6 , R^8 , R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente entre sí
 de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} o
 20 alquino C_2-C_{10} , respectivamente ramificado o no ramificado,
 sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$,
 $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ o bien $S(O_2)R^{14}$, donde R^{14} está
 seleccionado de

H; alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} o alquino C_2-C_{10} ,
 respectivamente ramificado o no ramificado, sustituido
 en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo

71

74

78

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;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶ o C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ o S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, donde R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ 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

R¹⁵ y R¹⁶ o R¹⁶ y R¹⁷ 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

R^6 y R^8 , R^6 y R^7 o R^7 y R^8 forman conjuntamente
 $=CR^{16}-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^{16}=CH-CH=$,

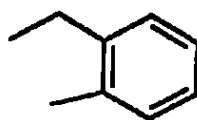
5

con R^{16} 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;

10

con la reserva de que

si R^1 y R^2 forman juntos $-CH=CH-CH_2-$ o  y R^3

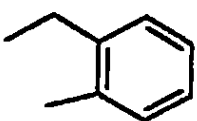
corresponde a (-)-p-mentan-3-ol, en especial mentol, o borneol, no al
mismo tiempo $R^7 = Cl$ y R^5 , R^6 y $R^8 = H$,

15

si R^1 y R^2 forman juntos $-CH=CH-CH_2$ y R^3 corresponde a CH_3 , no al
mismo tiempo $R^7 = H$, Cl u OCH_3 y R^5 , R^6 y $R^8 = H$,

si R^{1b} y R^{2a} forman juntos $-CH=CH-CH_2$ y R^3 corresponde a H, no al
mismo tiempo $R^7 = OCH_3$ o $C(O)NH_2$ y R^5 , R^6 y $R^8 = H$, R^5 y $R^7 =$
 CH_3 y R^6 y $R^8 = H$ o $R^5 = OCH_3$ y R^6 , R^7 y $R^8 = H$,

20

si R^{1b} y R^{2a} forman juntos  u $-O-CH_2-CH_2-$ y R^3
corresponde a C_2H_5 , no al mismo tiempo $R^7 = H$, Cl, CH_3 , OCH_3 o
 NO_2 y R^5 , R^6 y $R^8 = H$ o $R^5 = NO_2$ y R^6 , R^7 y $R^8 = H$;

o bien

R^1 está seleccionado de

25

alquilo C_1-C_{10} , 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, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; ariilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; OR¹⁹, SR¹⁹, SO₂R¹⁹ con R¹⁹ seleccionado de

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 un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; alquilarilo, ariilo, alquilheteroarilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

R² está seleccionado de

H; alquilo C₁-C₁₀, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; donde, si R² es fenilo, R¹ debe ser ariilo, O-ariilo o S-ariilo,

R³ está seleccionado 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,

74 77 81

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;

5 R^4 está seleccionado de

R^{4a} o ZR^{4a} 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^{4a} seleccionado de

10 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_6 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, o bien de un
15 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;

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ o bien $S(O_2)R^9$ con
20 R^9 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_6 , saturado o no
25 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

78 78 82

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-naftil 2-, 3- o 4-piridilo; tiazolilo;

SR¹⁰ con R¹⁰ seleccionado de

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

C(O)NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹NR¹²R¹³, C(NR¹¹)NR¹²R¹³, C(S)NR¹¹R¹² o C(S)NR¹¹NR¹²R¹³, donde R¹¹, R¹² y R¹³ 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;

R⁶, R⁶, R⁷ y R⁸ 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;

OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴, C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴ o bien S(O₂)R¹⁴, donde R¹⁴ 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;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶ o C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ o S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, donde R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ 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

R^{15} y R^{16} o R^{16} y R^{17} forman juntos un cicloalquilo C_3-C_8 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, 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^5 y R^6 , R^6 y R^7 o R^7 y R^8 forman conjuntamente

$=CR^{16}-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^{16}=CH-CH=$,

con R^{16} 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;

con la reserva de que

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

- no al mismo tiempo $R^1 = CH_3$, $R^3 = H$ o CH_3 y R^2 y $R^5 = H$;
- no al mismo tiempo R^1 es fenilo no sustituido, $R^3 = C_2H_5$ y R^2 y $R^5 = H$;

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

- no al mismo tiempo $R^1 = S$ -fenilo, $R^2 = H$, $R^7 = Cl$ y $R^3 = CH_3$; o

- no al mismo tiempo $R^1 = -S-2\text{-piridinilo}$, $R^2 = CH_3$, $R^7 = OCH_3$ y $R^3 = -CH_3-CH=CH_2$; o

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

- no al mismo tiempo $R^1 = \text{dioxalano}$ y $R^3 = -CH_2-CH_2-OH$.

- 5 2. Sales conforme a la reivindicación 1, caracterizadas porque R^4 está 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;

$C(O)R^9$ con R^9 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; ariilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, en especial fenetilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-naftilo o 2-naftil 2-, 3- o 4-piridilo; tiazolilo.

3. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque R^4 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.

4. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R^3 está seleccionado de

79 82

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 N u O; alquilarilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido.

5

5. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R³ está seleccionado de

10

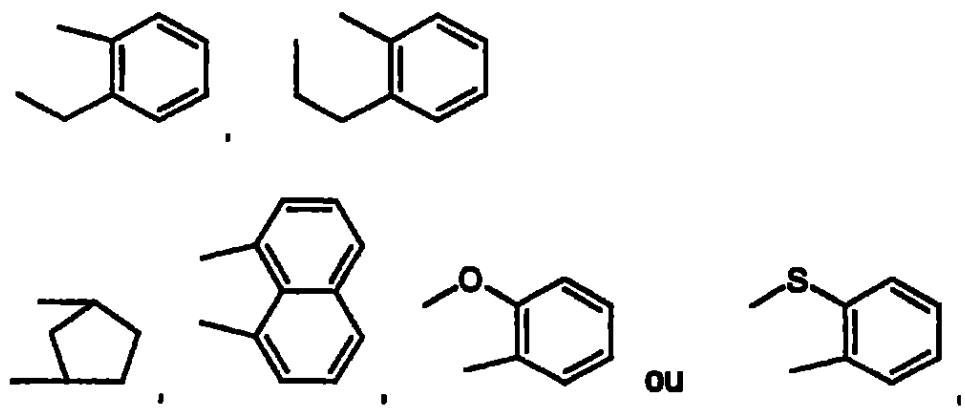
H; alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, de preferencia, H, CH₃ o C₂H₅, en especial H.

15

6. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque R¹ y R² forman juntos

-O-CH₂-CH₂-, (-CH₂)_n con n = 3 - 6, de preferencia, 3 ó 6, -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-

20



de preferencia, -CH=CH-CH₂- o -CH=CH-CH₂-CH₂-, en especial -CH=CH-CH₂-.

7. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque R^1 está seleccionado de

fenilo, naftilo o antracenilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; OR^{19} o SR^{19} con R^{19} seleccionado de

5 alquilo C_1-C_6 , ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_3-C_6 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

10 de preferencia, antracenilo, naftilo o en especial fenilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con un sustituyente seleccionado de:

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

u OR^{19} o SR^{19} con R^{19} seleccionado de

alquilo C_1-C_4 , ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo C_3-C_6 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

20 en especial fenilo, naftilo y antracenilo no sustituido; O-hidroxietilo, etoxinaftilo, 4-hidroxilo- 3metoxifenilo, 4-propoxifenilo, 2,3,4- trimetilfenilo, 2,4,5- trimetoxifenilo, SCH_3 , 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-cloro- fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo,

25

4-bromofenilo, 2,6-diclorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-nitrofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-benciloxi-3-metoxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenilo, 4-metilfenilo, 4-etoxifenilo, 2-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 4-metil hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-fenoxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-cloro-metilfenilo, 4-terc.-butilfenilo, 3,5-bis (trifluorometil) fenilo, 4-acetoxi-fenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluoro metilfenilo, 4-trifluoro metilfenilo, 3-metoxifenilo, 2-, 3- o 4-benciloxi fenilo, 8-fenilo o 6-clorobenzo[1,3]dioxo-5-ilo.

8. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5 ó 7, caracterizadas porque R^2 está seleccionado de

H; alquilo C_1-C_4 , ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, de preferencia, H, fenilo, no sustituido; 4-metoxi fenilo o CH_3 , en especial H.

9. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; 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;

OR^{14} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$ o SR^{14} , donde R^{14} está 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;

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, donde R^{15} y R^{16} están seleccionados en forma independiente entre sí de

H; 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.

10. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizadas porque R^5 , R^6 , R^7 y R^8 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^{14} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$ o SR^{14} , donde R^{14} 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^5 , R^6 , R^7 y R^8 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;

OR^{14} o SR^{14} , con R^{14} seleccionado de

82 96 96

alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido; anilo, sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, en especial, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados en forma independiente entre sí de

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

11. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque R⁵, R⁶ y R⁸ significan H como también R⁷ significa Cl o

R⁵ y R⁷ significan H como también R⁶ y R⁸ significan Cl.

12. Sales de derivados del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos conforme a una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque se trata de sales de los siguientes compuestos:

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

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

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

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

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

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

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

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

84 87 91

- ácido 5,7-dicloro- 4-(2,4-dimetil-fenil)- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro- 4-(2-fluoro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- 5 ácido 5,7-dicloro- 4-(3-fluoro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro-4- (4-fluoro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro- 4- (2-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- 10 ácido 5,7-dicloro- 4-(4-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 5,7-dicloro-4- (3-bromo-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- 15 ácido 5,7-dicloro-4- (4-bromo-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 7,8-dicloro-4- (2-cloro-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 6-ciano-4- (2,3,4-trimetoxi-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- 20 ácido 6,8,9-tricloro- 2,3,3a,4,5,9b- hexahidro-furo [3,2-c]quinolin-4-carboxílico,
- ácido 8-metoxi-4- (4-metoxi-fenil)- 3-metil-1,2,3,4- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- 25 ácido 5,6,8-tricloro-4- (4-hidroxi-fenil)- 3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico

85
88 92

- ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)- 8-yodo- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 6-yodo-4- (4-metilsulfanil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- 5 ácido 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)- 6-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 4-(2-etoxi-naftalen-1-il)- 6-yodo- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 8-cloro-4- (4-propoxifenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- 10 ácido 4-(2,4-dimetoxi- 3-metilfenil)- 6-fenoxi- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico,
- ácido 4-antracén- 9-il-6-cloro- 8-metil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- 15 ácido 6-sec.butil- 4-naftalen-1-il- 1234- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 4-(4-hidroxi-fenil)- 3-metil-8-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 8-cloro-6- fluoro-4-naftalen-2-il- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- 20 ácido 4-(4-metoxi-fenil)- 3-metil-6-fenoxi- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- ácido 6-cloro-8-fluoro- 4-m-tolil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,
- 25 ácido 8-cloro-6-fluoro- 4-m-tolil- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-carboxílico,

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

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

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

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

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

ácido 6-bromo-4- (2-bromofenil)-8-cloro- 1234- tetrahydroquinolin-2-
carboxílico,

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

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

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

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

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

ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,7,8,12b-hexahidro- benzo[k] fenantridina-6-
carboxílico,

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

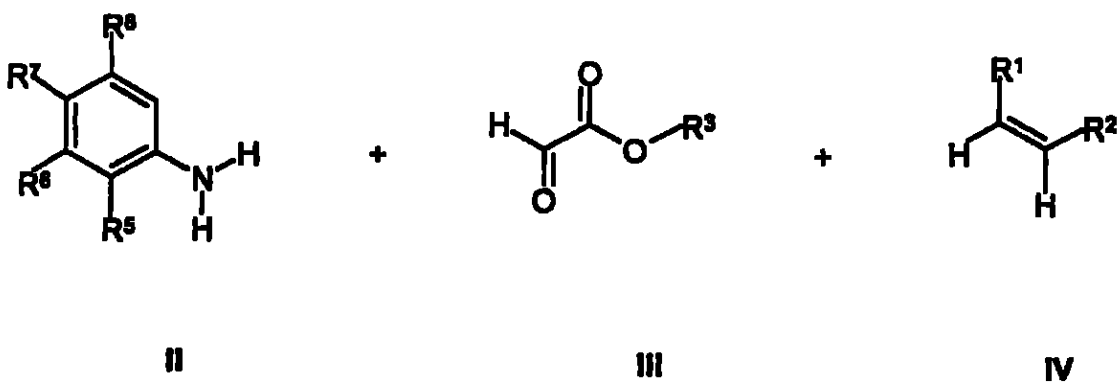
ácido 5,7-dicloro-4- (3,5-dimetil-fenil)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-
carboxílico,

ácido 7,9-dicloro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-ciclopenta [c] quinolin-
4- carboxílico;

5 donde se trata, de preferencia, del 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b- tetrahydro-
3H- ciclopenta [c]quinolin-4-carboxilato; sal sódica o 7,9-dicloro-
2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-ciclopenta [c]quinolin-4-carboxilato; sal
sódica, en especial 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b-tetrahydro- 3H-ciclopenta
[c]quinolin-4- carboxilato; sal sódica.

10 13. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12 en la forma de sus
sales alcalinas, de preferencia, sales sódicas o potásicas, en especial sales
sódicas.

14. Procedimiento para la elaboración de sales conforme a la reivindicación 1
con $R^4 = H$, caracterizado porque se transforman anilinas conforme a la
15 fórmula II, en las que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen en forma independiente entre sí
respectivamente uno de los significados indicados en la reivindicación 1 o
están provistos de un grupo de protección,



20 con éster del ácido glioxálico o, si se da el caso, ácido glioxálico conforme
a la fórmula III y olefinas conforme a IV, en las que R^1 , R^2 y R^3 tienen en
forma independiente entre sí respectivamente uno de los significados
indicados en la reivindicación 1 o están provistos de un grupo de protección,
con ácido trifluoroacético entre 0° C y 100° C, se pueden saponificar, una

vez finalizado este procedimiento básico, si se da el caso, grupos éster existentes y/o, si se da el caso, para la formación de una sal se puede poner en contacto el producto producido del procedimiento básico con una base fuerte que ya puede contener el catión deseado.

