



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

09-77133

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. **EXPEDIENTE N°** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTOS DE 6-BENCIL-2,3,4,7-TETRAHIDRO-
INDOLO[2,3-c]QUINOLINA.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 471/04

71. **SOLICITANTE** NYCOMED GMBH

DOMICILIO Konstanz, Alemania.

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

99/



No. 09-077133- -00000-0000

Fecha: 2009-07-24 14:38:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 164

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NYCOMED GMBH

Dirección: Byk-Gulden-Strasse 2, 78467,
Konstanz, Alemania.

Nacionalidad o domicilio: Konstanz,
Alemania.

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

41.654.882

TP

20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/051076

Fecha 30 de enero de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/095835 A1

Fecha 14 de agosto de 2008

6 **TÍTULO (54)** COMPUESTOS DE 6-BENCIL-2,3,4,7-TETRAHIDRO-INDOLO[2,3-c]QUINOLINA.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 471/04

8 **Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

EUROPA

(32) Fecha

05 de febrero de 2007

(31) Número de Solicitud

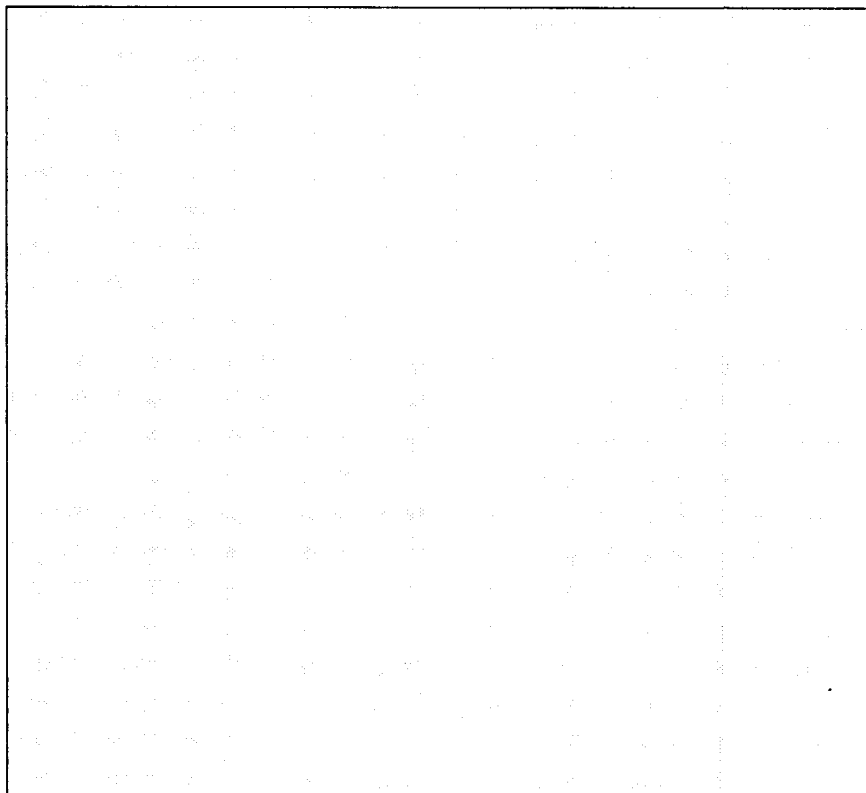
07101742.0

9 **Comprobante de pago No.** 09 - 49,354

Fecha 7 de julio de 2009

- ☒ 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
- ☐ 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 de 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 deposito 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 *Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

XII : 300176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 49,354
FECHA : JULIO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-077133- -00000-0000

Fecha: 2009-07-24 14:38:21 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 164

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEI Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111710222	06/07/2009	79,990,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

P-2264
2

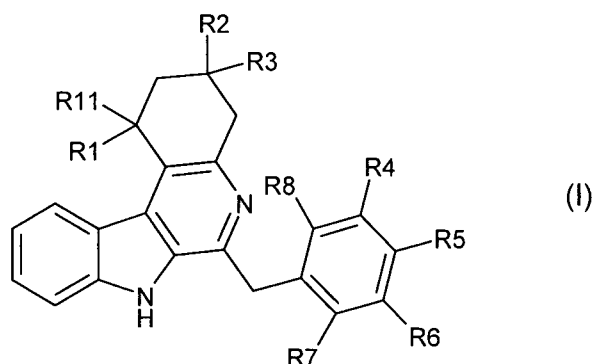
ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **WEINBRENNER, Steffen**
(Luzzilonweg 4, 78465 Konstanz, Alemania);
- 2.) **DUNKERN, Torsten**
(Kastanienweg 24, 78269 Volkertshausen, Alemania);
- 3.) **MARX, Degenhard**
(Obere Reute 15, 78345 Moos, Alemania);
- 4.) **SCHMIDT, Beate**
(Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach, Alemania);
- 5.) **STENGEL, Thomas**
(Mainaustr. 209c, 78464 Konstanz, Alemania);
- 6.) **FLOCKERZI, Dieter**
(Ackerweg 26, 78476 Allensbach, Alemania);
- 7.) **KAUTZ, Ulrich**
(Prof.-Schmider-Str. 12, 78476 Allensbach, Alemania);
- 8.) **HAUSER, Daniela**
(Hadumothstr. 11, 78224 Singen, Alemania);
- 9.) **DIEFENBACH, Jörg**
(Am Hopfenbühl 17, 78333 Stockach-Winterspüren, Alemania);
- 10.) **CHRISTIAANS, Johannes A. M.**
(Oostermoer 35, NL-8245 DG Lelystad, Países Bajos);
- 11.) **MENGE, Wiro M.P.B.**
(Pontanuslaan 11, NL-6821 HM Arnhem, Países Bajos).

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula (I)



en donde R1 a R8 y R11 tienen los significados dados en la descripción, las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos, y los estereoisómeros de los compuestos, las sales, los N-óxidos de los compuestos y los N-óxidos de las sales de los mismos son efectivos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

COMPUESTOS DE 6-BENCIL-2,3,4,7-TETRAHIDRO-INDOLO[2,3-c]QUINOLINA

Área de aplicación de la invención

La invención se refiere a compuestos de 6-bencil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolina, los cuales son utilizados en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

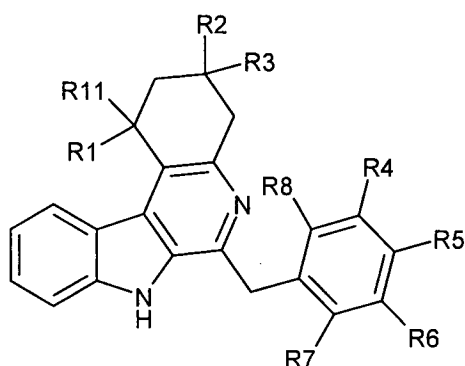
Antecedentes técnicos conocidos

La 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está descrita en Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii (1985) 3, 363-6 sin mencionar ninguna actividad farmacéutica de la misma. La WO 02/064590 describe compuestos inhibidores de PDE5 heterocíclicos que contienen nitrógeno.

Descripción de la invención

Ahora se ha hallado que los compuestos de 6-bencil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolina, que son descritos en detalle más adelante, tienen sorprendentes y ventajosas propiedades.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxilo;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxilo, alcoxi C1-3, nitro, amino, -NH-C(O)-alquilo C1-2, -NH-C(O)-NH₂ y un grupo metoxi sustituido por 2 o 3 átomos de flúor; o

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está excluido; una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

Alquilo C1-3 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos son metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y iodo, siendo preferidos flúor, cloro y bromo.

Alcoxi C1-3 representa un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un radical alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos son grupos metoxi, etoxi, n-propoxi e iso-propoxi.

El grupo -NH-C(O)-alquilo C1-2 está seleccionado de -NH-C(O)-CH₃ y -NH-C(O)-C₂H₅.

El grupo metoxi sustituido con 2 o 3 átomos de flúor representa un grupo seleccionado de un grupo difluorometoxi y un grupo trifluorometoxi.

El grupo nitro representa el grupo molecular -NO_2 , el grupo amino representa el grupo molecular -NH_2 y el grupo oxo representa el grupo molecular =O .

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxilo;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxilo, alcoxi C1-3, nitro, amino, $\text{-NH-C(O)-alquilo C1-2}$, -NH-C(O)-NH_2 y un grupo metoxi sustituido con 2 o 3 átomos de flúor; o

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R1 a R8 y R11 no es hidrógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está excluido; una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o una sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxil;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxil, alcoxi C1-3, nitro, amino, -NH-C(O)-alquilo C1-2, -NH-C(O)-NH₂ y un grupo metoxi sustituido con 2 o 3 átomos de flúor; o

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que al menos dos de los sustituyentes R1 a R8 y R11 no son hidrógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está excluido; una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxilo;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxilo, alcoxi C1-3, nitro, amino, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo C1-2}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ y un grupo metoxi sustituido con 2 o 3 átomos de flúor; o

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R4 a R8 no es hidrógeno;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxilo;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxilo, alcoxi C1-3, nitro, amino, -NH-C(O)-alquilo C1-2, -NH-C(O)-NH₂ y un grupo metoxi sustituido con 2 o 3 átomos de flúor; o

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que al menos dos de los sustituyentes R4 a R8 no son hidrógeno;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 es hidroxil;

R11 es hidrógeno;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxilo, alcoxi C1-3, nitro, amino, -NH-C(O)-alquilo C1-2, -NH-C(O)-NH₂ y un grupo metoxi sustituido con 2 o 3 átomos de flúor; o

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxilo, alcoxi C1-3, nitro, amino, -NH-C(O)-alquilo C1-2, -NH-C(O)-NH₂ y un grupo metoxi sustituido con 2 o 3 átomos de flúor; o

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está excluido; una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 es hidrógeno;

R11 es hidrógeno;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxilo, alcoxi C1-3, nitro, amino, -NH-C(O)-alquilo C1-2, -NH-C(O)-NH₂ y un grupo metoxi sustituido con 2 o 3 átomos de flúor; o

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxí;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxí, alcoxi C1-3, nitro, amino, -NH-C(O)-alquilo C1-2 y -NH-C(O)-NH₂;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está excluido; una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxí;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alcoxi C1-3;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxí y alcoxi C1-3;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está excluido;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxí;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxí y alcoxi C1-3;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 es hidrógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está excluido;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxí;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y metilo;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y metilo;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R5 es metoxi;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R8 es hidrógeno;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxí;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 es halógeno;

R5 es hidrógeno;

R6 es halógeno;

R7 es hidrógeno;

R8 es hidrógeno;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxí;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 es halógeno;

R5 es alcoxi C1-3;

R6 es hidrógeno;

R7 es hidrógeno;

R8 es hidrógeno;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxí;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 es hidrógeno;

R5 es alcoxi C1-3;

R6 es halógeno;

R7 es halógeno;

R8 es hidrógeno;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxilo;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

Debe entenderse que la invención cubre todas las combinaciones de los grupos sustituyentes referidos anteriormente. En particular, la invención cubre todas las combinaciones de los grupos preferidos descriptos en la presente.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención, los N-óxidos de los mismos, los estereoisómeros de las sales y los N-óxidos de los mismos incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases farmacéuticamente aceptables usualmente utilizadas en farmacia.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen, pero no están limitadas a, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, trifluoroacetatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, sulfosalicilatos, maleatos, lauratos, malatos, lactatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartratos, estearatos, bencensulfonatos (besilatos), toluensulfonatos (tosilatos), metansulfonatos (mesilatos), laurilsulfonatos,

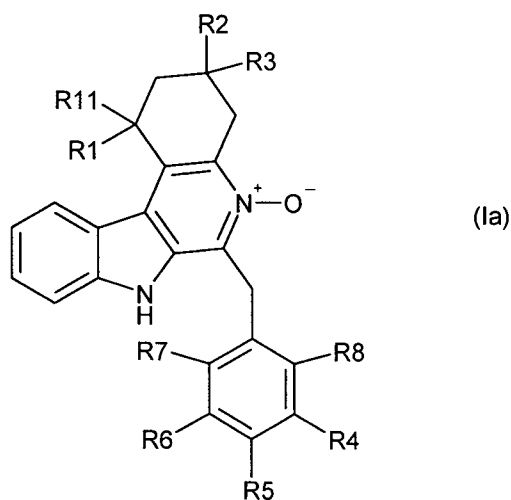
3-hidroxi-2-naftoatos, lactobionatos, galactaratos, piroglutamatos, embonatos y ascorbatos. Son preferidos los clorhidratos, succinatos, malatos y piroglutamatos de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero no están limitados a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, megulimina y guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, particularmente, sales solubles en agua.

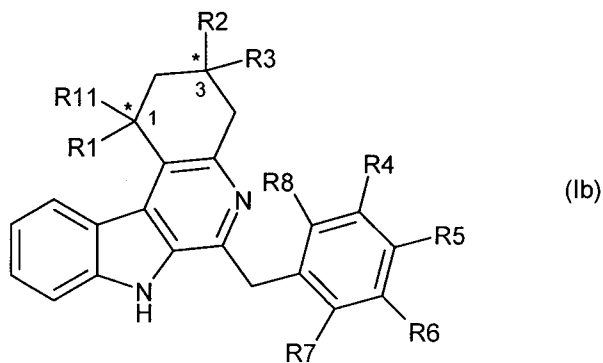
Los compuestos de acuerdo con la invención, las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos y los estereoisómeros de los compuestos, sales, N-óxidos de los compuestos y N-óxidos de las sales de los mismos pueden contener, por ej. cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de solventes. En consecuencia, están incluidos dentro del alcance de la invención todos los solvatos de los compuestos de la fórmula (I), las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos y los estereoisómeros de los compuestos, sales, N-óxidos de los compuestos y N-óxidos de las sales de los mismos. Los hidratos son un ejemplo preferido de dichos solvatos.

Los N-óxidos de los compuestos de acuerdo con la invención, las sales de los mismos, los estereoisómeros de los compuestos y las sales de los mismos incluyen compuestos, en donde el átomo de nitrógeno del grupo molecular piridina está oxidado, como se ilustra mediante la fórmula (Ia) a continuación:



Los compuestos de acuerdo con la invención, las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos incluyen los estereoisómeros. En caso que R1 sea un grupo hidroxilo, siendo R11 hidrógeno y representando R2 y R3 grupos idénticos, los compuestos de acuerdo con la invención, las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos tienen un centro estereogénico. En caso que R1 y R11 sean hidrógeno o R1 y R11 se combinen para formar un grupo oxo y representando R2 y R3 grupos diferentes, los compuestos de acuerdo con la invención, las

sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos tienen un centro estereogénico. En caso que R1 sea un grupo hidroxilo, siendo R11 hidrógeno y representando R2 y R3 grupos diferentes, los compuestos de acuerdo con la invención, las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos tienen dos centros estereogénicos. Cada uno de dichos centros estereogénicos pueden tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog). En concordancia, los estereoisómeros (1R), (1S), (3R), (3S), (1R,3R), (1R,3S), (1S,3R) y (1S,3S), en donde los números se refieren a los átomos indicados en la fórmula (Ib) a continuación



las sales de los mismos, los N-óxidos de los estereoisómeros y las sales de los mismos, son parte de la invención.

En una realización preferida, la invención se refiere a estereoisómeros de la fórmula (Ib) que tienen la

configuración (1R) o (1S), no siendo el átomo de carbono en la posición número 3 un átomo de carbono asimétrico.

La invención incluye adicionalmente todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientemente de la proporción, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos, sales de los mismos, N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos, estereoisómeros de los compuestos, sales, N-óxidos de los compuestos y N-óxidos de las sales de los mismos de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos) que están dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, los derivados de los compuestos de la fórmula (I), las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos o las sales de los mismos, estereoisómeros de los compuestos, sales, N-óxidos de los compuestos o N-óxidos de las sales de los mismos que son convertidos en el compuesto (I) o una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo en un sistema biológico (bioprecusores o pro-drogas) están cubiertos por la invención. Dicho sistema biológico es por ej. un organismo mamífero, particularmente un sujeto humano.

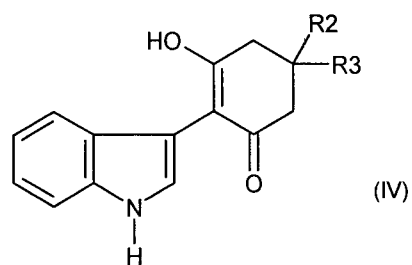
El bioprecursor es, por ejemplo, convertido en el compuesto de la fórmula (I), una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo, o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo mediante procesos metabólicos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser preparados como sigue.