- 5 15. Procedimiento conforme a la reivindicación 14, caracterizado porque la duración de la reacción es de 0.25 – 12 h, de preferencia, máximo 2 h, la reacción se realiza preferentemente a una temperatura de entre 20 y 40° C, de preferencia, a temperatura ambiente, y/o la reacción es una reacción "one-pot".
- 10 16. Procedimiento para la elaboración de sales conforme a la reivindicación 1 con $R^4 \neq H$, caracterizado porque una vez terminada la reacción, se transforma conforme a la reivindicación 14 el producto de reacción con $R^4 = H$ en una reacción sucesiva en forma conocida, de modo que se sustituya el hidrógeno para R^4 en conformidad con los demás significados de R^4 en la
- 15 reivindicación 1.
17. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado porque en un producto de partida empleado en el procedimiento 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-
- 20 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
- 25 se reduce al menos un – de preferencia, todos los – grupo(s) NO_2 en NH_2 .
18. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 14 a 17, 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 $R^3 =$ alquilo C_{1-4} , en especial un producto del procedimiento con $R^3 = CH_3$ 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, $40^\circ C - 60^\circ C$.

19. Medicamento que contiene como sustancia activa por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 13, 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.

20. Uso de por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 13; 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.

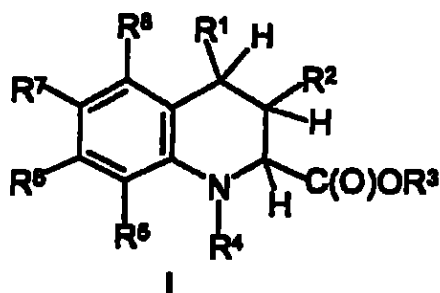
21. Uso de por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 13; si se da el caso, en la forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en la forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla; para elaborar un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria, el prurito, el tinnitus aurium y/o la diarrea.

22. Uso de por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 13; 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 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.

23. Uso de por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 13; 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 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.

Reivindicaciones de patente modificadas (11.08.2003)

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



5

en la forma de sus sales fisiológicamente compatibles con cationes o bien bases; 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

R^1 y R^2 forman juntos de manera respectivamente sustituida en forma simple o múltiple o no sustituida,

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

15

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

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

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

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

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

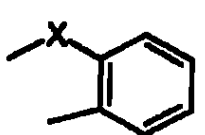
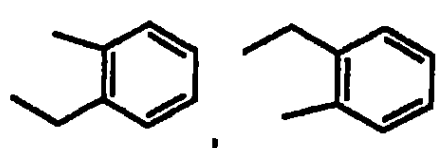
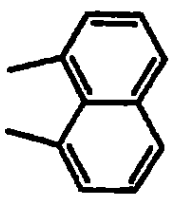
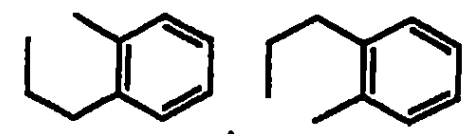
20

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

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

$-CH_2-O-CH_2-$,

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



X = O, S.

5 **R³ está seleccionado 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 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;

15 **R⁴ está seleccionado de**

R^{4a} o ZR^{4a} 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^{4a} seleccionado de

5

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_6 , 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;

10

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ o bien $S(O_2)R^9$ con R^9 seleccionado de

15

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_6 , 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-naftil 2-, 3- o 4-piridilo; tiazolilo;

20

25

SR^{10} con R^{10} seleccionado de

4 97 101

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

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ o $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, donde R^{11} , R^{12} y R^{13} están

5 seleccionados en forma independiente entre sí 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
10 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,
15 respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o
no sustituido;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente entre sí
de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} o
20 alquinilo C_2-C_{10} , respectivamente ramificado o no ramificado,
sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido;

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$,
 $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ o bien $S(O_2)R^{14}$, donde R^{14} está
seleccionado de

25 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; alquilarlo 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;

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$ $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ o $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ o $S(O_2)NR^{15}R^{16}$, donde R^{15} , R^{16} y R^{17} 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; alquilarlo 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

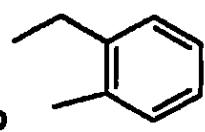
R^{15} y R^{16} o R^{16} y R^{17} forman juntos un cicloalquilo C_3-C_8 , saturado o no saturado, sustituido en forma simple o múltiple, o bien un heterociclo respectivo, en el cual por lo menos un átomo C en el anillo está reemplazado por S, O o N; o

R^5 y R^6 , R^6 y R^7 o R^7 y R^8 forman conjuntamente
 $=CR^{16}-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^{16}=CH-CH=$,

con R^{16} 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;

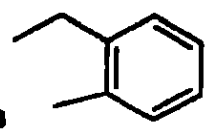
con la reserva de que

si R^1 y R^2 forman juntos $-CH=CH-CH_2-$ o  y R^3

corresponde a (-)-p-mentan-3-ol, en especial mentol, o borneol, no al
mismo tiempo $R^7 = Cl$ y R^5, R^6 y $R^8 = H$,

si R^1 y R^2 forman juntos $-CH=CH-CH_2$ y R^3 corresponde a CH_3 , no al
mismo tiempo $R^7 = H, Cl$ u OCH_3 y R^5, R^6 y $R^8 = H$,

si R^{1b} y R^{2a} forman juntos $-CH=CH-CH_2$ y R^3 corresponde a H, no al
mismo tiempo $R^7 = OCH_3$ o $C(O)NH_2$ y R^5, R^6 y $R^8 = H$, R^5 y $R^7 =$
 CH_3 y R^6 y $R^8 = H$ o $R^5 = OCH_3$ y R^6, R^7 y $R^8 = H$,

si R^{1b} y R^{2a} forman juntos  u $-O-CH_2-CH_2-$ y R^3
corresponde a C_2H_5 , no al mismo tiempo $R^7 = H, Cl, CH_3, OCH_3$ o
 NO_2 y R^5, R^6 y $R^8 = H$ o $R^5 = NO_2$ y R^6, R^7 y $R^8 = H$;

2. Sales conforme a la invención 1, caracterizadas porque las sales están
seleccionadas de sales de NH_4^+ , sales de (mono-) o (di-) potasio, magnesio
o calcio, en especial sales de NH_4^+ .

3. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque
 R^4 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;

C(O)R⁹ con R⁹ 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; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido, en especial fenetilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1-naftilo o 2-naftil 2-, 3- o 4-piridilo; tiazolilo.

4. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R⁴ está seleccionado de

H; alquilo C₁-C₁₀, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; fenilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; de preferencia, H, CH₃ o C₂H₅, en especial H.

5. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R³ 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 N u O; alquilarilo, sustituido en forma simple o

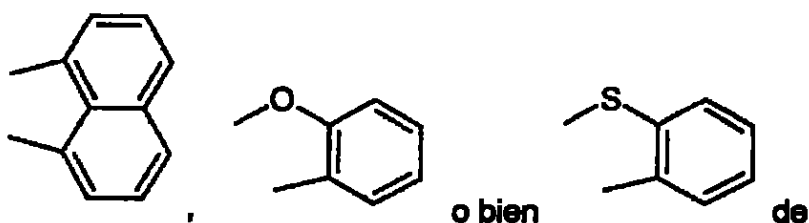
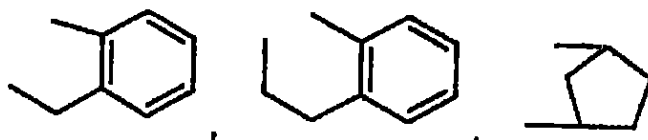
múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, respectivamente sustituido en forma simple o múltiple o no sustituido.

6. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque R^3 está seleccionado de

5 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.

7. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque R^1 y R^2 forman juntos

$-O-CH_2-CH_2-$, $(-CH_2)_n$ con $n = 3 - 6$, de preferencia, 3 ó 6, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$



15 preferencia, $-CH=CH-CH_2-$ o $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, en especial $-CH=CH-CH_2-$.

8. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas porque R^5 , R^6 , R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente entre sí de

20 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; 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;

OR^{14} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$ o SR^{14} , donde R^{14} 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;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, donde R¹⁵ y R¹⁶ están seleccionados en
forma independiente entre sí de

H; 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.

9. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque
R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados en forma independiente entre sí de

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;

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ o SR¹⁴, donde R¹⁴ está seleccionado de
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, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados en forma independiente
entre sí de

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

OR¹⁴ o SR¹⁴, con R¹⁴ seleccionado de

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,

5 en especial, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados en forma independiente entre sí de

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

10. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizadas porque

10 R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados en forma independiente entre sí de

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, CF₃; alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, respectivamente ramificado o no ramificado, y no sustituido;

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ o SR¹⁴, donde R¹⁴ 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, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados en forma independiente entre sí de

20 H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃; alquilo C₁-C₄, ramificado o no ramificado, y no sustituido;

OR¹⁴ o SR¹⁴, con R¹⁴ seleccionado de

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,

25 en especial, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están seleccionados en forma independiente entre sí de

11 108
104

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

11. Sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque

R⁵, R⁶ y R⁸ significan H como también R⁷ significa Cl o

5 R⁵ y R⁷ significan H como también R⁶ y R⁸ significan Cl.

12. Sales de derivados del ácido 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- carboxílico sustituidos conforme a una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque se trata de sales de los siguientes compuestos:

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

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

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

15 ácido 1,3-dicloro- 5,6,6a,7,8,12b-hexahidro- benzo[k] fenantridina-6-carboxílico,

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

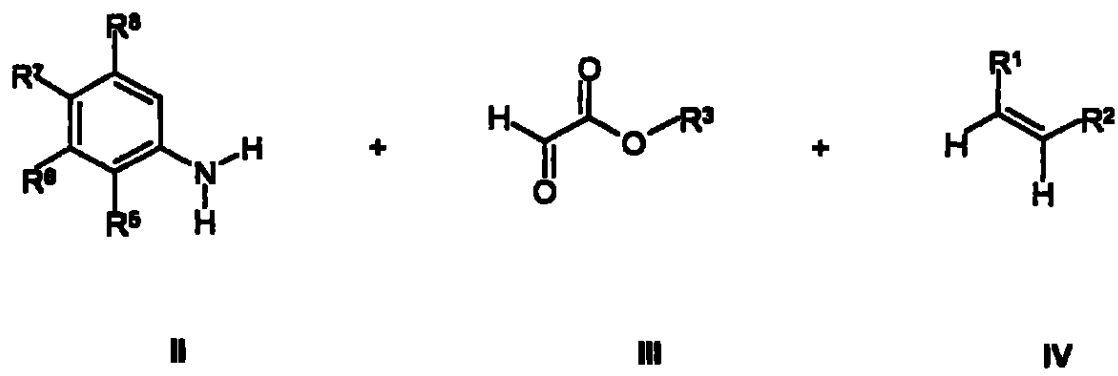
20 ácido 7,9-dicloro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-ciclopenta [c] quinolin-4- carboxílico;

donde se trata, de preferencia, del 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b- tetrahydro- 3H- ciclopenta [c]quinolin-4-carboxilato; sal sódica o 7,9-dicloro- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-ciclopenta [c]quinolin-4-carboxilato; sal sódica, en especial 7,9-dicloro- 3a,4,5,9b-tetrahydro- 3H-ciclopenta [c]quinolin-4- carboxilato; sal sódica.

25 13. Procedimiento para la elaboración de sales conforme a la reivindicación 1 con R⁴ = H, caracterizado porque se transforman anilinas conforme a la fórmula II, en las que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen en forma independiente entre sí

12
105
109

respectivamente uno de los significados indicados en la reivindicación 1 o están provistos de un grupo de protección,



- 5 con éster del ácido glioxálico o, si se da el caso, ácido glioxálico conforme a la fórmula III y olefinas conforme a IV, en las que R¹, R² y R³ tienen en forma independiente entre sí respectivamente uno de los significados indicados en la reivindicación 1 o están provistos de un grupo de protección, con ácido trifluoroacético entre 0° C y 100° C, se pueden saponificar, una
- 10 vez finalizado este procedimiento básico, si se da el caso, grupos éster existentes y/o, si se da el caso, para la formación de una sal se puede poner en contacto el producto producido del procedimiento básico con una base fuerte que ya puede contener el catión deseado.
14. Procedimiento conforme a la reivindicación 13, caracterizado porque la
- 15 duración de la reacción es de 0.25 – 12 h, de preferencia, máximo 2 h, la reacción se realiza preferentemente a una temperatura de entre 20 y 40° C, de preferencia, a temperatura ambiente, y/o la reacción es una reacción "one-pot".
15. Procedimiento para la elaboración de sales conforme a la reivindicación 1
- 20 con R⁴ ≠ H, caracterizado porque una vez terminada la reacción, se transforma conforme a la reivindicación 13 el producto de reacción con R⁴ = H en una reacción sucesiva en forma conocida, de modo que se sustituya el

hidrógeno para R^4 en conformidad con los demás significados de R^4 en la reivindicación 1.

- 5 16. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque en un producto de partida empleado en el procedimiento 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
- 10 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 .
- 15 17. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 13 a 16, 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 $R^3 =$ alquilo C_{1-4} , en especial un producto del procedimiento con $R^3 = CH_3$ 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, $40^\circ C$ – $60^\circ C$.
- 20 18. Medicamento que contiene como sustancia activa por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12, 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
- 25 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.
19. Uso de por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12; 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.

20. Uso de por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12; 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 de la incontinencia urinaria, el prurito, el tinnitus aurium y/o la diarrea.

21. Uso de por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12; 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 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 ansiólisis y/o anestesia.

22. Uso de por lo menos una sal conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12; 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 casos de esquizofrenia, Morbus Alzheimer,

108

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.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3068-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/SA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/ 08729	internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/08/2002	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/08/2001
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH		

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 9 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 offenbarten 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:

BALZE SUBSTITUIERTER 1, 2, 3, 4, -TETRAHYDROCHINOLIN-2-CARBONSAUREDERIVATE 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

☒ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld 1.2

Die Recherche für die 2. Erfindung ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich der Patentansprüche unmöglich. Die Recherche wurde daher beschränkt auf die beanspruchte Struktur in Kombination mit der Verwendung in der Behandlung von Schmerz (vgl. vorliegende Beschreibung, Seite 1, Zeile 11).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-5 (jeweils teilweise); 6; 9-23 (jeweils teilweise)

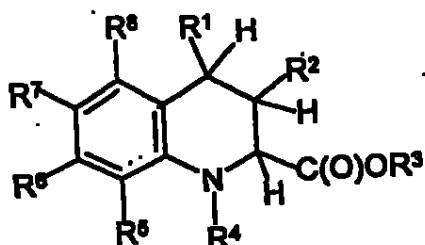
Verbindungen der Formel I worin R1 und R2 zusammen einen Ring bilden, und entsprechende Herstelllungen, Zusammensetzungen und Verwendungen

2. Ansprüche: 1-5 (jeweils teilweise); 7, 8; 9-23 (jeweils teilweise)

Verbindungen der Formel I worin R1 und R2 zusammen keinen Ring bilden, und entsprechende Herstelllungen, Zusammensetzungen und Verwendungen

Feld III WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.



I.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/47 A61K31/4738 C07D221/16 C07D215/48 C07D491/04
C07D221/18 A61P25/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 34111 A (TREGA BIOSCIENCES INC) 6. August 1998 (1998-08-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 58, Zeile 8 - Zeile 18; Ansprüche 1,3 Seite 69, Zeile 5; Abbildung 1 Seite 96, Zeile 14; Abbildung 3 Seite 48, Zeile 10 - Zeile 11 ---	1-6,9-23
X	WO 99 64411 A (FABIO ROMANO DI ;GLAXO WELLCOME SPA (IT)) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Seite 6, Zeile 1 - Zeile 4; Anspruch 1; Beispiele 1,2,14-19 Seite 10, Zeile 16 -Seite 11, Zeile 4 Seite 11, Zeile 33 -Seite 12, Zeile 8 Seite 62, Zeile 32 -Seite 63, Zeile 17 --- -/-	1-5,7-23

☒ 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

16. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12. 11. 02

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Seymour, L

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 58875 A (BLOMS FUNKE PETRA ;ENGLBERGER WERNER (DE); JAGUSCH UTZ PETER (DE);) 16. August 2001 (2001-08-16) Beispiele Ansprüche 1,22-25 ---	1-23
X	WO 98 34115 A (TREGA BIOSCIENCES INC) 6. August 1998 (1998-08-06) Seite 57, Zeile 14 - Zeile 23; Anspruch 1 Seite 48, Zeile 12 - Zeile 13; Abbildungen 1,2 ---	1-5,7-23
X	EP 0 386 839 A (MERCK SHARP & DOHME) 12. September 1990 (1990-09-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 1 - Zeile 7; Anspruch 1 Beispiele ---	1-5,7-23
X	US 4 898 854 A (HUTCHISON ALAN J ET AL) 6. Februar 1990 (1990-02-06) Spalte 1, Zeile 58 - Zeile 68 Spalte 4, Zeile 10 - Zeile 34; Beispiele 9-11 ---	1-5,7-23
X	CARLING R W ET AL: "2-CARBOXYTETRAHYDROQUINOLINES. CONFORMATIONAL AND STEREOCHEMICAL REQUIREMENTS FOR ANTAGONISM OF THE GLYCINE SITE ON THE NMDA RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 35, 1992, Seiten 1942-1953, XP001002472 ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-5,7-23
X	LEESON P D ET AL: "4-AMIDO-2-CARBOXYTETRAHYDROQUINOLINE. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR ANTAGONISM AT THE GLYCINE SITE OF THE NMDA RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 36, Nr. 11, 1992, Seiten 1954-1968, XP000919439 ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-5,7-23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08729

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
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
WO 9964411 A	16-12-1999	AU 753867 B2	31-10-2002
		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 2002169186 A1	14-11-2002
		US 6362199 B1	26-03-2002
		US 2002052391 A1	02-05-2002
		ZA 200007225 A	06-03-2002
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 9834115 A	06-08-1998	AU 8191998 A	25-08-1998
		EP 0977989 A1	09-02-2000
		WO 9834115 A1	06-08-1998
EP 0386839 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
US 4898854 A	06-02-1990	AT 63560 T	15-06-1991
		AU 593553 B2	15-02-1990
		AU 5784686 A	27-11-1986
		CA 1312331 A1	05-01-1993
		CY 1769 A	20-10-1995
		DD 261164 A5	19-10-1988
		DE 3679236 D1	20-06-1991
		DK 242786 A	25-11-1986
		EP 0203891 A2	03-12-1986
		ES 8707250 A1	01-10-1987
		FI 862093 A ,B,	25-11-1986

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Akterzeichen

PCT/EP 02/08729

Form ID: PCT/SA/210 (Arturo Pineda family) July 1982

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

122
118

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3068-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP0208729	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05.08.2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03.08.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/47		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH		

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 5 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 15 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 Einheitslichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 68.2 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 24.10.2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80289 München Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Seymour, L Tel. +49 89 2369-6664 

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

1-66 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr

1-22 eingegangen am 18 08 2003 mit Schreiben vom 14 08 2003

- 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

- 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)

120

6 Etwaige zusätzliche Bemerkungen

IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1 Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder

- ☒ die Ansprüche eingeschränkt
- ☒ zusätzliche Gebühren entrichtet
- ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet
- ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet

2 ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68 1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern

3 Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13 1, 13 2 und 13 3

- ☐ erfüllt ist
- ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist

4 Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

- ☒ alle Teile
- ☐ die Teile die sich auf die Ansprüche Nr beziehen

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
Nein	Ansprüche 1-22
Ja	Ansprüche
Nein	Ansprüche 1-22
Ja	Ansprüche 1-22
Nein	Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

2 Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

L

Zu Punkt V

1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen

- D1 WO-A-98 34111 in der Anmeldung erwähnt
- D2 WO-A-99 64411
- D3 WO-A-01 58875
- D4 WO-A-98 34115
- D5 EP-A-0 386 839 in der Anmeldung erwähnt
- D6 US-A-4 898 854
- D7 J Med Chem 1992, 35, 1942-1953 in der Anmeldung erwähnt
- D8 J Med Chem 1992, 35, 1954-1968, in der Anmeldung erwähnt

2 Angaben in der Beschreibung (S 16, Z 29 - S 18, Z 14) und die Beispiele 1-52, die nicht unter die vorliegenden Ansprüche fallen, erwecken den Eindruck, daß der Gegenstand, für den Schutz begehrt wird, nicht dem in den Ansprüchen definierten Gegenstand entspricht (Artikel 6 PCT) Die folgende Analyse gilt nur für den in den Ansprüchen definierten Gegenstand, d h für die Derivate der Formel I in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw Basen gemäß der Definition auf Seite 17, Zeilen 6 bis 13