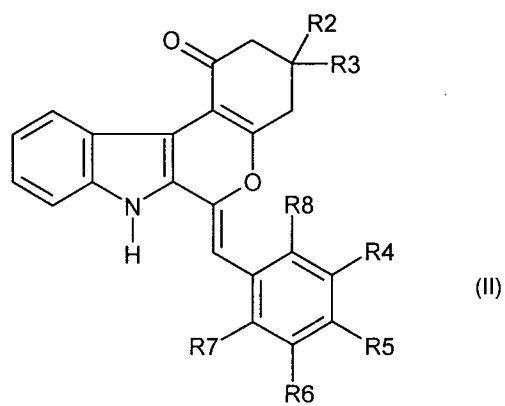
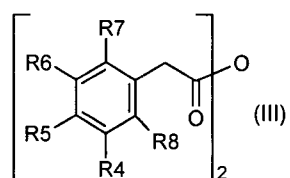
Como se muestra en el esquema de reacción 1, un compuesto de la fórmula (Ic) en donde R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo puede ser obtenido mediante reacción de un compuesto de la fórmula (II) con amoníaco en un solvente apropiado, por ej. acetonitrilo, preferiblemente bajo calentamiento por microondas. El compuesto de la fórmula (II) puede ser preparado mediante ciclización de un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (III) en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ej. ácido perclórico, en un solvente adecuado, por ej. nitrometano.

Los compuestos de la fórmula (III) están comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte.

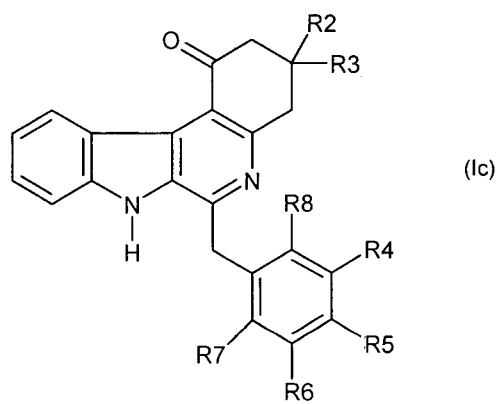
Esquema de reacción 1:



ciclización



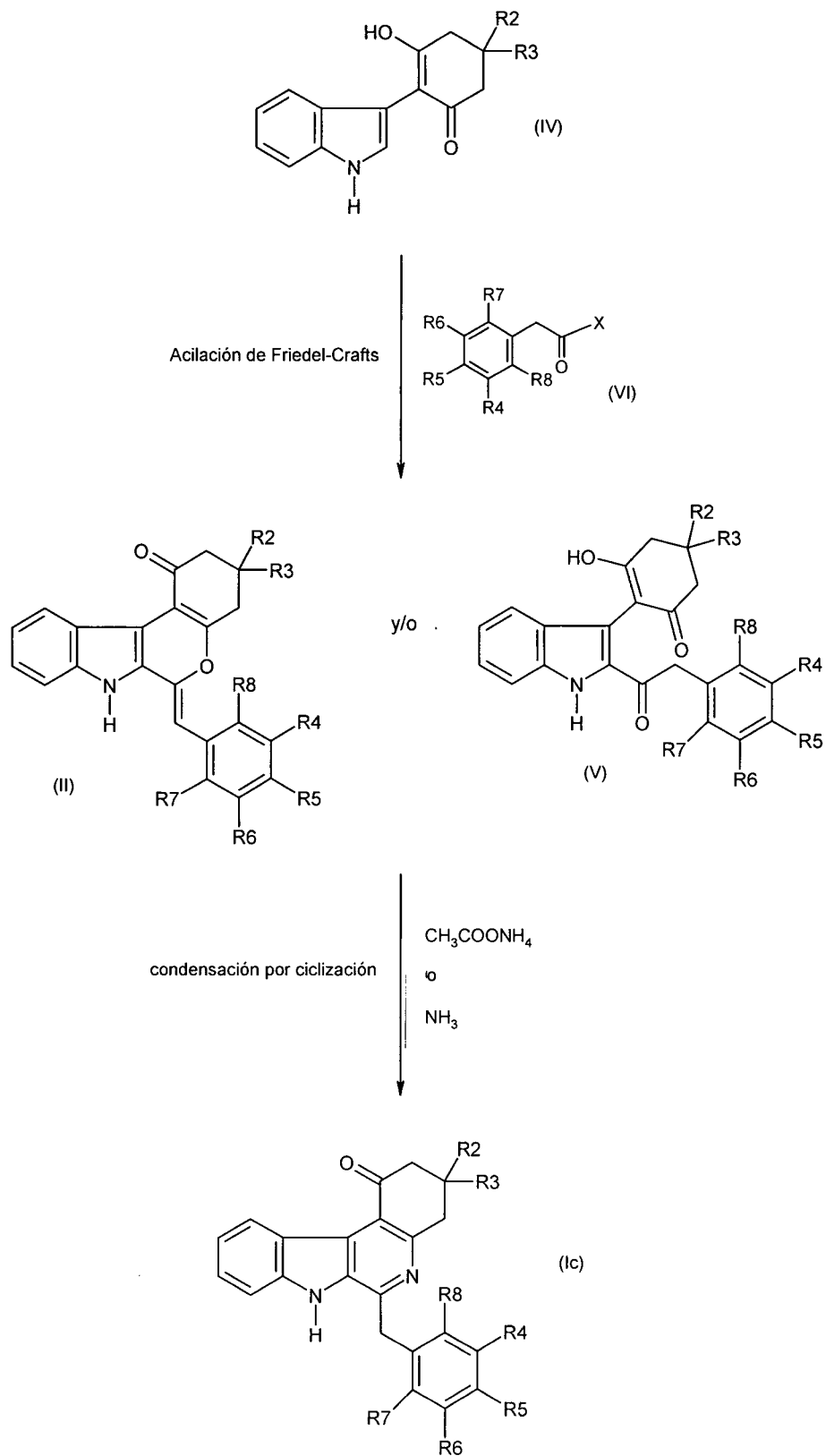
NH₃



En un procedimiento alternativo, como se ilustra en el esquema de reacción 2, puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (VI), en la cual X es un grupo saliente adecuado, por ej. halógeno, tal como cloro, o una base conjugada de un ácido, tal como trifluoroacetato, en una reacción de acilación de Friedel-Crafts en presencia de un ácido de Lewis apropiado, por ej. cloruro de zinc, eterato de trifluoruro de boro o ácido ortofosfórico, en un solvente adecuado, por ej. diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, tolueno y/o clorobenceno, para brindar el correspondiente compuesto de la fórmula (II) o (V) o una mezcla de los mismos. Dicha reacción de acilación de Friedel-Crafts puede estar basada en, por ejemplo, Duval y col. (2004) Tetrahedron Letters 45: 5411-5413. El compuesto de la fórmula (II) o (V) o la mezcla de los mismos puede ser sometida a una reacción de condensación con ciclización con acetato de amonio en un solvente apropiado, por ej. ácido acético, preferiblemente a elevada temperatura, o una reacción de condensación con ciclización con amoníaco en un solvente apropiado, por ej. metanol, preferiblemente a temperatura elevada, para brindar un correspondiente compuesto de la fórmula (Ic). En algunos casos puede ser conveniente llevar a cabo ambas la reacción de acilación de Friedel-Crafts y la reacción de condensación con ciclización en un recipiente.

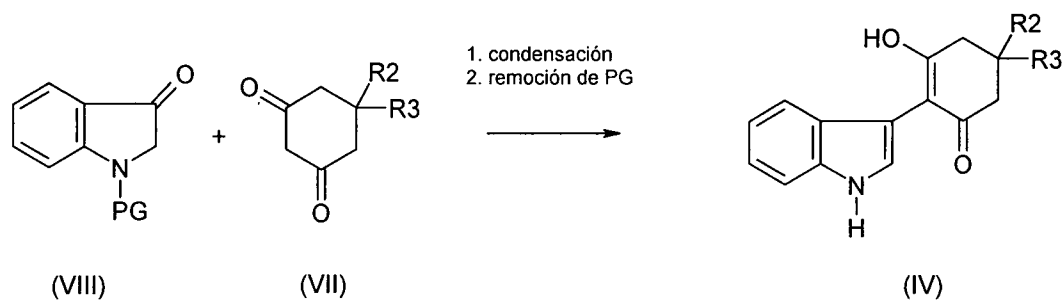
Los compuestos de la fórmula (VI) están comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte.

Esquema de reacción 2:



Como se muestra en el esquema de reacción 3, los compuestos de la fórmula (IV) son obtenibles mediante una condensación de tipo aldol de compuestos de la fórmula (VIII), en la cual PG significa un grupo protector temporario adecuado, por ej. acetilo, con compuestos de la fórmula (VII), y subsiguiente remoción de PG.

Esquema de reacción 3:

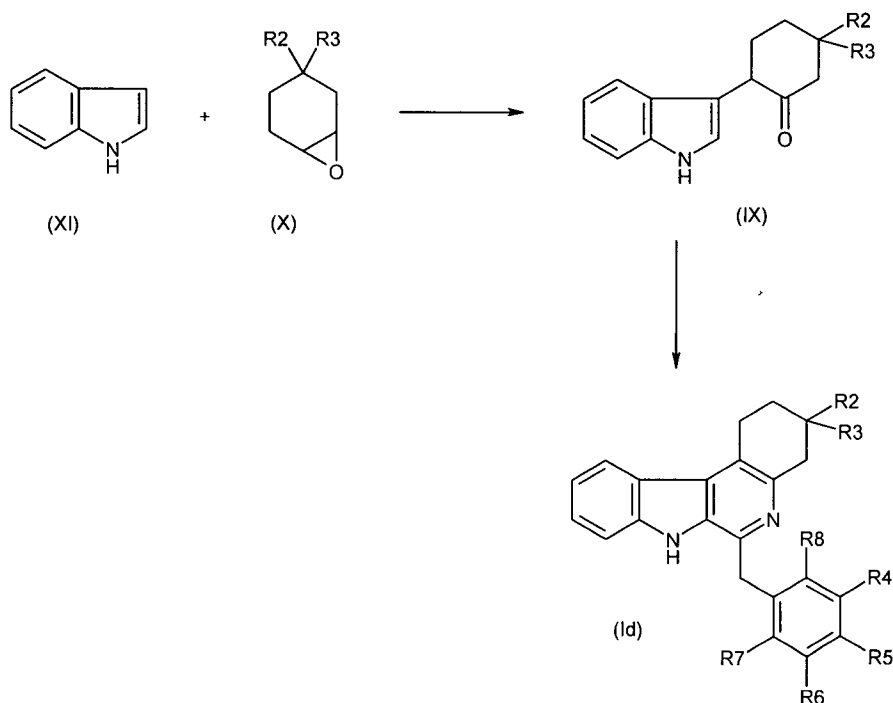


Los compuestos de las fórmulas (VIII) y (VII) están comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte.

Adicionalmente, un compuesto de la fórmula (Id), en la cual R1 y R11 son hidrógeno, puede ser obtenido como se muestra en el esquema de reacción 4. En particular, puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (XI) con un compuesto de la fórmula (X) en una reacción de sustitución nucleofílica conocida en el arte [ver por ej. Heterocycles 31 (8), 1497-1504 (1990)]. El compuesto hidroxilado así obtenido

puede ser oxidado de una manera conocida para una persona experta, por ej. de acuerdo con una oxidación de Swern [ver por ej. Tetrahedron 47 (41) 8653-8662] para brindar el correspondiente compuesto de la fórmula (IX). Puede hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula (IX) de acuerdo con el esquema de reacción 1 o 2 [reemplazando al compuesto (IV)] para brindar un compuesto de la fórmula (Id). El procedimiento como se muestra en el esquema de reacción 4 es preferiblemente utilizado en la síntesis de los compuestos de la fórmula (Id) en donde cada uno de R1, R11, R2 y R3 representa hidrógeno.

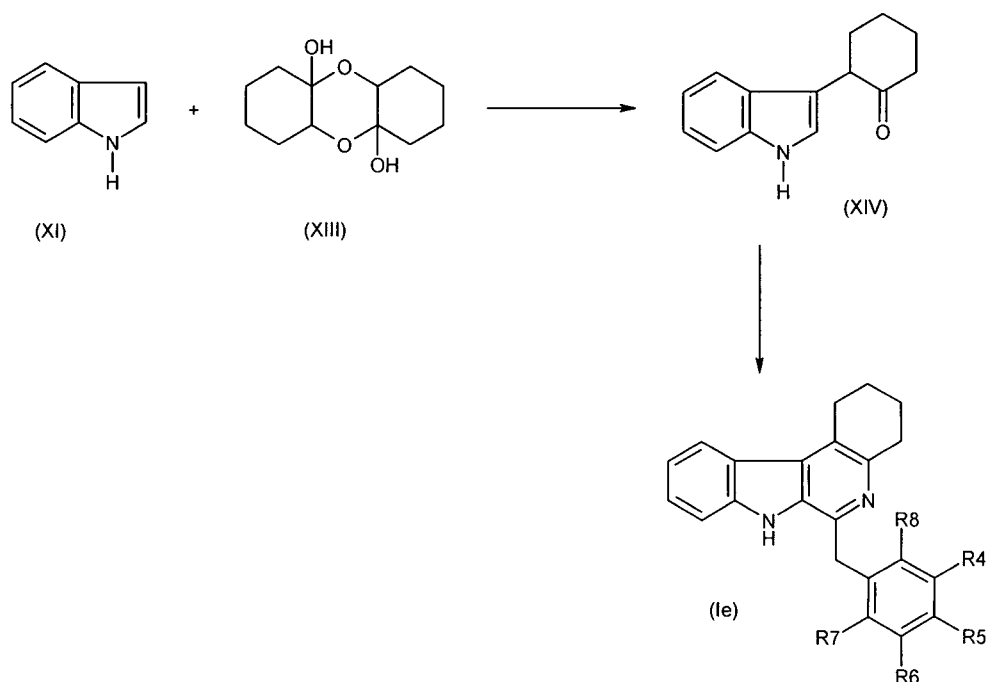
Esquema de reacción 4:



Los compuestos de las fórmulas (X) y (XI) son conocidos, están comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos mediante procedimientos conocidos.

En particular, un compuesto de la fórmula (Ie), en la cual R1, R11, R2 y R3 son hidrógeno, puede también ser obtenido mediante una reacción de condensación como se muestra en el esquema de reacción 5. Se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XI), por ejemplo, con un compuesto de la fórmula (XIII) en presencia de ácido acético y H₃PO₄, preferiblemente a temperatura elevada. Puede hacerse reaccionar el compuesto (XIV) así obtenido de acuerdo con el esquema de reacción 1 o 2 [reemplazando al compuesto (IV)] para brindar un compuesto de la fórmula (Ie).

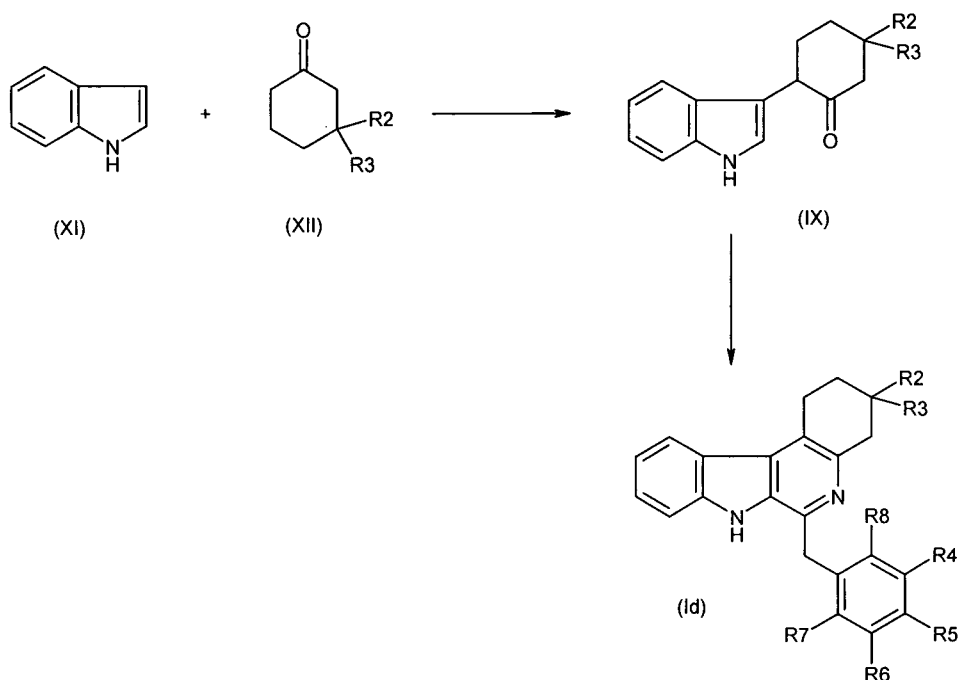
Esquema de reacción 5:



Los compuestos de las fórmulas (XI) y (XIII) son conocidos, están comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos de acuerdo con procedimientos conocidos.

Alternativamente, un compuesto de la fórmula (Id), en la cual R1 y R11 son hidrógeno puede ser obtenido como se ilustra en el esquema de reacción 6. En una primera etapa, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XI) con un compuesto de la fórmula (XII) en una reacción de sustitución de radicales conocida en el arte [ver por ej. JACS 126, 7450 (2004)]. Puede hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula (IX) así obtenido de acuerdo con el esquema de reacción 1 o 2 [reemplazando al compuesto (IV)] para brindar un compuesto de la fórmula (Id). El método mostrado en el esquema de reacción 6 es preferiblemente utilizado para preparar compuestos de la fórmula (Id) en la cual cada uno de R1, R11 y R2 es hidrógeno y R3 es alquilo C1-3.

Esquema de reacción 6:



Los compuestos de la fórmula (XII) son conocidos, están comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convertidos en diferentes compuestos de la fórmula (I) mediante métodos conocidos en el arte. Por ejemplo,

· un compuesto de la fórmula (I), en donde R1 es hidroxil y R11 es hidrógeno, puede ser preparado a partir de un compuesto de la fórmula (I), en donde R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo, mediante una reacción de reducción, por ej. con la ayuda de un agente de reducción adecuado, tal como borohidruro de sodio;

- un compuesto de la fórmula (I), en donde R1 y R11 son hidrógeno, puede ser preparado a partir de un compuesto de la fórmula (I), en donde R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo, mediante una reacción de reducción, por ej. con la ayuda de un agente de reducción adecuado, tal como hidrazina (por ej. de acuerdo con una reducción de Wolff-Kishner);
- un compuesto de la fórmula (I), en donde R4 y/o R5 representa(n) un grupo nitro puede ser convertido en el correspondiente compuesto amino mediante una reacción de reducción, por ej. con la ayuda de un agente de reducción adecuado, tal como dicloruro de estaño o gas hidrógeno y un catalizador de paladio sobre carbono;
- un compuesto de la fórmula (I), en donde R5 representa un grupo -NH-C(O)-alquilo C1-2 puede ser preparado por ej. a partir de un compuesto de la fórmula (I), en donde R5 representa un grupo amino mediante reacción con un cloruro de ácido carboxílico o anhídrido carboxílico apropiado, en presencia de una base, por ej. trietilamina, piridina o carbonato de potasio, o con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente deshidratante, por ej. diciclohexilcarbodiimida;
- un compuesto de la fórmula (I), en donde R5 representa -NH-C(O)-NH₂ puede ser obtenido por ej. a partir de un

compuesto de la fórmula (I), en donde R5 representa un grupo amino mediante reacción con cianato de potasio en presencia de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, o mediante condensación con urea;

- un compuesto de la fórmula (I), en donde R5 es hidroxilo puede ser sintetizado por ej. a partir de un compuesto de la fórmula (I), en donde R5 es alcoxi C1-3 mediante desalquilación con un ácido de Lewis, tal como tribromuro de boro.

Es conocido para la persona experta en el arte que, si existen un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermediario, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporariamente mediante grupos protectores con el objeto de permitir que una reacción proceda específicamente en el centro de reacción deseado.

Los compuestos de acuerdo con la invención son aislados y purificados de una manera conocida *per se*, por ej. separando por destilación el solvente bajo vacío y recrystalizando el residuo obtenido a partir de un solvente adecuado o sometiénolo a uno de los métodos de purificación usuales, tal como cromatografía en columna sobre un material de soporte adecuado.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I), los N-óxidos de los mismos y los estereoisómeros de los compuestos y los N-óxidos de los mismos de acuerdo con la invención pueden ser obtenidos disolviendo el compuesto libre en un solvente adecuado (por ejemplo una cetona tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol, un éster alifático de bajo peso molecular tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo, o agua) que contiene el ácido o base deseados, o al cual se agrega el ácido o base deseados. El ácido o base pueden ser empleados en la preparación de sales, dependiendo si se trata de un ácido mono- o polibásico y dependiendo de qué sal se desee, en una proporción cuantitativa equimolar o una diferente de la misma. Las sales son obtenidas mediante filtración, reprecipitación, precipitación con un no-solvente para la sal o por evaporación del solvente. Las sales obtenidas pueden ser convertidas en los compuestos libres los cuales, a su vez, pueden ser convertidos en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente inaceptables, que pueden ser obtenidas, por ejemplo, como productos de proceso en la fabricación a escala industrial, pueden ser convertidas en

sales farmacéuticamente aceptables mediante procesos conocidos para la persona experta en el arte.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales de los mismos y los estereoisómeros de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención pueden ser convertidos en sus N-óxidos, por ejemplo, mediante reacción con perácidos, tal como ácido m-cloroperbenzoico o ácido peracético. La persona experta en el arte está familiarizada con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos de la fórmula (I), las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y los N-óxidos de las sales de acuerdo con la invención pueden ser obtenidos por ej. mediante síntesis asimétrica, utilizando compuestos de partida quirales en la síntesis y/o separando mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis. Preferiblemente, los compuestos diastereoméricos puros y los compuestos enantioméricos puros de la invención son obtenibles mediante síntesis asimétrica y/o mediante compuestos de partida quirales en la síntesis.

En particular, por ejemplo los (1S)-enantiómeros de los compuestos de la fórmula (I), las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos de acuerdo

con la invención pueden ser obtenidos mediante reducción de los correspondientes precursores cetona (en donde R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo) con borohidruro de sodio en presencia de ácido (4S,5S)-2-(3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano-4,5-dicarboxílico, que puede ser preparado mediante esterificación de ácido 3-nitrofenil borónico y ácido D-tartárico en presencia de un agente deshidratante tal como hidruro de calcio. De manera similar, por ejemplo los (1R)-enantiómeros de los compuestos de la fórmula (I), las sales de los mismos, los N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos de acuerdo con la invención pueden ser obtenidos utilizando ácido (4R,5R)-2-(3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano-4,5-dicarboxílico, el cual puede ser preparado mediante esterificación de ácido 3-nitrofenil borónico y ácido L-tartárico en presencia de un agente deshidratante tal como hidruro de calcio.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas pueden ser separadas en los enantiómeros puros y diastereómeros puros mediante métodos conocidos para una persona experta en el arte. Preferiblemente, las mezclas diastereoméricas son separadas mediante cristalización, en particular cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas pueden ser separadas por ej. formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los

diastereómeros obtenidos y removiendo el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, pueden utilizarse ácidos quirales para separar bases enantioméricas y pueden utilizarse bases quirales para separar ácidos enantioméricos mediante formación de sales diastereoméricas. Adicionalmente, pueden formarse derivados diastereoméricos tal como ésteres diastereoméricos a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, utilizando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, pueden utilizarse complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Alternativamente, las mezclas enantioméricas pueden ser separadas utilizando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

Como apreciarán las personas expertas en el arte, la invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas en la presente, sino que cubre todas las modificaciones de dichas realizaciones que están dentro del espíritu y alcance de la invención como se define en las reivindicaciones anexas.

Todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones, métodos de ensayo y otros materiales citados en la presente están incorporados como referencia en sus totalidades.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle, sin restringirla. Compuestos adicionales de acuerdo con la invención, de los cuales la preparación no está explícitamente descrita, pueden ser preparados de una manera análoga.

Los compuestos que están mencionados en los ejemplos, las sales de los mismos, N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos y estereoisómeros de los compuestos, sales, N-óxidos de los compuestos y N-óxidos de las sales de los mismos representan realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplos

Se utilizan las siguientes abreviaturas: min: minutos, h: hora(s), DCM: diclorometano, DCE: dicloroetano, THF: tetrahidrofurano, EA: acetato de etilo, p.f.: punto de fusión, TA: temperatura ambiente (20 a 25°C), TLC: cromatografía en capa delgada, MS: espectrometría de masa, ¹H-NMR: ¹H espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Compuestos Finales

1. 6-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Etapa 1: Se disuelven 5,08 g de 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1) y 62,55 g de anhídrido de ácido 4-metoxifenil acético en 150 ml de nitrometano. La solución resultante es tratada 6 veces (cada 10 minutos) con 0,2 ml de una solución acuosa 70% (v/v) de HClO₄ y agitada durante una hora adicional. La mezcla de reacción es diluida con 100 ml de diclorometano y 50 ml de solución acuosa saturada de NaCO₃. La capa orgánica es separada y la capa acuosa es extraída nuevamente. Los extractos orgánicos combinados son secados y cristalizados a partir de nitrometano para brindar 4,65 g de 6-(4-metoxi-benciliden)-3,3-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-2H-5-oxa-7-aza-benzo[c]fluoren-1-ona.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (s,6H), 2,46 (s,2H), 2,63 (s,2H), 3,85 (s,3H), 6,0 (s,1H), 6,92-6,96 (m,2H), 7,14-7,32 (m,3H), 7,56-7,62 (m,2H), 8,07 (br,1H), 8,81 (d,J=7,5Hz,1H)

Etapa 2: 200 mg de 6-(4-metoxi-benciliden)-3,3-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-2H-5-oxa-7-aza-benzo[c]fluoren-1-ona son suspendidos en 10 ml de acetonitrilo y tratados con 10 ml de solución acuosa 25% (p/v) de NH₃. La mezcla de reacción es

calentada en un vial sellado mediante calentamiento por microondas (130°C) durante 25 min. El solvente es removido y el residuo es disuelto en diclorometano y agua. Después de la separación de la capa orgánica, la capa acuosa es extraída con diclorometano, las capas orgánicas combinadas son secadas y evaporadas a sequedad. El residuo es purificado mediante cromatografía flash para brindar 134 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (s,6H), 2,71 (s,2H), 3,24 (s,2H), 3,77 (s,3H), 4,50 (s,2H), 6,82-6,88 (m,2H), 7,19-7,34 (m,4H), 7,99 (br,1H), 9,34 (d,J=8,3Hz,1H)

p.f.: 169°C

Procedimiento Alternativo:

Etapa 1: Se disuelven 10 g de cloruro de p-metoxifenilacetilo en 200 ml de DCM seco. A esta solución se agregan 7,4 g de ZnCl_2 y 4,6 g de 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetilciclohex-2-enona (compuesto A1). Se agregan 25 ml de éter dietílico para disolver la suspensión producida, seguido por agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es vertida en solución de HCl 1M enfriada en hielo y el producto es extraído con DCM. La capa orgánica es lavada con 2 x 25 ml de agua y 2 x 25 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica es secada sobre

MgSO₄, filtrada y evaporada. La 3-hidroxi-2-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-etanoil]-1H-indol-3-il}-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona cruda así obtenida es utilizada inmediatamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas 2: La 3-hidroxi-2-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-etanoil]-1H-indol-3-il}-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona cruda es disuelta en 100 ml de ácido acético y se agregan 27,8 g de acetato de amonio. La mezcla es agitada durante 2 h a 90°C. El ácido acético es evaporado. Se agregan 100 ml de acetato de etilo y 200 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se separa. La capa orgánica es lavada con 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, secada con MgSO₄ y evaporada. El producto es purificado mediante cromatografía con un sistema eluyente de éter de petróleo/acetato de etilo (2/1 v/v) con 2% (v/v) de trietilamina. El aceite obtenido es cristalizado a partir de una solución de éter dietílico/HCl para brindar 3,6 g de la sal HCl.

Los siguientes compuestos son obtenidos utilizando el primer procedimiento descripto del Ejemplo 1 en forma análoga.

2. 6-(4-metoxi-bencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-ciclohex-2-enona (compuesto A3) y anhídrido de ácido 4-metoxifenil acético

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2,20-2,33 (m, 2H), 2,86 (t, $J=6,1\text{Hz}$, 2H), 3,38 (t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 1H), 8,52 (br, 1H), 9,31 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H)

p.f.: 177°C

3. 6-bencil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-ciclohex-2-enona (compuesto A3) y anhídrido de ácido fenilacético

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 2,10-2,16 (m, 2H), 2,77 (t, $J=6,1\text{Hz}$, 2H), 3,19 (t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,13-7,31 (m, 4H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,54-7,66 (m, 2H), 9,21 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 12,0 (br, 1H)

p.f.: 205°C

4. 6-(4-metoxi-bencil)-3-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolina

Compuestos de partida: 2-(1H-indol-3-il)-5-metil-ciclohexanona (compuesto A5) y anhídrido de ácido 4-metoxifenilacético

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,10 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 3H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,54-2,61 (m, 1H), 3,02 (dd, $J=16,4$, $J=4\text{Hz}$, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,81 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,28 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 2H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,60 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 8,14 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 11,60 (br, 1H)

p.f.: 186°C

Los siguientes compuestos son obtenidos utilizando el segundo procedimiento descrito del Ejemplo 1 en forma análoga.

5. 6-(4-bromobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona, sal HCl

Compuestos de partida: cloruro de 4-bromo-fenilacetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (s, 6H), 2,71 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,63-7,75 (m, 3H), 7,99 (d, $J=8,3\text{ Hz}$, 1H), 9,26 (d, $J=8,5\text{ Hz}$, 1H), 13,27 (bs, 1H), 15,33 (bs, 1H)

p.f.: $244-245^\circ\text{C}$

6. 6-(4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolina, sal HCl

Compuestos de partida: cloruro de 4-metoxi-fenilacetilo y 2-(1H-indol-3-il)-ciclohexanona (compuesto A4)

p.f.: descompone a 231°C

7. 6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona, sal HCl

Compuestos de partida: cloruro de benzo[1,3]dioxol-5-il-acetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: descompone a 200°C

8. 3,3-dimetil-6-(4-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona, sal HCl

Compuestos de partida: cloruro de 4-nitrofenilacetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: 214-215°C

9. 6-(4-bromobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolina, sal HCl

Compuestos de partida: cloruro de 4-bromofenilacetilo y 2-(1H-indol-3-il)-ciclohexanona (compuesto A4)

p.f.: 311-312°C

10. 6-(3-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

En un vial de microondas de 20 ml, se suspendieron 0,57 g de 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1) en 2 ml de DCE y se agregaron 5 ml de una solución de ZnCl_2 1M en éter. A esta solución, se agregan 0,92 g de cloruro de 3-metoxi-fenilacetilo disuelto en 2 ml de DCE seco y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Lentamente, se agregan 5 ml de una solución de NH_3 7N en metanol y la mezcla es calentada en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 min a 150°C . La mezcla es diluida con 25 ml de acetato de etilo y 20 ml de NH_3 2M acuoso. La capa orgánica es lavada con salmuera (solución saturada de cloruro de sodio), secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada bajo vacío. El producto es purificado mediante cromatografía [gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo (3/1 v/v)] y cristalizado a partir de acetato de etilo/éter dietílico para brindar 0,37 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,70-6,95 (m, 3H), 7,15-7,40 (m, 3H), 7,51 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,10 (br s, 1H), 9,31 (d, $J=8,4$ Hz, 1H)

MS (MH^+ hallado) = 385,3

Los siguientes compuestos son obtenidos utilizando el procedimiento del Ejemplo 10 en forma análoga:

11. 3,3-dimetil-6-(4-trifluorometoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: cloruro de 4-trifluorometoxifenilacetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: 141-143°C

MS (MH⁺ hallado) = 439,4

12. 6-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: cloruro de 4-etoxifenilacetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: 179-181°C

MS (MH⁺ hallado) = 399,4

13. 3,3-dimetil-6-(3-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: cloruro de 3-nitrofenilacetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: descompone a 236°C

MS (MH⁺ hallado) = 400,3

14. 6-(4-isopropilbencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: cloruro de 4-isopropilfenilacetilo y
3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona
(compuesto A1)

p.f.: 153-155°C

MS (MH⁺ hallado) = 397,4

15. 6-(3-cloro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: cloruro de 3-cloro-4-metoxi-
fenilacetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-
ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: 209-211°C