3 Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

3 1 Von den in den Entgegenhaltungen D2 und D4-D8 offenbarten Tetrahydrochinolinen unterscheiden sich die anmeldungsgemäßen Verbindungen durch die Anwesenheit eines ankondensierten Ringes (vgl vorliegende Definition von R¹/R²)

3 2 Eine genusche Gruppe von Verbindungen wird sowohl von der in den vorliegenden Ansprüchen 1-10 definierten Formel I als auch von der Formel I in der Entgegenhaltung D1 umfaßt (vgl Ansprüche 1 und die Definition von Salzen in D1, S 40, Z 24 - S 41, Z 24) Die Untergruppe, wonn R⁵ Carboxy bedeutet, ist in D1 auch offenbart (siehe S 48, Z 10 - 11, Ausgangsstoff Glyoxalsäure und S 69, Z 5, Z 96, Z 14) Es ist nicht möglich, der vorliegenden Anmeldung eine neue technische Lehre zu entnehmen, wodurch der Anmeldungsgegenstand dem Stand der Technik ein neues technisches Element hinzufügen würde Die

122

Verwendung für die Schmerztherapie wird auch in D1 offenbart (S 58, Z 8)

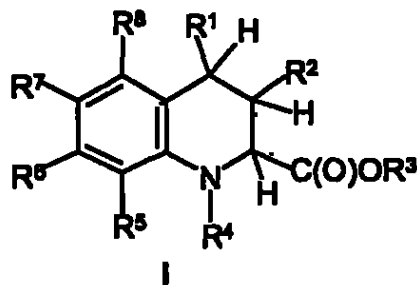
Vorliegende Ansprüche 11 und 12 sind neu gegenüber D1, da Y nicht Chlor sein kann

- 3 3 Das Dokument D3, das auf denselben Erfinder wie die vorliegende Anmeldung zurückgeht, wird im Recherchenbericht als P-Dokument bezeichnet. Allerdings werden die Salze mit Basen, vorzugsweise Natriumsalze, dann offenbart, als zwangsläufiges Produkt des auf Seite 34 (Z 5 - 12) beschriebenen Verfahrens (siehe auch S 50, Z 1-9 und entsprechende Beispiele). Für die Teile der vorliegenden Anmeldung die schon in D3 offenbart wurden, ist der Prioritätsanspruch ungültig, da das vorliegende Prioritätsdokument nicht die "erste Anmeldung" ist (siehe die PCT Richtlinien, V-1 4, Artikel 8(2)(a)). D3 ist daher teilweise Stand der Technik nach Artikel 33(2) PCT und zerstört die Neuheit der vorliegenden Ansprüche 1 und 3-17. Es ist zudem anzumerken, daß die vorliegenden Beispiele mit den aus D3 weitgehend identisch sind.

4 Erfindensche Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Dokument D1 offenbart 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, ihre physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen, und ihre Verwendung in der Schmerztherapie (vgl. Punkt 3.2). Da die vorliegende Grundstruktur und Aktivitäten schon im Stand der Technik bekannt sind, kann keine erfindensche Tätigkeit anerkannt werden. Der Substituent Y in D1 fungiert nur als Anker in der Synthese (vgl. S 44, Z 7-13), der Fachmann würde dieses Merkmal daher nicht als essentiell für die offenbarten Aktivitäten erachten.

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



5

in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit Kationen bzw. Basen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis,

10

worin

15

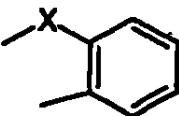
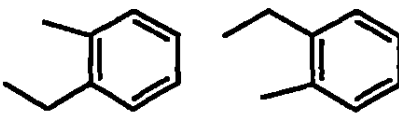
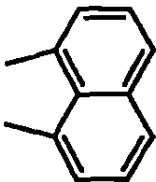
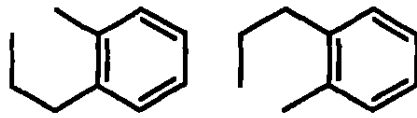
R^1 und R^2 zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

20

- $(CH_2)_n$ - mit $n = 3-10$,
- CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-,
- CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-
- CH₂-CH=CH-CH₂-,
- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-
- CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,
- O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-
- O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-
- CH₂-O-CH₂-,
- CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-

25

128



X = O, S

bilden,

 R^3 ausgewählt ist aus

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

G3068-PCT-Neue Ansprüche.doc

GEÄNDERTES BLATT

R^4 ausgewählt ist aus

R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1-C_6$ -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

H, C_1-C_{12} -Alkyl, C_2-C_{12} -Alkenyl oder C_2-C_{12} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_6 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

H, C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, C_3-C_6 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyndyl, Thiazolyl,

SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

03068 PCT-Neue Ansprüche.doc

GEÄNDERTES BLATT

Geänderte Patentansprüche (11.08.2003)

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

5 $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13}
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

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

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

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

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

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

Geänderte Patentansprüche (11.08.2003)

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

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$ $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ oder $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ oder $S(O_2)NR^{15}R^{16}$, wobei R^{15} , R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

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

oder

R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam

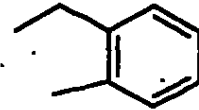
$=CR^{16}-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^{16}=CH-CH=$ bilden,

mit R^{16} ausgewählt aus

Geänderte Patentansprüche (11.08.2003)

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 , mit der Maßgabe, daß,



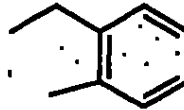
wenn R¹ und R² zusammen -CH=CH-CH₂- oder bilden und R³ (-)-p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig R⁷ = Cl und R⁵, R⁶ und R⁸ = H sind,

10

wenn R¹ und R² zusammen -CH=CH-CH₂- bilden und R³ CH₃ entspricht, nicht gleichzeitig R⁷ = H, Cl oder OCH₃ und R⁵, R⁶ und R⁸ = H sind,

15

wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen -CH=CH-CH₂- bilden und R³ H entspricht, nicht gleichzeitig R⁷ = OCH₃ oder C(O)NH₂ und R⁵, R⁶ und R⁸ = H, R⁵ und R⁷ = CH₃ und R⁶ und R⁸ = H oder R⁵ = OCH₃ und R⁶, R⁷ und R⁸ = H sind,



20

wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen bilden und R³ C₂H₅ entspricht, nicht gleichzeitig R⁷ = H, Cl, CH₃, OCH₃ oder NO₂ und R⁵, R⁶ und R⁸ = H oder R⁵ = NO₂ und R⁶, R⁷ und R⁸ = H sind;

25

2. Salze gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Salze ausgewählt sind aus NH₄⁺-Salzen, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salzen, insbesondere NH₄⁺-Salzen.

3. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R⁴ ausgewählt ist aus

5 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

C(O)R⁹ mit R⁹ ausgewählt aus

15 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl.