MS (MH⁺ hallado) = 419,3

16. 3,3-dimetil-6-(4-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: cloruro de 4-nitrofenilacetilo y 3-
hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona
(compuesto A1)

p.f.: 164-166°C

17. 6-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3,4,7-tetrahidro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: cloruro de 4-metoxi-fenilacetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5-metil-ciclohex-2-enona (compuesto A2)

p.f.: 102°C

MS (MH⁺ hallado) = 371,3

18. 6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2,3,4,7-tetrahidro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: cloruro de benzo[1,3]dioxol-5-il-acetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-ciclohex-2-enona (compuesto A3)

p.f.: 194-197°C

MS (MH⁺ hallado) = 371,3

19. 6-(3-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-
c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: cloruro de 3-nitrofenilacetilo y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-ciclohex-2-enona (compuesto A3)

p.f.: descompone a 221°C

MS (MH⁺ hallado) = 372,3

20. 6-(4-clorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

1,36 g de ácido 4-clorofenilacético son agitados con 1,1 ml de anhídrido trifluoroacético a TA, después de 15 min la solución es diluida con 3 ml de DCE y agregada a una solución enfriada de 1,02 g de 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1) en 3 ml de DCE y 8 ml de una solución de ZnCl_2 1M en éter. La mezcla es agitada a TA durante 1 h. Se agregan lentamente 6 ml de una solución de NH_3 7N en metanol y la mezcla es calentada a 80°C durante 17 h. La mezcla es enfriada a TA y se agregan 25 ml de EA y 20 ml de amoníaco 2M. La capa orgánica es separada, secada con MgSO_4 y concentrada bajo vacío. El producto es purificado mediante cromatografía [gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo (3/1 v/v)] y cristalizado a partir de acetato de etilo/éter dietílico para brindar 0,45 g del compuesto del título.

p.f.: 205-207°C

MS (MH^+ hallado) = 389,3

Los siguientes compuestos son obtenidos utilizando el procedimiento del Ejemplo 20 en forma análoga:

21. 6-(3-bromobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 3-bromofenilacético y 3-hidrox-
2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: 215-219°C

MS (MH^+ hallado) = 433,3 y 435,3

22. 6-(3,5-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 3,5-difluorofenilacético y 3-
hidrox-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona
(compuesto A1)

p.f.: 204-208°C

MS (MH^+ hallado) = 391,3

23. 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahydro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 3-fluoro-4-metoxifenilacético y
3-hidrox-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona
(compuesto A1)

p.f.: 192-195°C

MS (MH^+ hallado) = 403,3

24. 6-(3,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 3,4-difluorofenilacético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: 204-207°C

MS (MH^+ hallado) = 391,3

25. 3,3-dimetil-6-(4-metilbencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 4-metilfenilacético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: 182-184°C

MS (MH^+ hallado) = 369,4

26. 6-(4-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 4-nitrofenilacético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-ciclohex-2-enona (compuesto A3)

p.f.: 138-140°C

MS (MH^+ hallado) = 372,2

27. 6-(2-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 2-fluoro-4-metoxifenilacético y
3-hidrox-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona
(compuesto A1)

p.f.: 138-140°C

MS (MH⁺ hallado) = 403,3

28. 6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 4-fluorofenilacético y 3-
hidrox-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona
(compuesto A1)

p.f.: 200-204°C

MS (MH⁺ hallado) = 373,4

29. 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 3-fluoro-4-metoxifenilacético y
3-hidrox-2-(1H-indol-3-il)-ciclohex-2-enona (compuesto A3)

p.f.: 228-230°C

MS (MH⁺ hallado) = 375,3

30. 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
indolo[2,3-c]quinolina

Compuestos de partida: ácido 3-fluoro-4-metoxifenilacético y
2-(1H-indol-3-il)-ciclohexanona (compuesto A4)

p.f.: 118-120°C

MS (MH^+ hallado) = 361,3

31. 6-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 2,3-difluoro-4-metoxi-
fenilacético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-
ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: 199-200°C

MS (MH^+ hallado) = 421,4

32. 6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 3,5-difluoro-4-metoxi-
fenilacético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-
ciclohex-2-enona (compuesto A1)

p.f.: 195-196°C

MS (MH^+ hallado) = 421,4

33. 6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-3,3-dimetil-
2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuesto de partida: ácido (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-acético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

34. 6-(3-fluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 3-fluorofenilacético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,08$ (s, 6H), 2,67 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,18-7,38 (m, 4H), 7,56-7,69 (m, 2H), 9,23 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 12,00 (s, 1H)

p.f.: 184-192°C (desc.)

35. 6-(3-clorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 3-clorofenilacético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,08$ (s, 6H), 2,67 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,20-7,35 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,55-7,67 (m, 2H), 9,23 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 12,00 (br, 1H)

p.f.: 206-209°C

36. 6-(3-cloro-5-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido 3-cloro-5-fluorofenilacético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,09$ (s, 6H), 2,68 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,19-7,35 (m, 4H), 7,56-7,69 (m, 2H), 9,23 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 12,00 (br, 1H)

p.f.: 219-221°C

37. 6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuestos de partida: ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-acético y 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,09$ (s, 6H), 2,67 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,77-6,89 (m, 2H), 6,97 (d, $J=1,4\text{Hz}$, 1H), 7,18-7,27 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 2H), 9,22 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 11,93 (br, 1H)

p.f.: 193-196°C (desc.)

38. 6-(3-fluoro-4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Se disolvieron 0,80 g de 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 23) en 10 ml de DCM y se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron 8 ml de una solución de BBr₃ 1M en DCM y se agitó durante 1 h. Se agregaron 25 ml de agua hielo y la mezcla es extraída con 75 ml de acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con salmuera, secada con MgSO₄ y concentrada bajo vacío. El producto es triturado con éter dietílico para brindar 0,59 g del compuesto del título.

p.f.: 216-218°C

MS (MH⁺ hallado) = 389,4

39. 6-(4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Se disolvieron 100 mg de 6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 1) en diclorometano y se enfrió a -78°C. Se agregaron 2,6 ml de tribromuro de boro y la mezcla de reacción es agitada durante 10 min a -78°C. Dejando calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla es agitada durante 12 h adicionales. Se agregan 20 ml de agua y 20 ml de diclorometano y la mezcla es trabajada extractivamente. Las capas orgánicas combinadas son evaporadas y el residuo es purificado mediante cromatografía flash para brindar 98 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,10 (s, 6H), 2,67 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,66 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,19 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,28 (br, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 9,23 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 12,2 (br, 1H)

p.f.: descompone a 210°C

40. 6-(4-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Se suspendieron 0,87 g de 3,3-dimetil-6-(4-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 16) y 2,2 g de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 20 ml de etanol y se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla es concentrada bajo vacío y el residuo es agitado con 50 ml de DCM y 50 ml de NaOH 1M. La capa orgánica es separada, secada con MgSO_4 y concentrada bajo vacío. El producto es cristalizado a partir de acetato de etilo/éter dietílico para brindar 0,59 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (s, 6H), 2,61 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,66 (bs, 2H), 4,37 (bs, 2H), 6,48-6,52 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,33-7,47 (m, 2H), 9,25 (d, $J=8,3\text{ Hz}$, 1H), 9,59 (bs, 1H)

p.f.: $123\text{-}124^\circ\text{C}$

Los siguientes compuestos son obtenidos utilizando el procedimiento del Ejemplo 40 en forma análoga:

41. 6-(3-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuesto de partida: 3,3-dimetil-6-(3-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 13)

p.f.: 232-234°C

MS (MH^+ hallado) = 370,3

42. 6-(4-aminobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuesto de partida: 6-(4-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 26)

p.f.: descompone a 210°C

MS (MH^+ hallado) = 342,3

43. 6-(3-aminobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Compuesto de partida: 6-(3-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 19)

p.f.: descompone a 250°C

MS (MH^+ hallado) = 342,3

44. N-[4-(3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-acetamida

Se disuelven 0,4 g de 6-(4-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 40) en 20 ml de DCM y se agrega 0,3 ml de trietilamina seguido por 0,10 ml de cloruro de acetilo. La mezcla es agitada a TA durante 1 h, lavada con solución de NaCO₃ 1M, secada con MgSO₄ y concentrada bajo vacío. El producto es cristalizado a partir de acetato de etilo/éter de petróleo para brindar 0,18 g del compuesto del título.

p.f.: 153-154°C

Los siguientes compuestos son obtenidos utilizando el procedimiento del Ejemplo 44 en forma análoga:

45. N-[4-(3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-propionamida

Compuestos de partida: 6-(4-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 40) y cloruro de propionilo

p.f.: descompone a 235°C

MS (MH⁺ hallado) = 426,4

46. N-[4-(1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-acetamida

Compuestos de partida: 6-(4-aminobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 42) y cloruro de acetilo

p.f.: descompone a 230-232°C

MS (MH^+ hallado) = 384,3

47. 6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Se disuelven 200 mg de 6-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 1) en 10 ml metanol y se trató con 50 mg de $NaBH_4$. La mezcla de reacción es agitada durante 2,5 h y se trata nuevamente con 10 mg de $NaBH_4$. La mezcla es agitada durante 2 h adicionales y evaporada. El residuo es disuelto en 30 ml de diclorometano y 20 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica es separada y la capa acuosa es extraída nuevamente con 30 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas son secadas, evaporadas y purificadas mediante cromatografía flash para brindar 172 mg del compuesto del título.

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,07 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,23 (dd, $J=13,7$ Hz, $J=6,3$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J=16,5$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J=16,5$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,45

(s,2H), 5,56-5,59 (m,1H), 6,82-6,86 (m,2H), 7,20-7,34 (m,4H),
7,42-7,50 (m,1H), 7,74 (br,1H), 8,46 (d,J=8,0Hz,1H)

p.f.: 146°C

Los siguientes compuestos son obtenidos utilizando el
procedimiento del Ejemplo 47 en forma análoga.

48. 6-(4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-
c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 2)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,97-2,29 (m,5H), 2,94-3,10
(m,1H), 3,16-3,26 (m,1H), 3,77 (s,3H), 4,77 (s,2H), 5,56-5,65
(m,1H), 6,82-6,87 (m,2H), 7,21-7,36 (m,4H), 7,44-7,52 (m,1H),
7,74 (br,1H), 8,37 (d,J=8,1Hz,1H)

p.f.: 204°C

49. 6-bencil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-
ol

Compuesto de partida: 6-bencil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-
c]quinolin-1-ona (compuesto 3)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1,81-1,93 (m,2H), 2,03-2,14
(m,2H), 2,73-2,93 (m,2H), 4,40 (s,2H), 5,14 (d,J=6,5Hz,1H),

5,31-5,35 (m,1H), 7,09-7,27 (m,4H), 7,34-7,38 (m,2H), 7,46-7,59 (m,2H), 8,35 (d,J=8,0Hz,1H), 11,48 (br,1H)

p.f.: 211°C

50. 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto B1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,07 (s,3H), 1,22 (s,3H), 1,86-1,99 (m,2H), 2,23 (dd,J=13,7Hz,J=6,3Hz,1H), 2,85 (d,J=16,5Hz,1H), 3,05 (d,J=16,5Hz,1H), 4,41 (s,2H), 5,56-5,59 (m,1H), 7,21-7,33 (m,7H), 7,42-7,50 (m,1H), 7,74 (br,1H), 8,46 (d,J=8,0Hz,1H)

51. 6-(4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 39)

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 0,93 (s, 3H), 1,12 (s,3H), 1,73-1,78 (m,1H), 2,01-2,06 (m,1H), 2,65 (d,J=16Hz,1H), 2,84 (d,J=16Hz,1H), 4,22 (d,J=14Hz,1H), 4,32 (d,J=14Hz,1H), 5,04 (br,1H), 5,27-5,31 (m,1H), 6,62 (d,J=8,4Hz,2H), 7,13-7,18 (m,3H), 7,46-7,49 (m,1H), 8,45 (d,J=8Hz,1H), 9,11 (s,1H), 11,47 (br,1H)

p.f.: 212°C

52. 6-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-5-oxi-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-5-oxi-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 78)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,85-1,90 (m, 1H), 2,18-2,23 (m, 1H), 2,84 (d, J=18Hz, 1H), 2,97 (d, J=18Hz, 1H), 2,88 (d, J=16,7Hz, 1H), , 3,72 (s, 3H), 4,18 (br, 1H), 4,26 (d, J=16,7Hz, 1H), 5,26-5,31 (m, 1H), 6,69 (d, J=8,5Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 8,59 (d, J=8,1Hz, 1H)

p.f.: 185°C

53. 3,3-dimetil-6-(4-trifluorometoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 3,3-dimetil-6-(4-trifluorometoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 11)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,93 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,70-1,85 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,65 (d, J=16,9Hz, 1H), 2,85 (d, J=16,9Hz, 1H), 4,37 (d, J=14,3Hz, 1H), 4,48 (d, J=14,3Hz, 1H), 5,08 (d, J=6,8Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 3H), 7,40-7,60 (m, 4H), 8,46 (d, J=8,0Hz, 1H), 11,58 (s, 1H)

p.f.: 117-119°C

MS (MH^+ hallado) = 441,4

54. 6-(4-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(4-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 40)

p.f.: 206-208°C

MS (MH^+ hallado) = 372,3

55. 6-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 12)

p.f.: 182-184°C

MS (MH^+ hallado) = 401,4

56. 3,3-dimetil-6-(3-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 3,3-dimetil-6-(3-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 13)

p.f.: 228-230°C

MS (MH^+ hallado) = 402,3

57. 6-(3-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 41)

p.f.: 225-227°C

MS (MH^+ hallado) = 372,4

58. 6-(4-isopropilbencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(4-isopropilbencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 14)

p.f.: 112-114°C

MS (MH^+ hallado) = 399,4

59. 6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona, sal HCl (compuesto 7)

p.f.: 114-119°C

MS (MH^+ hallado) = 401,4

60. N-[4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-propionamida

Compuesto de partida: N-[4-(3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-propionamida (compuesto 45)

p.f.: 165-168°C

MS (MH⁺ hallado) = 428,4

61. 6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2,3,4,7-tetrahydro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 18)

p.f.: 120-123°C

MS (MH⁺ hallado) = 373,3

62. 6-(3-bromobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-bromobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 21)

p.f.: 118-125°C

MS (MH⁺ hallado) = 435,3 y 437,3

63. N-[4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-acetamida

Compuesto de partida: N-[4-(3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-acetamida (compuesto 44)

p.f.: 195-197°C

MS (MH⁺ hallado) = 414,4

64. 6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 28)

p.f.: 187-189°C

MS (MH⁺ hallado) = 375,4

65. 6-(2-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(2-fluoro-4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 27)

MS (MH⁺ hallado) = 405,3

66. 6-(3,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3,4-difluoro-bencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 24)

p.f.: 121-128°C

MS (MH⁺ hallado) = 393,4

67. 6-(3,5-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-
1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3,5-difluorobencil)-3,3-dimetil-
2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 22)

p.f.: 117-123°C

MS (MH⁺ hallado) = 393,4

68. 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-
dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona
(compuesto 23)

MS (MH⁺ hallado) = 405,4

69. N-[4-(1-hidroxi-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-
c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-acetamida

Compuesto de partida: N-[4-(1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-acetamida (compuesto
46)

p.f.: 195-197°C

MS (MH⁺ hallado) = 386,3

70. [4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-urea

Compuesto de partida: [4-(3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-urea
(compuesto 75)

p.f.: 236-238°C

MS (MH^+ hallado) = 415,3

71. 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 29)

p.f.: 118-120°C

MS (MH^+ hallado) = 377,3

72. 6-(3-aminobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-aminobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 43)

MS (MH^+ hallado) = 344,3

73. 6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

(compuesto 32)

p.f.: 131-133°C

MS (MH⁺ hallado) = 423,4

74. 6-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

(compuesto 31)

p.f.: 197-198°C

MS (MH⁺ hallado) = 423,4

75. [4-(3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-urea

Se disolvieron 0,37 g de 6-(4-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 40) en 40 ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Durante 8 h, se agrega una solución de 0,81 g de KNCO en 10 ml de agua utilizando una bomba de jeringa y la mezcla es agitada durante 17 h adicionales a TA. La mezcla es vertida en 20 ml de solución de Na₂CO₃ 1M y extraída con THF/acetato de etilo (1/1 v/v). La capa orgánica es lavada con salmuera,

secada con MgSO_4 y concentrada bajo vacío. El producto es
recristalizado a partir de acetato de etilo para brindar 0,30
g del compuesto del título.

p.f.: descompone a 235°C ,

MS (MH^+ hallado) = 413,3

El siguiente compuesto es obtenido utilizando el
procedimiento del Ejemplo 75 de manera análoga:

76. [4-(1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-
ilmetil)-fenil]-urea

Compuesto de partida: 6-(4-aminobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 42)

p.f.: $232-234^\circ\text{C}$

MS (MH^+ hallado) = 385,2

77. 6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
indolo[2,3-c]quinolina

Se disolvieron 385 mg de 6-(4-metoxi-bencil)-3,3-
dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona
(compuesto 1) en 1,35 ml de trietilenglicol y se trató con
160 μl de solución acuosa 85% (p/v) de hidrazina. La mezcla
de reacción es calentada a 130°C durante 20 h. La mezcla es
diluida con diclorometano y agua y acidificada con solución

acuosa de HCl. La capa orgánica es separada y la capa acuosa es extraída. Los extractos son secados y concentrados bajo vacío. El residuo es purificado mediante cromatografía flash para brindar 221 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,02 (s, 6H), 1,70 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,72 (s, 2H), 3,26 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 6,78-6,83 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 3H), 7,46-7,60 (m, 2H), 8,15 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 11,47 (br, 1H)

p.f.: 158°C

78. 6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-5-oxi-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

Se suspendieron 100 mg de 6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 1) en éter dietílico y se agregaron 54 mg de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla de reacción es agitada durante 16 h. Luego, se agregan 25 mg adicionales de ácido m-cloro perbenzoico y la mezcla de reacción es agitada durante 12 h adicionales. Se agregan 10 ml de agua y 10 ml de diclorometano y la mezcla es trabajada extractivamente. Después de evaporación, el residuo es cristalizado a partir de éter diisopropílico para brindar 82 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,1 (s, 6H), 2,69 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,79-6,83 (m, 2H), 7,21-7,35 (m, 3H), 7,50-7,63 (m, 2H), 9,07 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 12,1 (br, 1H)

p.f.: 202°C

79. (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Se suspenden 0,50 g de ácido 3-nitrofenilborónico, 0,45 g de ácido D-tártarico y 0,25 g de hidruro de calcio en 10 ml de THF y se calienta a reflujo durante 2 h. La suspensión es enfriada y filtrada bajo atmósfera de nitrógeno. Se disuelven 0,41 g de 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 23) en el filtrado y se agregan en porciones 0,080 g de NaBH_4 . Después de la última adición, se continúa la agitación durante 30 min a TA. Se agregan 5 ml de metanol lentamente (evolución de hidrógeno) y la mezcla es agitada durante 30 min. A continuación, se agregan 5 ml de ácido clorhídrico 2M y se continúa la agitación durante 1 h. La mezcla es basificada con NaOH 2M y extraída con 15 ml de DCM y 25 ml de agua. La capa de agua es extraída dos veces con 15 ml de DCM. Las capas de DCM son lavadas con 20 ml de agua, secadas con MgSO_4 y concentradas bajo vacío. El producto es

purificado mediante cromatografía (gel de sílice, DCM/EA 9/1 v/v). La trituración con éter brindó 0,27 g de cristales blancos.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,80-2,00 (m, 1H+OH), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,77 (d, $J=16,5$, 1H), 2,97 (d, $J=16,5$, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,75-7,00 (m, 3H), 7,26 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,40 (d, $J=8,1$ Hz, 1H)

p.f.: 164-166°C

MS (MH^+ hallado) = 405,4

ee > 98% [columna ChiralCel OD-RH (150 x 4,6 mm, 5 micrómetros). Eluyente: acetonitrilo/agua (60/40 v/v) con 2% en vol. de trietilamina. Caudal 0,5 ml/min. Rf (isómero S) = 10,1 min. Rf (isómero R) = 9,0 min.]

Los siguientes compuestos son obtenidos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 79 (el ácido D-tartárico brinda el isómero S y el ácido L-tartárico brinda el isómero R):

80. (R)-6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 1)

p.f.: 118-120°C

MS (MH^+ hallado) = 387,4

81. (S)-6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-
1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 1)

p.f.: 118-120°C

MS (MH^+ hallado) = 387,4

82. (R)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-
dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona
(compuesto 23)

p.f.: 164-166°C

MS (MH^+ hallado) = 405,4

83. (R)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-
tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 29)

p.f.: 124-127°C

MS (MH^+ hallado) = 377,4

84. (R)-6-(3,5-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3,5-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 22)

p.f.: 129-131°C

MS (MH⁺ hallado) = 393,4

85. (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 29)

p.f.: 125-127°C

MS (MH⁺ hallado) = 377,4

86. (S)-6-(3,5-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3,5-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 22)

p.f.: 130-131°C

MS (MH⁺ hallado) = 393,4

87. (R)-6-(3-fluoro-4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-fluoro-4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona
(compuesto 38)

p.f.: 232-234°C.

MS (MH⁺ hallado) = 391,4

88. (S)-6-(3-fluoro-4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-fluoro-4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona
(compuesto 38)

p.f.: 233-234°C.

MS (MH⁺ hallado) = 391,4

89. (S)-6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona
(compuesto 32)

p.f.: 161-162°C.

MS (MH⁺ hallado) = 423,4

90. (R)-6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahydro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona
(compuesto 32)

p.f.: 161-162°C.

MS (MH^+ hallado) = 423,4

91. (S)-6-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona
(compuesto 31)

92. (S)-6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona
(compuesto 33)

93. (S)-6-(3-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 34)

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0,93 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,71-1,84 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,66 (d, $J=16,3$, AB, 1H),

2,86 (d, J=16,3, AB, 1H), 4,37 (d, J=14,4, AB, 1H), 4,47
(d, J=14,4, AB, 1H), 5,03 (d, J=6,8Hz, 1H), 5,25-5,37 (m, 1H),
6,92-7,04 (m, 1H), 7,12-7,23 (m, 3H), 7,26-7,36 (m, 1H), 7,43-
7,61 (m, 2H), 8,46 (d, J=7,9Hz, 1H), 11,50 (s, 1H)

p.f.: 123-126°C

94. (S)-6-(3-clorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Compuesto de partida: 6-(3-clorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona (compuesto 35)

¹H-NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 0,93 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,77
(dd, J=6,7,13,3Hz, AB, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,66
(d, J=16,4, AB, 1H), 2,86 (d, J=16,2, AB, 1H), 4,36
(d, J=14,4, AB, 1H), 4,46 (d, J=14,4, AB, 1H), 5,04 (d, J=6,8Hz, 1H),
5,25-5,38 (m, 1H), 7,12-7,34 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,46-7,59
(m, 2H), 8,47 (d, J=8,0Hz, 1H), 11,51 (s, 1H)

p.f.: 124-127°C

95. Clorhidrato de (S)-6-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-3,3-
dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Se disuelve (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-
2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol (2,0 g,
compuesto 79) en etanol (20 ml) y se agrega ácido clorhídrico
(0,43 ml, solución acuosa 37% (v/v)). La mezcla es agitada

durante 2 h a 50°C mientras el producto precipita. La suspensión es agitada adicionalmente durante la noche, el etanol es parcialmente (10 ml) removido bajo vacío y el producto aislado mediante filtración. El producto es secado durante la noche bajo vacío a 40°C proveyendo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (1,55 g).

¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO/CD₃OD): δ = 1,05 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,75 (m_c, 2H), 5,48 (m_c, 1H), 7,10 (m_c, 1H), 7,29 (m_c, 1H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,72-7,30 (m, 2H), 8,62 (m_c, 1H).

p.f.: descompone a > 270°C

ee > 99.9% [columna Daicel AD-H (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros). Eluyente: n-heptano/2-propanol (4:1 v/v) con dietilamina 0,1%Vol. Caudal 1,0 ml/min. Rf (isómero S) = 11,86 min. Rf (isómero R) = 14,58 min.]

96. Succinato de (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Se suspende (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol (2,5 g, compuesto 79) en acetona (20 ml) a 55°C y se agrega ácido succínico (0,73 g) a esta temperatura. La mezcla es agitada durante 2 h a temperatura ambiente mientras el producto precipita. El producto es aislado mediante filtración y

secado durante 3 días bajo vacío a 70°C proveyendo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillento (3,0 g, relación estequiométrica con respecto al ácido succínico 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-DMSO): δ = 0,92 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,70 (d, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,34 (q, 2H), 5,04 (m_c , 1H), 5,32 (m_c , 1H), 7,00-7,25 (m, 4H), 7,45-7,60 (m, 3H), 8,49 (m_c , 1H).

p.f.: descompone a 205-210°C

ee 98,7% [columna Daicel AD-H (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros). Eluyente: n-heptano/2-propanol (4:1 v/v) con dietilamina 0,1%Vol. Caudal 1,0 ml/min. Rf (isómero S) = 11,86 min. Rf (isómero R) = 14,58 min.]

97. Malato de (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Se disuelve (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol (11,25 g, compuesto 79) en 1-propanol (35 ml) a 100-110°C (reflujo) y se agrega a esta temperatura una solución de ácido L-(-)-málico (3,73 g, disuelto en 15 ml de 1-propanol a 60°C). Se agrega más 1-propanol (10 ml) y la mezcla es agitada a 100-110°C (reflujo) durante 15 min mientras el producto precipita. La suspensión es enfriada a 10°C dentro de las 3

h y agitada durante 30 min a esta temperatura. El producto es aislado mediante filtración y secado durante la noche bajo vacío a 70°C proveyendo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (12,9 g, relación estequiométrica con respecto a ácido L-(-)-málico 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO): δ = 0,92 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,70-1,80 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,34 (q, 2H), 5,04 (m_c, 1H), 5,30 (m_c, 1H), 7,00-7,25 (m, 4H), 7,45-7,60 (m, 3H), 8,45 (m_c, 1H).

p.f.: descompone a > 200°C

ee 97,6% [columna Daicel AD-H (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros). Eluyente: n-heptano/2-propanol (4:1 v/v) con dietilamina 0,1%Vol. Caudal 1,0 ml/min. Rf (isómero S) = 11,86 min. Rf (isómero R) = 14,58 min.]

98. Piroglutamato de (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Se suspende (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol (29,3 g, compuesto 79) en acetona (300 ml) a 55°C y se agrega ácido piroglutámico (9,35 g) a esta temperatura. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante la noche mientras el producto precipita. Después de agregar acetona (300 ml), el

producto es aislado mediante filtración y secado durante la noche a temperatura ambiente proveyendo el compuesto del título como un sólido cristalino blancuzco (26,4 g, relación estequiométrica con respecto a ácido piroglutámico 1:2,7).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-DMSO): δ = 0,92 (s,3H), 1,15 (s,3H), 1,75-1,82 (m,1H), 1,89-1,99 (m, 2,7H), 2,00-2,12 (m,6H), 2,18-2,29 (m, 2,7H), 2,68 (d,1H), 2,85 (d,1H), 3,77 (s,3H), 3,89 (dd, 2,7H), 4,34 (q,2H), 5,32 (m_c ,1H), 7,00-7,25 (m,4H), 7,45-7,65 (m,3H), 8,45 (m_c ,1H).

p.f.: 185-187°C

ee 92,7% [columna Daicel AD-H (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros). Eluyente: n-heptano/2-propanol (4:1 v/v) con dietilamina 0,1%Vol. Caudal 1,0 ml/min. Rf (isómero S) = 11,86 min. Rf (isómero R) = 14,58 min.]

99. Malato de (R)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol

Se disuelve (S)-6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol (9,0 g, compuesto 79) en 1-propanol (65 ml) a 50-55°C y se agrega a esta temperatura una solución de ácido L-(-)-málico (3,0 g, disuelto en 15 ml de 1-propanol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante la noche mientras el producto precipita. El producto es aislado mediante filtración y

secado durante la noche bajo vacío a 50°C proveyendo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (6,0 g, relación estequiométrica con respecto a ácido L-(-)-málico 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d-DMSO): δ = 0,92 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,34 (q, 2H), 5,04 (m_c , 1H), 5,32 (m_c , 1H), 7,00-7,25 (m, 4H), 7,45-7,60 (m, 3H), 8,49 (m_c , 1H).

p.f.: descompone a 205-210°C

ee > 99,9% [columna Daicel AD-H (250 x 4,6 mm, 5 micrómetros). Eluyente: n-heptano/2-propanol (4:1 v/v) con dietilamina 0,1%Vol. Caudal 1,0 ml/min. Rf (isómero S) = 11,86 min. Rf (isómero R) = 14,58 min.]

Compuestos de partida

A1. 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona

Etapa 1: Se suspenden 10,5 g de 1-acetil-1,2-dihidro-indol-3-ona en 50 ml de ácido acético y se agrega una suspensión de 8,4 g de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona en 50 ml de ácido acético. La mezcla de reacción es agitada durante 20 min y se agregan 8,3 ml de trietilamina lentamente. La mezcla es reflujaada durante 24 h, evaporada a sequedad, tratada con 30

ml de solución de HCl metanólico 2N y evaporada a sequedad nuevamente. El residuo es purificado mediante cromatografía flash y cristalizado a partir de éter dietílico para brindar 11,5 g de 2-(1-acetil-1H-indol-1-il)-3-hidroxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,13 (s, 6H), 2,42 (br, 4H), 2,61 (s, 3H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 1H), 8,31 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H)

p.f.: 230°C

Etapa 2: Se disuelven 5,95 g de 2-(1-acetil-1H-indol-1-il)-3-hidroxi-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona en 65 ml de solución acuosa de NaOH 1N y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción es diluida con diclorometano y acidificada con solución acuosa de HCl (pH 5). La capa orgánica es separada y la capa acuosa es extraída nuevamente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas son secadas y concentradas para brindar 5,09 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (s, 6H), 2,50 (s, 4H), 7,00 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 7,06-7,21 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 8,73 (br, 1H)

p.f.: 178°C

Los siguientes compuestos son obtenidos utilizando el procedimiento del Ejemplo A1 de manera análoga:

A2. 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5-metil-ciclohex-2-enona

Compuesto de partida: 5-metil-ciclohexano-1,3-diona

p.f.: 127-129°C

A3. 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-ciclohex-2-enona

Compuesto de partida: ciclohexano-1,3-diona

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2,06-2,20 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 4H), 7,07-7,43 (m, 5H), 8,61 (br, 1H)

p.f.: 151-153°C

A4. 2-(1H-indol-3-il)-ciclohexanona

Se agregan 3,5 g de indol a una mezcla de 25 ml de ácido acético glacial y 6,5 ml de H_3PO_4 2N a 135°C seguido por 5,0 g de dímero de 2-hidroxiciclohexanona y se refluja durante 30 min. La mezcla de reacción es enfriada en hielo y vertida en 75 ml de amoníaco concentrado enfriado en un baño de hielo. La suspensión es extraída con 50 ml de acetato de etilo tres veces. Las capas de acetato de etilo son lavadas con 50 ml de agua, secadas con MgSO_4 y concentradas bajo vacío. El producto es purificado mediante cromatografía (gel de sílice, DCM/EA 19/1 v/v) y cristalizado a partir de etanol para brindar 3,2 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,70-2,60 (m, 8H), 3,90 (dd, $J=5,2$ y $10,8\text{Hz}$, 1H), 7,00-7,25 (m, 3H), 7,32 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 8,07 (br s, NH)

p.f.: 122-124°C

A5. 2-(1H-indol-3-il)-5-metil-ciclohexanona

Se disuelven 7,03 g de indol y 3,68 ml de 3-metil ciclohexanona en THF y se enfría a -75°C . Se agregan lentamente 90 ml de una solución 1M de hexametildisilazida de litio (LHMDS) en THF y la solución es agitada durante 30 min. Se agrega 2-etil hexanoato de cobre en una porción y la mezcla de reacción es agitada durante 16 h a -75°C . La mezcla es calentada a temperatura ambiente, vertida en 300 ml de solución de HCl 1N y trabajada extractivamente. Las capas orgánicas combinadas son evaporadas y el residuo es purificado mediante cromatografía flash para brindar 750 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 0,97 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 1,5H), 1,05 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 1,5H), 1,57-1,62 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 2,08-2,36 (m, 4H), 3,83-3,91 (m, 1H), 6,89-6,95 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,12 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 0,5H), 7,26 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 0,5H), 7,31-7,37 (m, 2H), 10,83 (br, 0,5H), 10,97 (br, 0,5H)

B1. 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona

El compuesto se prepara análogamente al Ejemplo 1 a partir de 3-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (compuesto A1) y anhídrido de ácido fenilacético.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (s,6H), 2,72 (s,2H), 3,26 (s,2H), 4,57 (s,2H), 7,24-7,34 (m,7H), 7,90 (br,1H), 9,33 (d,J=8,3Hz,1H)

p.f.: 193°C

Utilidad comercial

Los compuestos, sales de los mismos, N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos, y los estereoisómeros de los compuestos, las sales, los N-óxidos de los compuestos y los N-óxidos de las sales de los mismos de acuerdo con la invención son referidos a continuación como los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención tienen valiosas propiedades farmacéuticas que los hacen comercialmente utilizables. En particular, como inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), son capaces de influenciar la función fisiológica y patofisiológica de diversas células, por ej., pero no limitadas a, células de músculo liso, fibroblastos, miofibroblastos y plaquetas, que están

involucradas en una gran variedad de mecanismos fisiológicos y patofisiológicos. En particular, los compuestos inhibidores de PDE5 de la invención pueden efectuar la relajación de la vasculatura, incrementando de este modo el caudal sanguíneo, mejorar el balance espacial entre perfusión sanguínea y ventilación dentro del pulmón (efecto "re-matching") reduciendo de este modo la cantidad de las así llamadas áreas de bajo V/Q [áreas dentro del pulmón con elevada perfusión (Q) pero con reducida o sin ventilación (V)] y áreas de elevado V/Q (áreas dentro del pulmón con baja perfusión pero elevada ventilación), inducir neurogénesis, inhibir la función plaquetaria, tal como agregación, adhesión y liberación del mediador y, en consecuencia, tener un efecto antiinflamatorio. Los compuestos de la invención se distinguen por valiosas y deseables propiedades, tal como, por ejemplo, elevada eficacia, elevada selectividad, baja toxicidad, superior biodisponibilidad en general (por ej. buena absorción enteral), superior ventana terapéutica, superior farmacocinética (por ej. vida media), ausencia de efectos secundarios significativos, y efectos beneficiosos adicionales relacionados con su conveniencia terapéutica y farmacéutica.