20

4. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R⁴ ausgewählt ist aus

25 H; C₁-C₁₀- Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

5. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß R³ ausgewählt ist aus
- 30

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt,

G3062-PCT-Neue Ansprüche.doc

GEÄNDERTES BLATT

Geänderte Patentansprüche (11.08.2003)

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

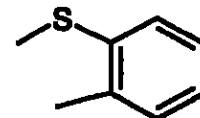
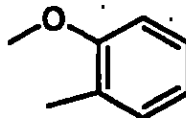
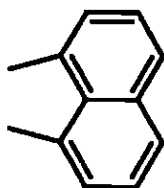
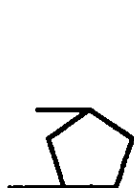
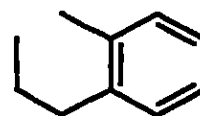
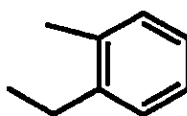
6. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß R^3 ausgewählt ist aus

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

7. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen

-O-CH₂-CH₂-, (-CH₂)_n mit n=3-6, vorzugsweise 3 oder 6, -CH=CH-

CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-,



vorzugsweise -CH=CH-CH₂- oder -CH=CH-CH₂-CH₂-, insbesondere -CH=CH-CH₂-, bilden.

8. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

Geänderte Patentansprüche (11.08.2003)

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

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

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, wobei R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

9. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

Geänderte Patentansprüche (11.08.2003)

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

H, F, Cl, Br, I, CN; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus

C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

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

H, F, Cl, Br, I, CN; CH₃, CF₃, t-Butyl, i-Butyl, -OCH₃, -OCF₃, -SCH₃, -O-Phenyl.

10. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, CF₃; C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl oder C_2 - C_8 -Alkynyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, und unsubstituiert;

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

H; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

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

H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃; C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und unsubstituiert;

133

OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach
oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

insbesondere R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt
sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; CH₃, CF₃, t-Butyl, i-Butyl, -OCH₃, -OCF₃, -
SCH₃, -O-Phenyl.

11. Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet,
daß

R⁵, R⁶ und R⁸ H sowie R⁷ Cl oder
R⁵ und R⁷ H sowie R⁶ und R⁸ Cl bedeuten.

12. Salze substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate
gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß
es sich um Salze folgender Verbindungen handelt:

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

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

6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-
carbonsäure

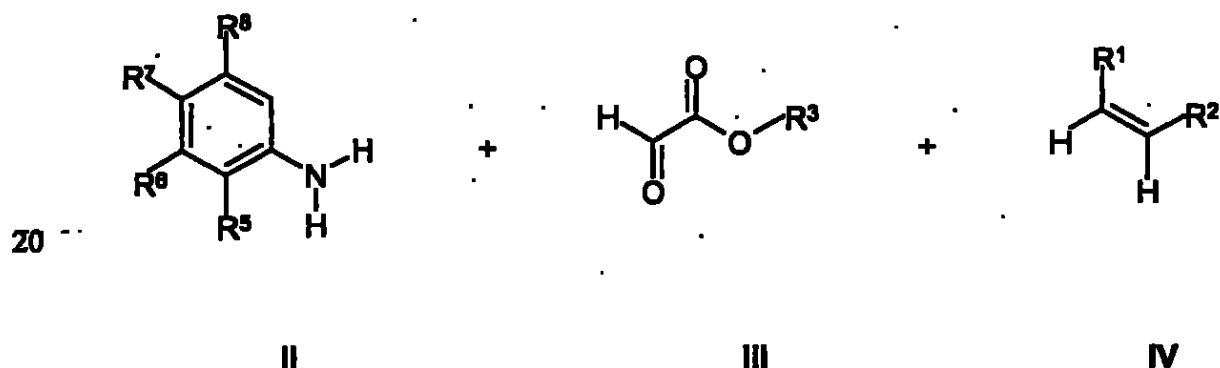
1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-
carbonsäure

1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-Indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure

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

es sich vorzugsweise um 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz oder 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz, insbesondere um 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carboxylat; Natriumsalz handelt.

13. Verfahren zur Herstellung von Salzen gemäß Anspruch 1 mit $R^4 = H$,
dadurch gekennzeichnet, daß Aniline gemäß Formel II, in denen R^5 ,
15 R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1
angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe
versehen sind,



25 mit Glyoxalsäureester oder gegebenenfalls Glyoxalsäure gemäß Formel III und Olefinen gemäß Formel IV, in denen R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben oder mit einer Schutzgruppe versehen sind, mit Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden,

Geänderte Patentansprüche (11.08.2003)

gegebenenfalls nach Abschluß dieses Grundverfahrens bestehende Estergruppen verseift werden und/oder gegebenenfalls das entstehende Produkt des Grundverfahrens zur Salzbildung mit einer starken Base, die bereits das gewünschte Kation enthalten kann, in Verbindung gebracht wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 Stunden, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.
15. Verfahren zur Herstellung von Salzen gemäß Anspruch 1 mit $R^4 \neq H$, dadurch gekennzeichnet, daß nach Ablauf der Reaktion nach Anspruch 13 das Reaktionsprodukt mit $R^4 = H$ in einer Folgereaktion in-bekannter Weise umgesetzt wird, so daß der Wasserstoff für R^4 entsprechend der übrigen Bedeutungen von R^4 in Anspruch 1 substituiert wird.
16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß in einem in den Verfahren eingesetzten Ausgangsprodukt mindestens eine OH-Gruppe durch eine $OSi(Ph)_2$ tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH_2 -Gruppe durch eine NO_2 -Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle - $OSi(Ph)_2$ tert-Butyl-Gruppe/n mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamid, bevorzugt Natriumamid, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO_2 -Gruppe/n - vorzugsweise alle - zu NH_2 reduziert wird.

Geänderte Patentansprüche (11.08.2003)

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH₃- und/oder C(S)OCH₃-Gruppe oder ein Verfahrensprodukt mit R³ = C₁₋₄-Alkyl, insbesondere ein Verfahrensprodukt mit R³ = CH₃ oder C₂H₅, mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol oder Ethanol bei 0°C – 100°C, vorzugsweise 40°C – 60°C, verseift wird.
18. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.
19. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne.
20. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur

G3068-PCT-Neue Ansprüche.doc

GEÄNDERTES BLATT

137

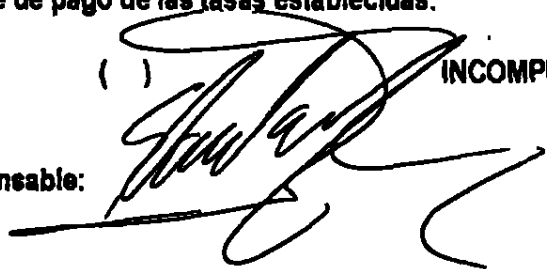
- 5 21. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugerscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.
- 10 22. Verwendung mindestens eines Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie
- 15 inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.
- 20
- 25

142
138

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04000311 00000000 Folios: 141
Fecha (ACT): 2004-02-03 16:44:17
Trámite : 011 PET-PATENT 379 FASE HAC: 411 PRESENTAC
Paseado a la sala de tramitación por el sistema informático

143

139

(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)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/013530 A2

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/47,
31A738, C07D 221/16, 491/04, 221/18, A61P 25/04,
C07D 215/48

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08729

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

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 37 488.7 3. August 2001 (03.08.2001) DE

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

(72) Erfinder; und

(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAUL, Corinna
[DE/DE]; Oppenheffallee 83-85, 52066 Aachen (DE).
PRZEWOBNY, Michael [DE/DE]; Suermondtplatz 3,
52062 Aachen (DE). ENGLBERGER, Werner, Günter
[DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (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, KH, 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.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches 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, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und ersucht zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

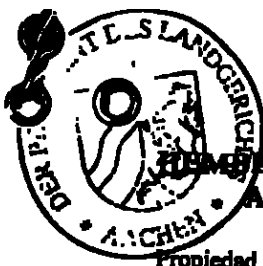
WO 03/013530 A2

(54) Title: SALTS OF SUBSTITUTED 1, 2, 3, 4-TETRAHYDROISOQUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SALZE SUBSTITUIERTER 1, 2, 3, 4- TETRAHYDROCHINOLIN-2-CARBONSÄUREDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to salts of substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylic acid derivatives, in addition
to a method for the production thereof, the use thereof in the production of medicaments and medicaments containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Salze substituierter 1, 2, 3, 4- Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederi-
vate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese
Verbindungen.