En concordancia, la invención se refiere adicionalmente a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o

profilaxis de enfermedades, especialmente enfermedades aliviadas por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5. En particular, la invención se refiere a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades:

disfunción sexual masculina y femenina, tal como, pero no limitado a, disfunción eréctil masculina, eyaculación prematura, enfermedad de Peyronie;

enfermedades de las vías respiratorias agudas y crónicas, tal como, pero no limitadas a, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis, enfisema, remodelado vascular pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, fibrosis quística, broncoectasis, bronquiolitis obliterans, enfermedades del tejido conectivo, sarcoidosis, quifoscoliosis, pneumoconiosis, esclerosis lateral amiotrófica, toracoplastia, alveolitis alérgica extrínseca;

enfermedades inflamatorias, tal como, pero no limitado a, inflamación de la vasculatura, síndrome de molestia respiratoria aguda, glomerulonefritis mesangial, enfermedad inflamatoria crónica intestinal, enfermedad intravascular diseminada, vasculitis alérgica, dermatosis (por ej., pero no limitado a, psoriasis, eczema de contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, Liquen simple, quemaduras solares, prurito en zona ano-genital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoidal,

piodermias foliculares y extendidas, acné endógeno y exógeno, acné rosácea), trastornos del tipo artritis (por ej., pero no limitado a, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis), trastornos en el sistema inmune [por ej., pero no limitado a, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), esclerosis múltiple], reacción trasplante versus hospedante, rechazos alo-injerto, choque [por ej., pero no limitado a, choque séptico, choque de endotoxinas, choque de sepsis gram-negativa, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome de molestia respiratoria adulta)], inflamaciones gastrointestinales (por ej., pero no limitado a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); trastornos que están basados en reacciones falsas inmunológicas alérgicas y/o crónicas (por ej., pero no limitado a, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, rinitis crónica, sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica, pólipos nasales);

dolor, tal como, pero no limitado a, dolor inflamatorio;

falla cardíaca derecha, hipertrofia cardíaca derecha (cor pulmonale), hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia;

enfermedades isquémicas, tal como, pero no limitado a, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, enfermedad de arterias coronarias, angina (incluyendo, pero no limitado a, angina vasoespástica), infarto al miocardio, enfermedad arterial periférica, obstrucción cerebrovascular, apnea del

sueño, isquemia macular, oclusión arterial y venosa, falla cardíaca congestiva;

gastroparesis diabética y enfermedades con síntomas de gastroparesis;

enfermedades o estados en los cuales es deseable suprimir la función plaquetaria, por ejemplo, pero no limitado a, luego de implantaciones de stents (por ej., pero no limitado a, implantaciones de stents coronarios), luego de operaciones de *bypass*, en hipertensión pulmonar, enfermedades trombóticas, estenosis pos-angioplastia, enfermedad de arterias coronarias, infarto (por ej., pero no limitado a, infarto al miocardio), angina de pecho inestable, ataque cardíaco, y enfermedades de oclusión arterial y venosa (por ej., pero no limitado a, *claudicatio intermittens*);

enfermedades o estados con un deterioro o disfunción de la reactividad vascular cerebral y/o acoplamiento neurovascular, tal como, pero no limitado a, demencia arteriosclerótica, demencia multi-infarto, senilidad cerebral;

enfermedades que son la base de daño o degradación neuronal, tal como pero no limitado a, apoplejía, daño a la médula espinal, daño cerebral, parkinson *morbus*, esclerosis lateral amiotrófica, alzheimer *morbus*, amiloidosis, enfermedades de priones y neuropatía;

enfermedades arteriales periféricas, falla renal crónica, falla cardíaca crónica, sepsis, demencia senil (enfermedad de

Alzheimer), enfermedad de Creutzfeld-Jacob, encefalopatía séptica, encefalopatía arteriosclerótica, encefalopatía asociada a diabetes, encefalopatía tóxica, demencia vascular y neuronal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y preeclampsia; hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico (por ej., pero no limitado a, daño hepático inducido por alcohol), hepatitis, trombosis de la vena porta, síndrome de Budd-Chiari, malformación de las venas hepáticas, compresión de las venas hepáticas (por ej., pero sin limitación, debido a tumores), fístula arteriovenosa, enfermedades asociadas con un bazo agrandado, esquistosomiasis (bilharziosis), sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, cirrosis biliar primaria, trastornos mieloproliferativos (por ej., pero no limitado a, leucemia mieloide crónica, osteomielofibrosis), enfermedades del sistema linfático, colagenosis (por ej., pero no limitado a, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia), Osler morbus (malformaciones arteriovenosas congénitas, entre otras en el hígado), hiperplasia regenerativa nodular, insuficiencia tricúspide, pericarditis constrictiva, enfermedad veno-oclusiva (VOD), esteatohepatitis no-alcohólica (NASH), fibrosis hepática; hiperplasia prostática benigna; insuficiente flujo sanguíneo uteroplacental en embarazos con restricción del crecimiento fetal;

insuficientes capacidades cerebrales, tal como pero no limitado a, desempeño verbal, atención, concentración, pensamiento deductivo, procesamiento auditivo central, cognición, aprendizaje, vigilancia, aprehensión y capacidad de reacción.

A este respecto, la expresión "hipertensión pulmonar" en particular comprende

- hipertensión arterial pulmonar incluyendo hipertensión pulmonar primaria (por ej. esporádica o familiar) e hipertensión pulmonar arterial relacionada, por ejemplo, pero sin limitación, enfermedad vascular de colágeno, derivaciones sistémico-pulmonares congénitas, hipertensión portal, infección del virus de inmunodeficiencia humano, drogas o toxinas (por ej., pero no limitado a, anorexígenos), hipertensión pulmonar persistente del neonato;
- hipertensión pulmonar venosa debida a, por ejemplo, pero sin limitación, enfermedad cardíaca atrial o ventricular del lado izquierdo, enfermedad cardíaca valvular del lado izquierdo, compresión extrínseca de las venas pulmonares centrales (por ej. mediastinitis fibrosante, adenopatía en relación con tumores), enfermedad veno-oclusiva pulmonar;
- hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio o hipoxemia incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(COPD), enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada en el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a elevadas altitudes, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar;

- hipertensión pulmonar causada por enfermedades crónicas trombóticas o embólicas incluyendo obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares próximas y obstrucción de las arterias pulmonares distales, tal como embolismo pulmonar (debido a trombos, tumor, huevos, parásitos, o material extraño), trombosis *in situ* y enfermedad de células falciformes;

- hipertensión pulmonar causada por trastornos que afectan directamente la vasculatura pulmonar incluyendo trastornos inflamatorios (por ej., pero no limitado a, esquistosomiasis, sarcoidosis) y hemangiomatosis capilar pulmonar.

Preferiblemente, la invención se refiere adicionalmente a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades: enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tal como hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa tipo 5, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de enfermedades aliviadas por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5, preferiblemente, una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, tal como, pero no limitado a, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica o fibrosis hepática.

La invención se refiere adicionalmente a un método para tratar o prevenir una enfermedad que comprende administrar

una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención a un paciente en necesidad de la misma.

En particular, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una de las enfermedades anteriormente mencionadas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención a un paciente en necesidad de la misma.

Especialmente, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad que es aliviada por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención a un paciente en necesidad de la misma.

Preferiblemente, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, por ejemplo, pero no limitado a, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención a un paciente en necesidad de la misma.

Adicionalmente, la invención preferiblemente se refiere a un método para tratar o prevenir hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica o fibrosis hepática que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la invención a un paciente en necesidad de la misma.

En los métodos anteriores, el paciente es preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano. Adicionalmente, en los métodos anteriores, puede utilizarse al menos uno de los compuestos de la invención. Preferiblemente, se utilizan uno o dos de los compuestos de la invención, más preferiblemente, se utiliza uno de los compuestos de la invención.

En una realización particularmente preferida de la invención, los métodos anteriores para tratar o prevenir una de las enfermedades anteriormente mencionadas comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de los ejemplos de acuerdo con la presente invención a un paciente en necesidad de la misma.

La invención adicionalmente se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de

la invención junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno o dos de los compuestos de la invención. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno de los compuestos de la invención.

En una realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto de los ejemplos de acuerdo con la presente invención junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

La invención adicionalmente se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la invención, al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclina, bloqueadores de los canales de calcio, beta-bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos.

En este sentido, el agente terapéutico incluye los corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclina, bloqueadores de los canales de calcio, beta-

bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos en forma de los compuestos libres, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ej., pero no limitado a, derivados éster), los solvatos de los mismos y los estereoisómeros de los compuestos, sales, derivados y solvatos.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un corticosteroide. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y budesonida,
un compuesto de la invención y fluticasona,
un compuesto de la invención y beclometasona,
un compuesto de la invención y triamcinolona acetona, o
un compuesto de la invención y ciclesonida.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un anticolinérgico. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y indacaterol,
un compuesto de la invención y bromuro de tiotropio, o

un compuesto de la invención y bromuro de ipratropio.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un beta-mimético. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y formoterol, o

un compuesto de la invención y salmeterol.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un surfactante pulmonar. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y lusupultide,

un compuesto de la invención y poractant alfa,

un compuesto de la invención y sinapultide,

un compuesto de la invención y beractant,

un compuesto de la invención y bovactant,

un compuesto de la invención y palmitato de colfoscerilo,

un compuesto de la invención y surfactante-TA, o

un compuesto de la invención y calfactant.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en

combinación con un antagonista de endotelinas. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y bosentan,
un compuesto de la invención y ambrisentan, o
un compuesto de la invención y sitaxsentan.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con una prostaciclina. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y iloprost,
un compuesto de la invención y epoprostenol,
un compuesto de la invención y triprostinil.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un bloqueador de los canales del calcio. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y amlodipina,
un compuesto de la invención y nifedipina,
un compuesto de la invención y diltiazem,
un compuesto de la invención y verapamil, o
un compuesto de la invención y felodipina.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un beta-bloqueante. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y bisoprolol,
un compuesto de la invención y nebivolol,
un compuesto de la invención y metoprolol,
un compuesto de la invención y carvedilol,
un compuesto de la invención y atenolol, o
un compuesto de la invención y nadolol.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y roflumilast,
un compuesto de la invención y roflumilast N-óxido,
un compuesto de la invención y cilomilast,
un compuesto de la invención y tetomilast, o
un compuesto de la invención y oglemilast.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un antidepresivo. En una realización

particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y bupropion.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un antibiótico. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención y amoxicilina,

un compuesto de la invención y ampicilina,

un compuesto de la invención y levofloxacin,

un compuesto de la invención y claritromicina,

un compuesto de la invención y ciprofloxacina,

un compuesto de la invención y amoxicilina,

un compuesto de la invención y telitromicina, o

un compuesto de la invención y azitromicina.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un corticosteroide y un beta-mimético. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención, budesonida y indacaterol,

un compuesto de la invención, budesonida y formoterol,

un compuesto de la invención, budesonida y salmeterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y indacaterol,
un compuesto de la invención, fluticasona y formoterol,
un compuesto de la invención, fluticasona y salmeterol,
un compuesto de la invención, beclometasona y indacaterol,
un compuesto de la invención, beclometasona y formoterol,
un compuesto de la invención, beclometasona y salmeterol,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetónida y
indacaterol,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetónida y
formoterol,
un compuesto de la invención, triamcinolona acetónida y
salmeterol,
un compuesto de la invención, ciclesonida y indacaterol,
un compuesto de la invención, ciclesonida y formoterol, o
un compuesto de la invención, ciclesonida y salmeterol.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención en combinación con un corticosteroide y un anticolinérgico. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende:

un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de tiotropio,
un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetónida y bromuro de tiotropio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetónida y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de tiotropio, o

un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de ipratropio.

El compuesto de la invención anteriormente mencionado es preferiblemente un compuesto de acuerdo con los ejemplos.

La invención adicionalmente se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, como se define anteriormente, que inhiben la fosfodiesterasa tipo 5, especialmente para el tratamiento o profilaxis de enfermedades aliviadas por inhibición de la fosfodiesterasa

tipo 5, en particular para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

La invención también comprende composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, como se define anteriormente, para el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades: enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tal como hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención preferiblemente contienen el compuesto o compuestos de la invención en una cantidad total de desde 0,1 a 99,9% en peso, más preferiblemente 5 a 95% en peso, en particular 20 a 80% en peso. En el caso que al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclina, bloqueadores de los canales de calcio, beta-bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos esté presente en las composiciones farmacéuticas de la invención, la cantidad total de dicho agente terapéutico o agentes terapéuticos en las composiciones farmacéuticas está

preferiblemente en el rango de desde 0,1 a 99,9% en peso, más preferiblemente 5 a 95% en peso, en particular 20 a 80% en peso, con la condición de que la cantidad total del compuesto o compuestos de la invención y del agente terapéutico o agentes terapéuticos es menor que 100% en peso. Preferiblemente, el al menos un compuesto de la invención y el al menos un agente terapéutico están presentes en la composición farmacéutica en una relación en peso de desde 1000:1 a 1:1000.

Como auxiliares farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse cualquier auxiliar conocido que sea adecuado para preparar composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de los mismos incluyen, pero no están limitados a solventes, excipientes, dispersantes, emulsificantes, solubilizantes, formadores de gel, bases para ungüentos, antioxidantes, preservantes, estabilizantes, portadores, cargas, ligantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, buffers, promotores de la permeación, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes ajustadores de la tonicidad, surfactantes, colorantes, saborizantes, edulcorantes y colorantes. En particular, se utilizan auxiliares de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo deseado de administración.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas, por ejemplo, en tabletas, tabletas recubiertas (grageas), píldoras, sachets, cápsulas (caplets), gránulos, polvos, supositorios, soluciones (por ej., pero no limitado a, soluciones estériles), emulsiones, suspensiones, ungüentos, cremas, lociones, pastas, aceites, geles, rocíos y parches (por ej., pero no limitado a, sistemas terapéuticos transdérmicos). Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas en forma de por ej. sistemas de suministro de liposomas, sistemas en el cual el compuesto de la invención es acoplado a anticuerpos monoclonales y sistemas en los cuales el compuesto de la invención es acoplado a polímeros (por ej., pero no limitado a, polímeros solubles o biodegradables).

En el caso de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclina, bloqueadores de los canales de calcio, beta-bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos, el compuesto de la invención y el agente terapéutico pueden ser formulados en conjunto dentro de la misma forma de dosificación (por ej., pero no

limitado a, tabletas), separadamente en la misma forma de dosificación (por ej., pero no limitado a, tabletas), o en diferentes formas de dosificación (sin limitación por ej. el compuesto de la invención puede ser formulado como tableta y el agente terapéutico puede ser formulado como polvo, solución o suspensión).

Las composiciones farmacéuticas pueden ser fabricadas en una manera conocida para una persona experta en el arte, por ej. procesos de disolución, mezcla, granulación, preparación de grageas, suspensión, emulsificación, encapsulación, atrapado o liofilización.

La formulación seleccionada depende entre otros de la vía de administración de la composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, mediante la vía oral, sublingual, bucal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, tópica, transdérmica, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraesternal, intracoronaria, transuretral, rectal o vaginal, mediante inhalación o mediante insuflado. Se prefiere la administración oral.

En caso de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y al menos un

agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, beta-bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos, el compuesto de la invención y el agente terapéutico pueden ser administrados mediante la misma vía, por ej., sin limitación, oralmente, o mediante diferentes vías, por ej., sin limitación, el compuesto de la invención puede ser administrado oralmente y el agente terapéutico puede ser administrado mediante inhalación o instilación.

Las tabletas, tabletas recubiertas (grageas), píldoras, sachets, cápsulas (caplets), gránulos, soluciones, emulsiones y suspensiones son por ej. adecuadas para administración oral. En particular, dichas formulaciones pueden ser adaptadas de modo de representar, por ejemplo, una forma entérica, una forma de liberación inmediata, una forma de liberación demorada, una forma de liberación de dosis repetida, una forma de liberación prolongada o una forma de liberación sostenida. Dichas formas pueden ser obtenidas, por ejemplo, recubriendo tabletas, dividiendo tabletas en diversos compartimientos separados por capas que se desintegran bajo diferentes condiciones (por ej. condiciones

de pH) o acoplando el compuesto de la invención a un polímero biodegradable.

La administración mediante inhalación o instilación es preferiblemente realizada utilizando un aerosol. El aerosol es una dispersión líquido-gas, una dispersión sólido-gas o una dispersión mixta líquido/sólido-gas.

El aerosol puede ser generado mediante dispositivos que producen aerosoles tales como inhaladores de polvo seco (DPIs), inhaladores de dosis medidas presurizados (PMDIs) y nebulizadores. Dependiendo de la clase del compuesto de la invención, y opcionalmente el agente terapéutico, a ser administrados, el dispositivo productor de aerosol puede contener el compuesto y, opcionalmente, el agente terapéutico en forma de un polvo, solución o dispersión. El polvo puede contener, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: portadores, estabilizantes y cargas. La solución puede contener además del solvente, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: propelentes, solubilizantes, (co-solventes), surfactantes, estabilizantes, buffers, agentes ajustadores de la tonicidad, preservantes y saborizantes. La dispersión puede contener además del dispersante, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: propelentes, surfactantes, estabilizantes, buffers, preservantes o saborizantes. Los ejemplos de portadores incluyen, pero no

están limitados a, sacáridos, por ej. lactosa y glucosa. Los ejemplos de propelentes incluyen, pero no están limitados a, fluorohidrocarburos, por ej. 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

El tamaño de las partículas del aerosol (sólido, líquido o sólido/líquido) es preferiblemente menor que 100 μm , más preferiblemente está en el rango de desde 0,5 a 10 μm , en particular en el rango de desde 2 a 6 μm (valor de D_{50} , medido mediante difracción de láser).

Dispositivos productores de aerosol específicos que pueden ser utilizados para administración inhalada incluyen, pero no están limitados a, inhaladores Ciclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Autohaler®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Aerolizer®, Jethaler®, Diskus®, Ultrahaler® y Mystic®. Los dispositivos productores de aerosol pueden ser combinados con espaciadores o expansores, por ej. Aerochamber®, Nebulator®, Volumatic® y Rondo®, para mejorar la eficiencia de la inhalación.

En caso de administración tópica, las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, rocíos y parches (por ej., pero no limitado a, sistemas terapéuticos transdérmicos).

Para modos de administración parenterales tales como, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, intraperitoneal e intraesternal, se utilizan preferiblemente soluciones (por ej., pero no limitado a, soluciones estériles, soluciones isotónicas). Son preferiblemente administradas mediante técnicas de inyección o infusión.

En caso de administración intranasal, por ejemplo, son formulaciones preferidas los rocíos y soluciones a ser aplicados en forma de gotas.

Para administración intraocular, las soluciones para ser aplicadas en forma de gotas, geles y ungüentos son formulaciones ejemplificadas.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser administradas de modo que la dosis del compuesto de la invención está en el rango habitual para los usuales inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5. En particular, una dosis en el rango de desde 0,01 a 4000 mg del compuesto de la invención por día es preferida para un paciente adulto promedio que tiene un peso corporal de 70 kg. En este sentido, debe notarse que la dosis es dependiente, por ejemplo, del compuesto específico utilizado, la especie tratada, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del

sujeto tratado, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, severidad de la enfermedad a ser tratada y la combinación de drogas. En el caso que la composición farmacéutica de la invención comprende al menos uno de los compuestos de la invención y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclina, bloqueadores de los canales de calcio, beta-bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos, el mismo rango de dosis se aplica al agente terapéutico.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser administradas en una dosis única por día o en múltiples subdosis, por ejemplo, 2 a 4 dosis por día. Una unidad de dosis simple de la composición farmacéutica puede contener por ej. desde 0,01 mg a 4000 mg, preferiblemente 0,1 mg a 2000 mg, más preferiblemente 0,5 a 1000 mg, lo más preferiblemente 1 a 500 mg, del compuesto de la invención. En el caso que la composición farmacéutica de la invención comprenda al menos uno de los compuestos de la invención y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclina, bloqueadores de los canales de

calcio, beta-bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos, una unidad de dosis única de la composición farmacéutica puede contener por ej. desde 0,01 mg a 4000 mg, preferiblemente 0,1 mg a 2000 mg, más preferiblemente 0,5 a 1000 mg, lo más preferiblemente 1 a 500 mg, del agente terapéutico. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede estar adaptada a administración semanal, mensual o aún más infrecuente, por ejemplo utilizando un implante, por ej. un implante subcutáneo o intramuscular, utilizando el compuesto de la invención en forma de una sal levemente soluble o utilizando el compuesto de la invención acoplado a un polímero. Se prefiere la administración de la composición farmacéutica en una dosis única por día.

En el caso en que la composición farmacéutica de la invención comprende al menos uno de los compuestos de la invención y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclina, bloqueadores de los canales de calcio, beta-bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos, la administración del compuesto de la invención y administración del agente terapéutico pueden realizarse simultáneamente o

secuencialmente. En caso de administración secuencial, el compuesto de la invención puede ser administrado antes o después de la administración del agente terapéutico.

Adicionalmente, la invención se refiere al compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, especialmente enfermedades aliviadas por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5. En particular, la invención se refiere al compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona para uso en el tratamiento o profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

La invención se refiere adicionalmente al compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona para uso en el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades: enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tal como hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática.

La invención también se refiere al uso del compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-

1-ona en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa tipo 5, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de enfermedades aliviadas por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5, preferiblemente, una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

En particular, la invención se refiere al uso del compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, tal como, pero no limitado a, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso del compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica o fibrosis hepática.

La invención se refiere adicionalmente a un método para tratar o prevenir una enfermedad que comprende administrar a

un paciente en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona.

En particular, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una de las enfermedades anteriormente mencionadas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona a un paciente en necesidad de la misma.

Especialmente, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad que es aliviada por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona a un paciente en necesidad de la misma.

Preferiblemente, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, por ejemplo, pero no limitado a, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-

indolo[2,3-c]quinolin-1-ona a un paciente en necesidad de la misma.

Adicionalmente, la invención preferiblemente se refiere a un método para tratar o prevenir hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica o fibrosis hepática que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona a un paciente en necesidad de la misma.

La invención adicionalmente se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

La invención adicionalmente se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona, al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclina, bloqueadores de los canales de calcio, beta-

bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos.

Investigaciones biológicas

Método para medir la inhibición de actividad de PDE5:

Como fuente de PDE5 humana, se utilizaron plaquetas. Con este propósito, 150 ml de sangre fresca de donantes humanos anticoagulada con citrato [concentración final 0,3% (p/v)] fueron centrifugados a 200 g durante 10 min para obtener el así llamado plasma rico en plaquetas (PRP) como sobrenadante. Se agregó 1/10 de volumen de solución ACD (Na₃-citrato 85 mM, D-glucosa 111 mM, ácido cítrico 71 mM, pH 4,4) a 9/10 de volumen de PRP. Después de centrifugación (1400 g, 10 min) el pellet de células fue resuspendido en 3 ml de buffer de homogenización (NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Tris-HCl 20 mM, beta-mercaptoetanol 1 mM, pH 8,2) más mezcla de inhibidores de proteasa dando origen a las concentraciones finales de Pefablock 0,5 mM (Roche), Leupeptin 10 µM, inhibidor de tripsina 5 µM, Benzamidin 2 mM y Pepstatin A 10 µM. La suspensión fue sonificada y a continuación centrifugada durante 15 min a 10000 g. El sobrenadante resultante (lisado de plaquetas) fue utilizado para ensayos enzimáticos.

La actividad de PDE5A1 es inhibida por los compuestos de la invención en un ensayo SPA (ensayo de proximidad por escintilación) modificado, suministrado por Amersham Biosciences (ver instrucciones de procedimiento "phosphodiesterase [^3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"), llevado a cabo en placas de microtítulo de 96 pocillos (MTP). El volumen de ensayo es 100 μl y contiene Tris buffer 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg de BSA (albúmina de suero bovino)/ml, Mg^{2+} 5 mM, motapizona 1 μM , inhibidor de PDE2 BAY-60-7550 10 nM, cGMP 0,5 μM (incluyendo aproximadamente 50000 cpm de [^3H]cGMP como trazador), 1 μl de la respectiva dilución del compuesto en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y suficiente lisado de plaquetas conteniendo PDE5 (sobrenadante de 10000 $\times$ g, ver anteriormente) para asegurar que 10-20% en peso del cGMP es convertido bajo dichas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en el ensayo (1% v/v) no afecta sustancialmente la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min a 37°C, la reacción fue comenzada agregando el sustrato (cGMP) y el ensayo fue incubado durante 15 min adicionales; después de ello, se detuvo agregando perlas de SPA (50 μl). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA habían sido previamente resuspendidas en agua, pero fueron luego diluidas 1:3 (v/v) en agua; la solución diluida también

contiene 8-metoximetil-3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) 3 mM para asegurar una completa detención de la actividad de PDE. Después que las perlas sedimentaron (> 30 min), las MTPs son analizadas en dispositivos de detección por luminiscencia comercialmente disponibles. Los correspondientes valores de IC_{50} de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE son determinados a partir de las curvas concentración-efecto mediante regresión no lineal.

Los valores inhibitorios representativos determinados para los compuestos de la invención se brindan en la siguiente Tabla:

Ejemplo	$-\log IC_{50}$ (mol/l)
1	8,52
2	8,20
3	7,71
4	8,47
5	7,97
6	7,90
7	8,41
8	7,09
9	7,64
10	7,10
11	6,87
12	7,57

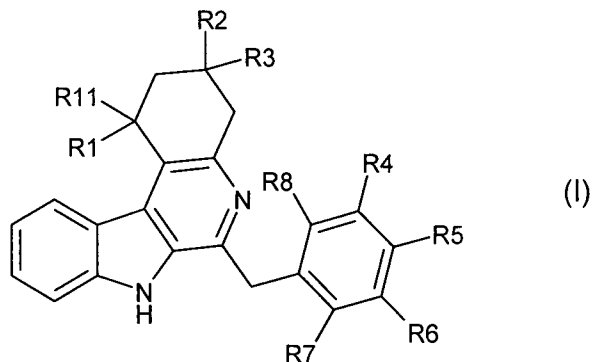
Ejemplo	-log IC ₅₀ (mol/l)
13	6,87
14	6,46
15	8,20
17	8,50
18	8,44
19	6,54
20	7,99
21	6,90
22	7,81
23	8,90
24	7,85
25	8,53
26	6,45
27	8,65
28	7,74
29	8,90
30	8,40
31	9,40
32	9,72
34	8,31
35	7,43
36	6,63
37	8,31
38	9,20
39	8,72

Ejemplo	-log IC ₅₀ (mol/l)
40	7,93
41	8,29
42	7,59
43	7,94
44	7,78
45	7,46
46	7,17
47	8,27
48	7,88
49	7,18
51	8,26
52	7,69
53	7,05
54	7,57
55	7,60
56	6,72
57	8,39
58	6,83
59	8,57
60	7,15
61	8,14
62	7,30
63	7,33
64	7,54
65	8,95

Ejemplo	-log IC ₅₀ (mol/l)
66	7,78
67	8,10
68	8,80
69	6,52
70	7,64
71	8,60
72	7,31
73	9,70
74	9,49
75	7,98
76	7,38
77	8,20
78	7,81
79	9,10
80	7,00
81	9,00
82	7,50
83	7,60
84	6,40
85	8,70
86	8,50
93	8,41
94	7,82

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxilo;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxilo, alcoxi C1-3, nitro, amino,

-NH-C(O)-alquilo C1-2, -NH-C(O)-NH₂ y un grupo metoxi sustituido con 2 o 3 átomos de flúor; o

R4 y R5 se combinan para formar un grupo seleccionado de -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está desreivindicado;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxil;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-3, nitro y amino;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxilo, alcoxi C1-3, nitro, amino, -NH-C(O)-alquilo C1-2 y -NH-C(O)-NH₂;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está desreivindicado;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

R1 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y hidroxilo;

R11 es hidrógeno; o

R1 y R11 se combinan para formar un grupo oxo;

R2 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R3 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C1-3;

R4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alcoxi C1-3;

R5 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3, hidroxil y alcoxi C1-3;

R6 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R7 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

R8 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno;

con la condición de que el compuesto 6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona está desreivindicado;

una sal de los mismos, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo o un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de

6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-bencil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolina;

6-(4-bromobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolina;

6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-bromobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolina;

6-(3-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

3,3-dimetil-6-(4-trifluorometoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

3,3-dimetil-6-(3-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-isopropilbencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3-cloro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
3,3-dimetil-6-(4-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
6-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
6-(3-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
6-(4-clorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
6-(3-bromobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
6-(3,5-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
6-(3,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
3,3-dimetil-6-(4-metilbencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;
6-(4-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(2-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolina;

6-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3-clorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3-cloro-5-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3-fluoro-4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(4-aminobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

6-(3-aminobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-indolo[2,3-c]quinolin-1-ona;

N-[4-(3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-acetamida;

N-[4-(3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-propionamida;

N-[4-(1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-acetamida;

6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-bencil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-bencil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

3,3-dimetil-6-(4-trifluorometoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-
 1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;
 6-(4-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
 indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;
 6-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
 indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;
 3,3-dimetil-6-(3-nitrobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
 indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;
 6-(3-aminobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
 indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;
 6-(4-isopropilbencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
 indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;
 6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-
 1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;
 N-[4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-
 c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-propionamida;
 6-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
 indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;
 6-(3-bromobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
 indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;
 N-[4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-
 c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-acetamida;
 6-(4-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
 indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(2-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-
1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(3,4-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(3,5-difluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-
indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-
1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

N-[4-(1-hidroxi-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-
6-ilmetil)-fenil]-acetamida;

[4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-
c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-urea;

6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-
c]quinolin-1-ol;

6-(3-aminobencil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-
c]quinolin-1-ol;

6-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(2,3-difluoro-4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-
tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

[4-(3,3-dimetil-1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-
c]quinolin-6-ilmetil)-fenil]-urea;

[4-(1-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-6-
ilmetil)-fenil]-urea;

6-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolina;

6-(3-fluoro-4-hidroxibencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(3-fluorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

6-(3-clorobencil)-3,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-indolo[2,3-c]quinolin-1-ol;

una sal del mismo, un N-óxido del compuesto o la sal del mismo y un estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo.

5. Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, N-óxido del compuesto o la sal del mismo o estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades.

6. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, N-óxidos de los compuestos y las sales de los mismos y estereoisómeros de los compuestos, sales, N-óxidos de los compuestos y N-óxidos de las sales de los mismos de acuerdo

con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de corticosteroides, anticolinérgicos, beta-miméticos, surfactantes pulmonares, antagonistas de endotelinas, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, beta-bloqueantes, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, antidepresivos y antibióticos.

8. Uso de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, N-óxido del compuesto o la sal del mismo o estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa tipo 5.