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.**

140
140
008
BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, modelos, 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. Riqués
(Managing Director) (Head of Patent Deptn.)

452
191
053

**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 Ago. 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

Ziegleierstraße 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, Germany before me, a Notary
Public of Aachen, 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

Johannes Schneider
Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

On this 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) Johannes Schneider

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

day of

at

State

14
+16
~~070~~

Handenrolle Nummer 1329 für 2002

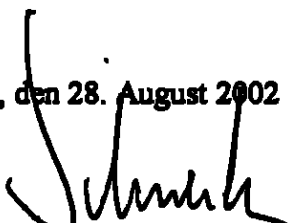
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

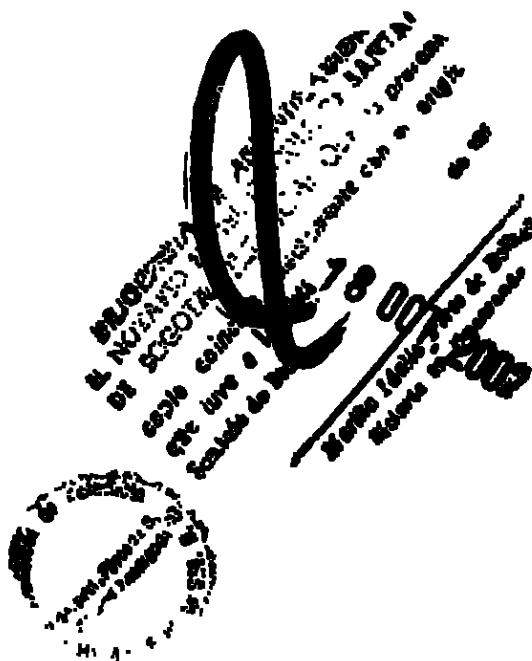
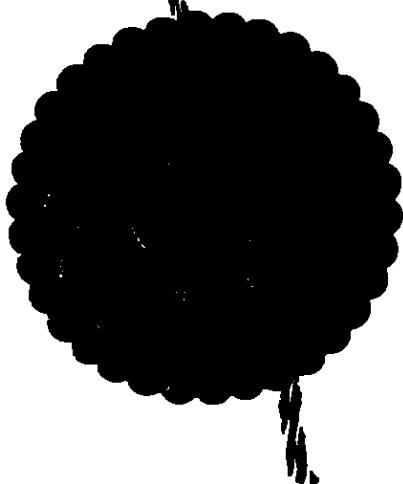
1. Herrn Dr. Eric-Paul Pâques, geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

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



143 5 47

0.1

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Schneider

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des (des) Notars

Bestätigt

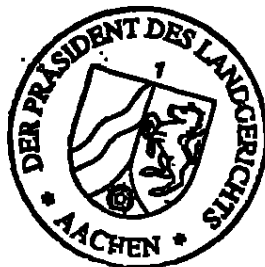
5. In Aachen

6. am 30 Aug 02

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

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

9. Stempel:



10. Unterschrift:

[Handwritten signature]
(Gerichtsprotokoll)
1. Notar
2. Richter
3. Richter
4. Richter
5. Richter
6. Richter
7. Richter
8. Richter
9. Richter
10. Richter
11. Richter
12. Richter
13. Richter
14. Richter
15. Richter
16. Richter
17. Richter
18. Richter
19. Richter
20. Richter
21. Richter
22. Richter
23. Richter
24. Richter
25. Richter
26. Richter
27. Richter
28. Richter
29. Richter
30. Richter
31. Richter
32. Richter
33. Richter
34. Richter
35. Richter
36. Richter
37. Richter
38. Richter
39. Richter
40. Richter
41. Richter
42. Richter
43. Richter
44. Richter
45. Richter
46. Richter
47. Richter
48. Richter
49. Richter
50. Richter
51. Richter
52. Richter
53. Richter
54. Richter
55. Richter
56. Richter
57. Richter
58. Richter
59. Richter
60. Richter
61. Richter
62. Richter
63. Richter
64. Richter
65. Richter
66. Richter
67. Richter
68. Richter
69. Richter
70. Richter
71. Richter
72. Richter
73. Richter
74. Richter
75. Richter
76. Richter
77. Richter
78. Richter
79. Richter
80. Richter
81. Richter
82. Richter
83. Richter
84. Richter
85. Richter
86. Richter
87. Richter
88. Richter
89. Richter
90. Richter
91. Richter
92. Richter
93. Richter
94. Richter
95. Richter
96. Richter
97. Richter
98. Richter
99. Richter
100. Richter

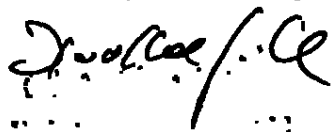
148 ✓
144
~~072~~

[Handwritten signature]

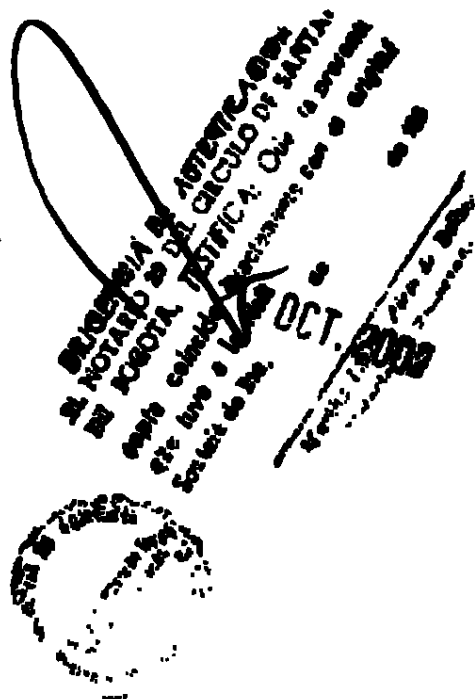
145
149
8-3

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



Folio 150-157
Extracto publicación

..



152
146

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Humberto Rubio Camacho
Apoderado
Grünenthal GMBH

Oficio N° 02165

ASUNTO:	Radicación N°	04-8311
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/08729
	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 _____.