9. Uso de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, N-óxido del compuesto o la sal del mismo o estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o

profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias está seleccionada del grupo que consiste de hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

11. Uso de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, N-óxido del compuesto o la sal del mismo o estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica o fibrosis hepática.

12. Método para tratar o prevenir una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias de comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, N-óxido del compuesto o la sal del mismo o estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, a un paciente en necesidad de la misma.

13. Método para tratar o prevenir una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias está seleccionado del grupo que consiste de hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

14. Método para tratar o prevenir hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica o fibrosis hepática que comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, N-óxido del compuesto o la sal del mismo o estereoisómero del compuesto, la sal, el N-óxido del compuesto o el N-óxido de la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.5.000.193 MT/FOP 20020701/0.20.5.9
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1485WOORD01
I	Title of Invention	6-BENZYL-2,3,4,7-TETRAHYDRO-INDOLO[2,3-C]QUINOLINE COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	Nycomed GmbH
II-5	Address	Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	+49 - (7531) - 84-5162
II-9	Facsimile No.	+49 - (7531) - 84-5321
II-10	e-mail	DEKON.IPPA-DE@nycomed.com
II-11	Applicant's registration No. with the Office	0211756.2

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	WEINBRENNER, Steffen
III-1-5	Address	Luzzilonweg 4 78465 Konstanz Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DUNKERN, Torsten
III-2-5	Address	Kastanienweg 24 78269 Volkertshausen Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	MARX, Degenhard
III-3-5	Address	Obere Reute 15 78345 Moos Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	SCHMIDT, Beate
III-4-5	Address	Allensbacher Str. 5 78476 Allensbach Germany
III-4-6	State of nationality	DE
III-4-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	STENGEL, Thomas
III-5-5	Address	Mainaustr. 209c 78464 Konstanz Germany
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	DE
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	FLOCKERZI, Dieter
III-6-5	Address	Ackerweg 26 78476 Allensbach Germany
III-6-6	State of nationality	DE
III-6-7	State of residence	DE
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	KAUTZ, Ulrich
III-7-5	Address	Prof.-Schmider-Str. 12 78476 Allensbach Germany
III-7-6	State of nationality	DE
III-7-7	State of residence	DE
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	HAUSER, Daniela
III-8-5	Address	Hadumothstr. 11 78224 Singen Germany
III-8-6	State of nationality	DE
III-8-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	DIEFENBACH, Jörg
III-9-5	Address	Am Hopfenbühl 17 78333 Stockach-Winterspüren Germany
III-9-6	State of nationality	DE
III-9-7	State of residence	DE
III-10	Applicant and/or inventor	
III-10-1	This person is	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	CHRISTIAANS, Johannes A. M.
III-10-5	Address	Oostermoer 35 8245 DG Lelystad Netherlands
III-10-6	State of nationality	NL
III-10-7	State of residence	NL
III-11	Applicant and/or inventor	
III-11-1	This person is	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	MENGE, Wiro M.P.B.
III-11-5	Address	Pontanuslaan 11 6821 HM ARNHEM Netherlands
III-11-6	State of nationality	NL
III-11-7	State of residence	NL
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	NEELS, Solvig
IV-1-2	Address	c/o Nycomed GmbH P.O. Box 100310 78403 Konstanz Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49 - (7531) - 84-5162
IV-1-4	Facsimile No.	+49 - (7531) - 84-5321
IV-1-5	e-mail	DEKON.IPPA-DE@nycomed.com
IV-1-6	Agent's registration No.	009947.0
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

IV-2-1	Name(s)	first named agent WOLF, Ulrich (052382.9) ; WILD, Robert (099982.1) ; MECHNICH, Oliver (009943.0) ; RUPP, Herbert (052372.0) ; RIEMANN, Stephan (014791.0) ; KRATZER, Bernd (095541.9)	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier regional application		
VI-1-1	Filing date	05 February 2007 (05.02.2007)	
VI-1-2	Number	07101742.0	
VI-1-3	Regional Office	EP	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	11 July 2007 (11.07.2007)	
VII-2-2	Number	07101742	
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application Nycomed GmbH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		Nycomed GmbH is entitled as employer of the inventor, WEINBRENNER, Steffen
VIII-2-1(i)		Nycomed GmbH is entitled as employer of the inventor, DUNKERN, Torsten
VIII-2-1(i)		Nycomed GmbH is entitled as employer of the inventor, MARX, Degenhard
VIII-2-1(i)		Nycomed GmbH is entitled as employer of the inventor, SCHMIDT, Beate
VIII-2-1(i)		Nycomed GmbH is entitled as employer of the inventor, STENGEL, Thomas
VIII-2-1(i)		Nycomed GmbH is entitled as employer of the inventor, FLOCKERZI, Dieter
VIII-2-1(i)		Nycomed GmbH is entitled as employer of the inventor, KAUTZ, Ulrich
VIII-2-1(i)		Nycomed GmbH is entitled as employer of the inventor, HAUSER, Daniela
VIII-2-1(i)		Nycomed GmbH is entitled as employer of the inventor, DIEFENBACH, Jörg
VIII-2-1(v)		an assignment from CHRISTIAANS, Johannes A. M. to Nycomed GmbH, dated 12 April 2007 (12.04.2007)
VIII-2-1(v)		an assignment from MENGE, Wiro M.P.B. to Nycomed GmbH, dated 12 April 2007 (12.04.2007)

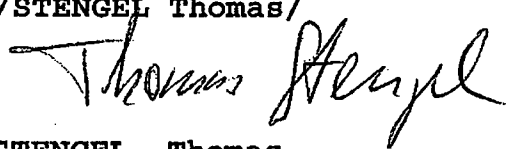
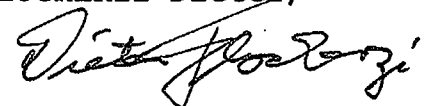
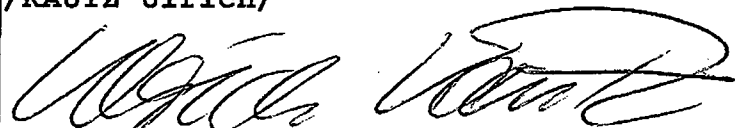
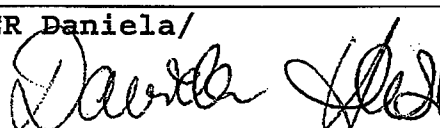
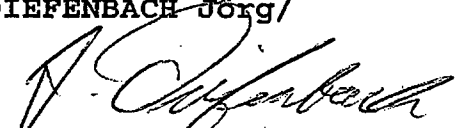
PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	9	✓
IX-2	Description	70	✓
IX-3	Claims	6	✓
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	86	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-11	Copy of general power of attorney	-	reference no. 026160.2
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/WEINBRENNER Steffen/ 	
X-1-1	Name (LAST, First)	WEINBRENNER, Steffen	
X-1-2	Name of signatory	WEINBRENNER, Steffen	
X-1-3	Capacity	(Applicant 2)	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	/DUNKERN Torsten/ 	
X-2-1	Name (LAST, First)	DUNKERN, Torsten	
X-2-2	Name of signatory	DUNKERN, Torsten	
X-2-3	Capacity	(Applicant 3)	
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	/MARX Degenhard/ 	
X-3-1	Name (LAST, First)	MARX, Degenhard	
X-3-2	Name of signatory	MARX, Degenhard	
X-3-3	Capacity	(Applicant 4)	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

X-4	Signature of applicant, agent or common representative	/SCHMIDT Beate/
X-4-1	Name (LAST, First)	SCHMIDT, Beate
X-4-2	Name of signatory	SCHMIDT, Beate
X-4-3	Capacity	(Applicant 5)
X-5	Signature of applicant, agent or common representative	/STENGEL Thomas/ 
X-5-1	Name (LAST, First)	STENGEL, Thomas
X-5-2	Name of signatory	STENGEL, Thomas
X-5-3	Capacity	(Applicant 6)
X-6	Signature of applicant, agent or common representative	/FLOCKERZI Dieter/ 
X-6-1	Name (LAST, First)	FLOCKERZI, Dieter
X-6-2	Name of signatory	FLOCKERZI, Dieter
X-6-3	Capacity	(Applicant 7)
X-7	Signature of applicant, agent or common representative	/KAUTZ Ulrich/ 
X-7-1	Name (LAST, First)	KAUTZ, Ulrich
X-7-2	Name of signatory	KAUTZ, Ulrich
X-7-3	Capacity	(Applicant 8)
X-8	Signature of applicant, agent or common representative	/HAUSER Daniela/ 
X-8-1	Name (LAST, First)	HAUSER, Daniela
X-8-2	Name of signatory	HAUSER, Daniela
X-8-3	Capacity	(Applicant 9)
X-9	Signature of applicant, agent or common representative	/DIEFENBACH Jörg/ 
X-9-1	Name (LAST, First)	DIEFENBACH, Jörg
X-9-2	Name of signatory	DIEFENBACH, Jörg
X-9-3	Capacity	(Applicant 10)

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

X-4	Signature of applicant, agent or common representative	/SCHMIDT Beate/ <i>Beate Schmidt</i>
X-4-1	Name (LAST, First)	SCHMIDT, Beate
X-4-2	Name of signatory	SCHMIDT, Beate
X-4-3	Capacity	(Applicant 5)
X-5	Signature of applicant, agent or common representative	/STENGEL Thomas/
X-5-1	Name (LAST, First)	STENGEL, Thomas
X-5-2	Name of signatory	STENGEL, Thomas
X-5-3	Capacity	(Applicant 6)
X-6	Signature of applicant, agent or common representative	/FLOCKERZI Dieter/
X-6-1	Name (LAST, First)	FLOCKERZI, Dieter
X-6-2	Name of signatory	FLOCKERZI, Dieter
X-6-3	Capacity	(Applicant 7)
X-7	Signature of applicant, agent or common representative	/KAUTZ Ulrich/
X-7-1	Name (LAST, First)	KAUTZ, Ulrich
X-7-2	Name of signatory	KAUTZ, Ulrich
X-7-3	Capacity	(Applicant 8)
X-8	Signature of applicant, agent or common representative	/HAUSER Daniela/
X-8-1	Name (LAST, First)	HAUSER, Daniela
X-8-2	Name of signatory	HAUSER, Daniela
X-8-3	Capacity	(Applicant 9)
X-9	Signature of applicant, agent or common representative	/DIEFENBACH Jörg/
X-9-1	Name (LAST, First)	DIEFENBACH, Jörg
X-9-2	Name of signatory	DIEFENBACH, Jörg
X-9-3	Capacity	(Applicant 10)

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

X-10	Signature of applicant, agent or common representative	/CHRISTIAANS Johannes A.M./ <i>Christiaans</i>
X-10-1	Name (LAST, First)	CHRISTIAANS, Johannes A. M.
X-10-2	Name of signatory	CHRISTIAANS, Johannes A. M.
X-10-3	Capacity	(Applicant 11)
X-11	Signature of applicant, agent or common representative	/MENGE Wiro M.P.B./
X-11-1	Name (LAST, First)	MENGE, Wiro M.P.B.
X-11-2	Name of signatory	MENGE, Wiro M.P.B.
X-11-3	Capacity	(Applicant 12)
X-12	Signature of applicant, agent or common representative	(PKCS7 Digital Signature)
X-12-1	Name (LAST, First)	NEELS, Solvig
X-12-2	Name of signatory	DE, Nycomed GmbH, S. Neels 8660
X-12-3	Capacity	(Representative)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

X-10	Signature of applicant, agent or common representative	/CHRISTIAANS Johannes A.M./
X-10-1	Name (LAST, First)	CHRISTIAANS, Johannes A. M.
X-10-2	Name of signatory	CHRISTIAANS, Johannes A. M.
X-10-3	Capacity	(Applicant 11)
X-11	Signature of applicant, agent or common representative	/MENGE Wiro M.P.B./
X-11-1	Name (LAST, First)	MENGE, Wiro M.P.B.
X-11-2	Name of signatory	MENGE, Wiro M.P.B.
X-11-3	Capacity	(Applicant 12)
X-12	Signature of applicant, agent or common representative	(PKCS7 Digital Signature)
X-12-1	Name (LAST, First)	NEELS, Solvig
X-12-2	Name of signatory	DE, Nycomed GmbH, S. Neels 8660
X-12-3	Capacity	(Representative)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/095835 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

Am Hopfenbühl 17, 78333 Stockach-Winterspüren (DE).
CHRISTIAANS, Johannes A. M. [NL/NL]; Oostermoer
35, NL-8245 DG Lelystad (NL). **MENGE, Wiro M.P.B.**
[NL/NL]; Pontanuslaan 11, NL-6821 HM Arnhem (NL).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/051076

(74) Agents: **NEELS, Solvig** et al.; Nycomed GmbH, P.O. Box
100310, 78403 Konstanz (DE).

(22) International Filing Date: 30 January 2008 (30.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07101742.0 5 February 2007 (05.02.2007) EP

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): **NY-
COMED GMBH** [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467
Konstanz (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WEINBRENNER,
Steffen** [DE/DE]; Luzzilonweg 4, 78465 Konstanz (DE).
DUNKERN, Torsten [DE/DE]; Kastanienweg 24, 78269
Volkertshausen (DE). **MARX, Degenhard** [DE/DE];
Obere Reute 15, 78345 Moos (DE). **SCHMIDT, Beate**
[DE/DE]; Allensbacher Str. 5, 78476 Allensbach (DE).
STENGEL, Thomas [DE/DE]; Mainaustr. 209c, 78464
Konstanz (DE). **FLOCKERZI, Dieter** [DE/DE]; Ack-
erweg 26, 78476 Allensbach (DE). **KAUTZ, Ulrich**
[DE/DE]; Prof.-Schmider-Str. 12, 78476 Allensbach
(DE). **HAUSER, Daniela** [DE/DE]; Hadumothstr. 11,
78224 Singen (DE). **DIEFENBACH, Jörg** [DE/DE];

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

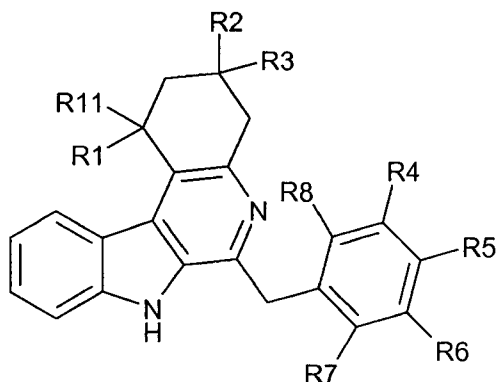
Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report

(54) Title: 6-BENZYL-2,3,4,7-TETRAHYDRO-INDOLO [2, 3-C] QUINOLINE COMPOUNDS USEFUL AS PDE5
INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The compounds of Formula (I) wherein
R1 to R8 and R11 have the meanings as given in
the description, the salts thereof, the N-oxides of the
compounds and the salts thereof, and the stereoisomers
of the compounds, the salts, the N-oxides of the
compounds and the N-oxides of the salts thereof are
effective inhibitors of the type 5 phosphodiesterase.

WO 2008/095835 A1

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2008/051076

International filing date (day/month/year)
30.01.2008

Priority date (day/month/year)
05.02.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P11/00 A61P15/00 A61P9/00 A61P25/00 A61P29/00

Applicant
NYCOMED GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaag 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bosma, Peter

Telephone No. +31 70 340-3665



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

1 Reference is made to the following document:

D1 : WO 02/064590 A (LILLY ICOS LLC [US]) 22 August 2002 cited in the application

2 Claims 12-14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses **tricyclic** carboline compounds, which are PDE5 inhibitors used for treating e.g. hypertension, stroke, atherosclerosis, glaucoma and allergic asthma.

The present application relates to structurally related **tetracyclic** indolo[2,3-c]quinoline derivatives which are also useful as PDE5 inhibitors.

The present compounds are substituted on the tetracyclic core group by a **benzyl group** at the 6-position.

The problem to be solved by the present application is the provision of further compounds useful as PDE5 inhibitors.

Due to the significant structural differences indicated above it is clear that the compounds in question are besides their novelty also inventive (Article 33(2) PCT and 33(3) PCT).

4 Furthermore it is noted that:

The wording ".....incorporated by reference....", as used on page 22, lines 5/6 of the present description, should have been deleted (Rule 9.1(iv) PCT).

The applicant should have deleted all redundant lines and paragraphs on pages 3-9 (due to clerical errors) (Rule 9.1(iv) PCT).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-077133- -00000-0000

Fecha: 2009-07-24 14:38:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 164

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia