

Organización y
Digitalización CSA Ltda



PG

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10-61149

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: 5-[(3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXI-1-ARILPROPILO)AMINO]-1H-
QUINOLIN-2-ONAS, UN PROCESO PARA SU PRODUCCION Y SU USO COMO
AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT y
ASTRAZENECA AB

DIRECCION: 1) Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania;
2) E-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 21 de mayo de 2010

22-06-2010

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUPE S. A. S. C. A. S. T. D. A.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061149-00000-0000

Fecha: 2010-05-21 10:58:34

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASOR

Eve 378 FASE NACIONAL

Folios: 192

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000068

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.



**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT y ASTRAZENECA AB

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania y SE-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Alemana y Sueca

Lugar de Constitución: Alemania y Suecia

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: 1) Markus BERGER; 2) Hartmut PEHWIHEL; 3) Thomas ZOLLNER; 4)
Ekkehard MAY; 5) Jorma HASSFELD; 6) Helke SCHÄCHE

Dirección: 1) Malplaquestrasse 35, 13347 Berlín; 2) Blücherstr. 13, 10961 Berlín;
3) Holsteinische Str. 36, 12161 Berlin; 4) Karmeliterstr. 57, 13465 Berlin;
5) Dunckerstrasse 29 A, 10439 Berlin; 6) Gartenstr. 105-106, 10115 Berlin

Nacionalidad o Domicilio: Alemana



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/009440

Fecha Noviembre 8, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/065503

Fecha Mayo 28, 2009



Título (54) 5-[(3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXI-1-ARILPROPIL)AMINO]-1H-
QUINOLIN-2-ONAS, UN PROCESO PARA SU PRODUCCION Y SU USO COMO
AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

Clasificación Internacional (51) C07D 215/38, C07D 303/32, C07D 405/12, C07C
49/233, C61K 31/4704, A61P 29/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Noviembre 22, 2007

(31) Número de Solicitud

07076019.4



Comprobante de pago No. 10-

Fecha Mayo de 2010

10

ANEXOS

☒ X

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒ X

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ X

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. **09-002.483**

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒ X

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒ X

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒ X

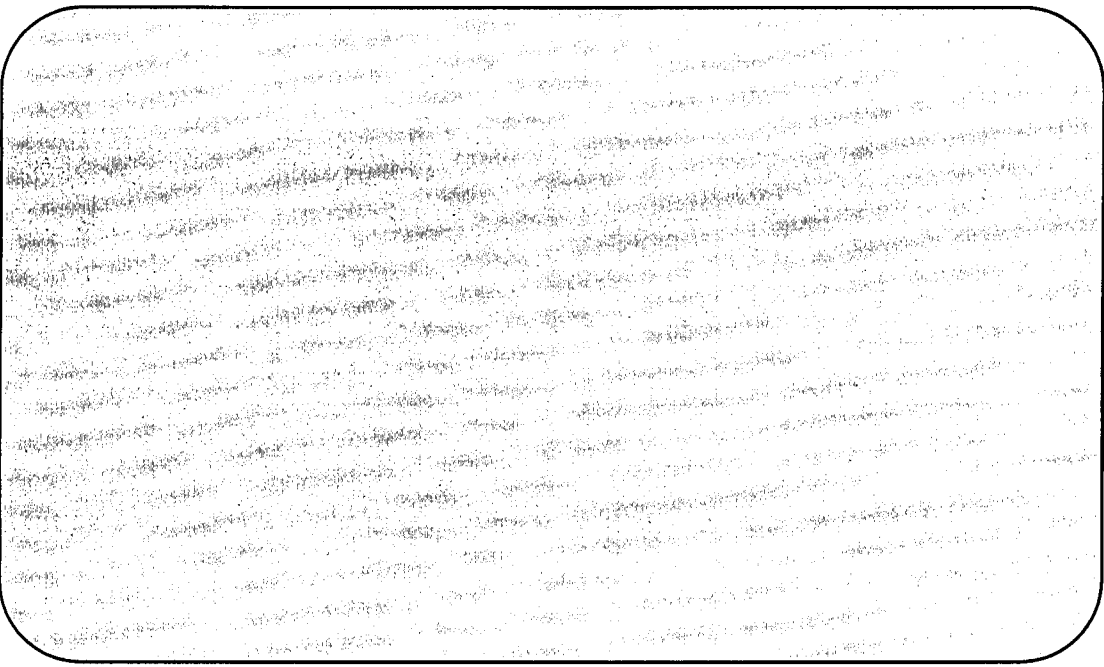
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒ X

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN FAISBECK

FIRMA: *J. Ian Faisbeck*
C.C. 79.376.996 Etá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800170

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 41,662
FECHA : MAYO 21 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061149-00000-0000

Fecha: 2010-05-21 16:56:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4238713	21/05/2010	5,574,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 41,669
FECHA : MAYO 21 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061149- -00000-0000

Fecha: 2010-05-21 16:56:34
Tra. 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eva: 378 FASENACIONALI
Folios: 192

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6239713	21/05/2010	5,574,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	286,000.00
		TOTAL :	\$ 286,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.



N 007422051

CECBA - LEY404 GCBA
LEGITIMACION
070312110846



\$20.00

13:51:45

12/03/2007

CECBA - LEY404 GCBA
APOSILO
0,0312054713



\$39.00

13:51:54

12/03/2007

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcrito en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISEIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcrito dice: "MOE-



6

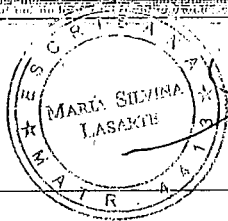
N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODEP. Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHEPPIG PHAPMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSEPEP poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 ca, modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 e l futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 e propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín (Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcrita textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con membrete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-



N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Hoeske-Jungblut de soltera Hoeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, Nº de Registro HP. B
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
la sobre precinto:) Dimitri Pempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Pempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el Nº 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Pe-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes parti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO 26
DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continua- 27
ción hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA 28
CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue 29
una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso 30
en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legaliza- 31
ción de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este 32
estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y 33
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de 34
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada 35
apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compare- 36
ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la 37
Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prue- 38
ba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MA- 39
RIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con 40
su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, 41
interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA 42
COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el 43
número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su 44
otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scar- 45
daccione – Escribana – Mat. 4527.”.- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la 46
escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) 47
Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sus- 48
tituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente 49
poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare- 50



N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSEPEP. Ante mí: MAPIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 por el sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 35 del Re-
9 gistro Notarial número 1783, a mi cargo. PAPA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25



N 007422054

26

27

28

29

30

31

33

34

35

36

37

38

39

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50



9

L 007495419

El COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre

contenido y forma del documento.

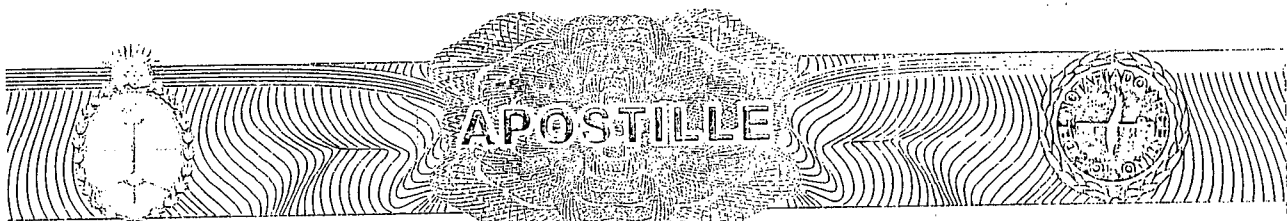
Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]
ESCR. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO





REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

BAJOS
UDAD de
OS AIRES



10. Firma

SECRETARIO
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Marin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Apostilla adjunta:

12

	APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)
1. País:	Suecia
	<u>El presente documento público</u>
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	<u>Certificado</u>
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2192308, (57-1) 6282925.

E-mail: tresaser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

3

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

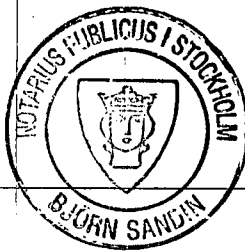
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



Björn Sandin

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodríguez
Lina Mosquera
Catalina Barbasrefan

Of Counsel
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

The undersigned,
domiciled in

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourse, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,
AstraZeneca AB
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

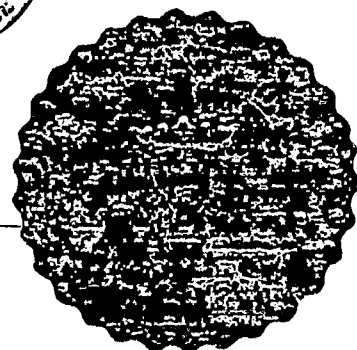
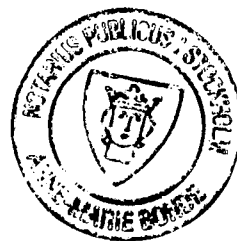
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad, País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

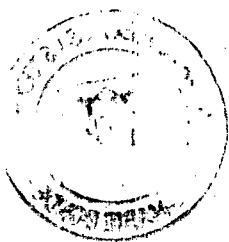
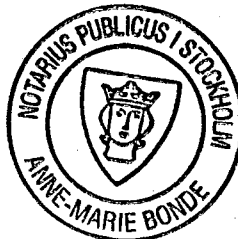
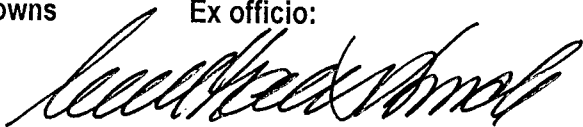
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory



(S)

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORIZED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

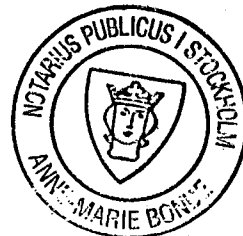
1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- 17
- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
 - La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
 - La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Marin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

78

	APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)
1. País:	Suecia
	<u>El presente documento público</u>
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	<u>Certificado</u>
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert. Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

19

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

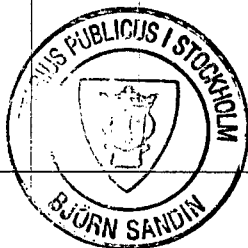
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

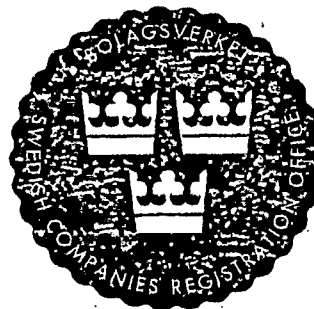
10. Signature:



[Handwritten signature]

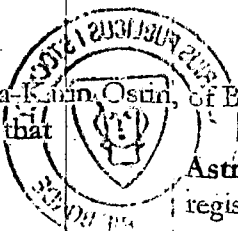
Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusporten
Tel: 060-16 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that



AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

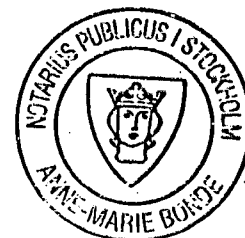

Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

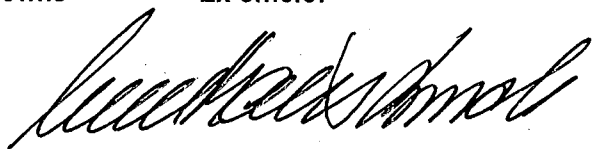
has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



91

1142b
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mr. *Amma - Karin Bostic*

Swedish Companies Registration
Office, *Samtstall*

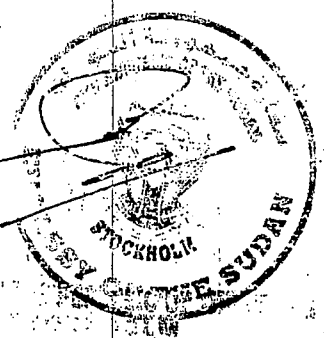
has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this *14th* day of *August*
1967 - PMD 2007

Agnes Kiderius

Approved

SIGNATURE OF *Agnes Edeklund*
AND STAMP OF: *SEC. MFA*
SIGNATURE: *Magomed Hussein*
DATE: *20-08-07*



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 May 2009 (28.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/065503 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 215/38 (2006.01) C07C 49/233 (2006.01)
C07D 303/32 (2006.01) A61K 31/4704 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

Berlin (DE). SCHÄCKE, Helke [DE/DE]; Gartenstr.
105-106, 10115 Berlin (DE).

(74) Common Representative: BAYER SCHERING
PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Müllerstr. 178,
13353 Berlin (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/009440

(22) International Filing Date:

8 November 2008 (08.11.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

07076019.4 22 November 2007 (22.11.2007) EP

(71) Applicants (for all designated States except US): BAYER
SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE). AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERGER, Markus
[DE/DE]; Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE).
REHWINKEL, Hartmut [DE/DE]; Blücherstr. 13,
10961 Berlin (DE). ZOLLNER, Thomas [DE/DE]; Hol-
steinische Str. 36, 12161 Berlin (DE). MAY, Ekkehard
[DE/DE]; Karmeliterstr. 57, 13465 Berlin (DE). HAS-
SFELD, Jorma [DE/DE]; Dunckerstrasse 29 A, 10439

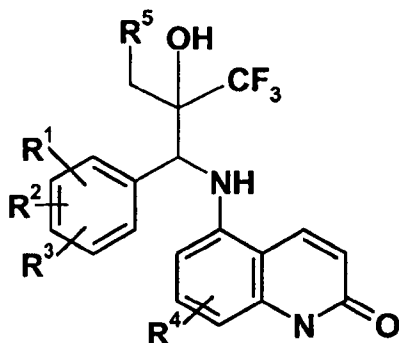
(51) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BP, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LI,
LK, 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, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(54) Title: 5-[(3,3,3-TRIFLUORO-2-HYDROXY-1-PHENYLPROPYL)AMINO]-1H-QUINOLIN-2-ONES, A PROCESS FOR
THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I),
processes for their production and their use as anti-inflammatory agents.

WO 2009/065503 A1

93

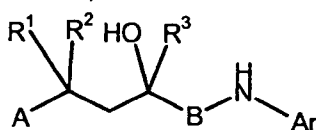
5-[(3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-1-arylpropyl)amino]-1H-quinolin-2-ones, A Process for Their Production and Their Use as Anti-inflammatory Agents

The present invention relates to compounds of formula I, a process for their production and their use as anti-inflammatory agents.

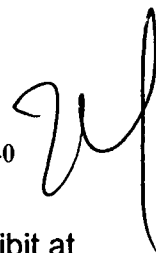
5 The most common anti-inflammatory agents are still the glucocorticoids (GCs) which are small molecules having a steroidal structure that interact with the glucocorticoid receptor (GR), whether endogenous, like cortisol, or synthetic, like dexamethasone and others. However, the application of highly potent GCs, especially over long treatment periods, led to the occurrence of undesired effects. A number of these effects, are severe and sometimes irreversible such as e.g. diabetes, osteoporosis, skin and muscle atrophy, glaucoma (Schäcke et al., 2002 *Pharmacol. & Therapeutics* (2002) 96(1):23-43., Miner et al., 2005 *Expert Opin. Investig. Drugs* (2005) 14(12):1527-1545.) The GCs potently inhibit pro-inflammatory cytokines and chemokines at the site of administration, whereas they elicit only limited systemic effects (O'Connell, 2003 *Clin. Ther.* (2003) 25(Suppl. C):C42-60; Welker et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (1996) 109(2):110-115, 1996, Günther et al., 1998. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* (1998) 11(1):35-42). Although locally active GCs appeared to be the ideal anti-inflammatory drugs, their application is limited due to local side effects and to insufficient efficacy in severe disease states.

20 Therefore, there is a great medical need for new compounds that have anti-inflammatory / immunomodulatory activity similar to the marketed GCs, and are less likely to produce undesired effects.

From the prior art of DE 100 38 639 and WO 02/10143 , anti-inflammatory agents of the following general formula

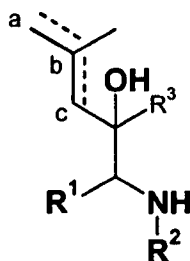


25 are known, wherein the Ar radical comprises phthalides, thiophthalides, benzoxazinones or phthalazinones. In the experiment, these compounds show dissociations of action between anti-inflammatory and undesirable metabolic actions



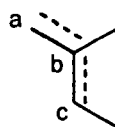
and are superior to the previously described nonsteroidal glucocorticoids or exhibit at least just as good an action.

Compounds structurally related to those described in this patent application are disclosed in WO 2005/035518.



5

Due to the manufacturing process these compound always do contain a group



wherein the bond between a and b or between b and c may be unsaturated and which thus must contain a group selected from $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, a $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ or a $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$. Compounds of such a composition are specifically disclaimed in the present application.

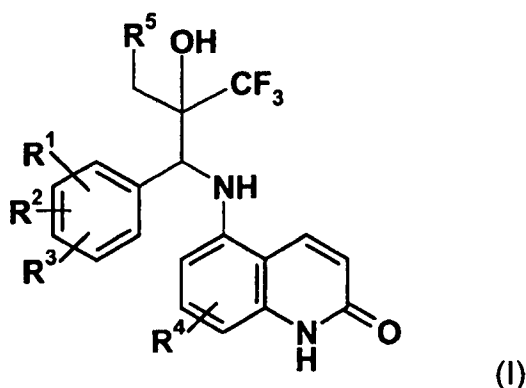
10

Despite all efforts, the selectivity of the compounds of the prior art towards the glucocorticoid receptor (GR) compared to the other steroid receptors as well as their efficacy or potency still requires improvement.

It was therefore the object of this invention to make compounds available showing improvements of at least one aspect mentioned above. This object has been achieved by the compounds according to the claims.

15

This invention therefore relates to compounds of general formula I



wherein

5 R^1 and R^2 independently of one another, mean a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, an optionally substituted (C_1 - C_{10})-alkyl group, an optionally substituted (C_1 - C_{10})-alkoxy group, a (C_1 - C_{10})-alkylthio group, a (C_1 - C_5)-perfluoroalkyl group, a cyano group, a nitro group, or R^1 and R^2

10 together mean a group that is selected from the groups $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{p+1}$, and $-NH-N=CH-$,

whereby $p = 1$ or 2 , and the terminal oxygen atoms and/or carbon atoms and/or nitrogen atoms are linked to directly adjacent ring-carbon atoms,

15 or NR^6R^7 ,

whereby R^6 and R^7 , independently of one another, mean hydrogen, C_1 - C_5 -alkyl or $(CO)-(C_1-C_5)$ -alkyl,

20 R^3 means a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a cyano group, an optionally substituted (C_1 - C_{10})-alkyl group, a (C_1 - C_{10})-alkoxy group, a (C_1 - C_{10})-alkylthio group, or a (C_1 - C_5)-perfluoroalkyl group,

25 R^4 means a hydrogen, halogen, hydroxy, (C_1 - C_5)-alkyl, (C_1 - C_5)-alkoxy, (C_1 - C_5)-alkylthio, (C_1 - C_5)-perfluoroalkyl, cyano, nitro, NR^6R^7 , $COOR^9$, $(CO)NR^6R^7$ or a (C_1 - C_5 -alkylene)- $O-(CO)-(C_1-C_5)$ -alkyl group

96

R⁵ means a group selected from

5 -(C₁-C₁₀)alkyl, which may be optionally partially or completely
 halogenated,
 -(C₂-C₁₀)alkenyl,
 -(C₂-C₁₀)alkynyl,
 (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₉)alkyl,
 (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₉)alkenyl,
 (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₂-C₈)alkynyl,
 heterocyclyl-(C₁-C₉)alkyl,
10 heterocyclyl-(C₁-C₈)alkenyl,
 heterocyclyl-(C₂-C₈)alkynyl,
 -R⁸,
 R⁸-(C₁-C₈)alkyl,
 R⁸-(C₂-C₈)alkenyl,
15 R⁸-(C₂-C₈)alkynyl,
 -S-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 -SO₂-(C₁-C₁₀)-alkyl
 -S-R⁸,
 -SO₂-R⁸,
20 -CN
 -Hal,
 -O-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 -NR⁶R⁷ wherein R⁶, R⁷ have the meaning defined above
 -O-R⁸,
25 -OH

with the exception of -CH(CH₃)₂, or -C(CH₃)=CH₂

R⁸ means an aryl group which may optionally be substituted by 1-3
hydroxy, halogen, C₁-C₅-alkyl, C₁-C₅-alkoxy, cyano, CF₃, nitro, COO(C₁-
C₅-alkyl) or C(O)OCH₂-phenyl or a heteroaryl group
30 whereby the heteroaryl group may contain 1-3 hetero atoms which may
 optionally be substituted by 1-3 alkyl groups, hydroxy, halogen, cyano
 or C₁-C₅-alkoxy groups.
 and their salts, solvates or salts of solvates.

One aspect of the invention relates to compounds of formula I wherein

R¹ and R² independently of one another, mean a hydrogen atom, a hydroxy

group, a halogen atom, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkyl group, an
optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkoxy group, a (C₁-C₁₀)-alkylthio group, a
5 (C₁-C₅)-perfluoroalkyl group, a cyano group, a nitro group,

or

R¹ and R² together mean a group that is selected from the groups

-O-(CH₂)_p-O-, -O-(CH₂)_p-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{p+2}-, -NH-(CH₂)_{p+1}-, -N(C₁-
C₃-alkyl)-(CH₂)_{p+1}, and -NH-N=CH-,

10 whereby p = 1 or 2, and

the terminal oxygen atoms and/or carbon atoms and/or nitrogen atoms are
linked to directly adjacent ring-carbon atoms,

or NR⁶R⁷,

whereby R⁶ and R⁷, independently of one another mean

15 hydrogen, C₁-C₅-alkyl or (CO)-(C₁-C₅)-alkyl,

R³ means a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a
cyano group, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkyl group, a (C₁-C₁₀)-
alkoxy group, a (C₁-C₁₀)-alkylthio group, or a (C₁-C₅)-perfluoroalkyl group,

R⁴ means a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom,

20 R⁵ means a group selected from

-(C₁-C₁₀)alkyl, which may be optionally partially or completely
halogenated

-(C₂-C₁₀)alkenyl,

-(C₂-C₁₀)alkynyl,

25 (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl,

(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₂-C₈)alkenyl,

(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₂-C₈)alkynyl,

heterocyclyl-(C₁-C₃)alkyl,

heterocyclyl-(C₂-C₈)alkenyl,

30 heterocyclyl-(C₂-C₈)alkynyl,

-R⁸,

R⁸-(C₁-C₈)alkyl,

R⁸-(C₂-C₈)alkenyl,

R^8 -(C₂-C₈)alkynyl,

-S-(C₁-C₁₀)-alkyl,

-S-R⁸,

-SO₂-R⁸,

5 -SO₂-(C₁-C₁₀)-alkyl,

-CN,

-Hal,

-O-(C₁-C₁₀)-alkyl,

-NR⁶R⁷ wherein R⁶, R⁷ have the meaning indicated above

10 -O-R⁸,

-OH

with the exception of -CH(CH₃)₂, or -C(CH₃)=CH₂

R⁸ means an aryl which may optionally be substituted with 1-3 alkyl, hydroxy, halogen, cyano or C₁-C₅-alkoxygroups or

15 a heteroarylgroup wherein the heteroarylgroup may contain 1-3

heteroatoms which may optionally be substituted with 1-3 alkyl, hydroxy, halogen, cyano or C₁-C₅-alkoxygroups,

n means an integer selected from 1, 2, 3, 4, 5 and their salts, solvates or salts of solvates.

20

Another aspect of the invention are compounds of general formula I according to claim 1, wherein R¹ and R² independently of one another, mean a hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkyl group, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkoxy group, a (C₁-C₅)-perfluoroalkyl group, a cyano group, or NR⁶R⁷, whereby R⁶ and R⁷, independently of one another, mean hydrogen, C₁-C₅-alkyl or (CO)-(C₁-C₅)-alkyl, R³ means a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a cyano group, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkyl group, a (C₁-C₁₀)-alkoxy group, or a (C₁-C₅)-perfluoroalkyl group, R⁴ means hydrogen, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, hydroxy, halogen, R⁵ means a group selected from -(C₁-C₁₀)-alkyl, which may be optionally partially or completely halogenated -(C₂-C₁₀)-alkenyl, -(C₂-C₁₀)-alkynyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₈)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₂-C₈)alkenyl, -S-(C₁-C₁₀)-alkyl, -SO₂-(C₁-C₁₀)-alkyl, -CN, -Hal, -O-(C₁-C₁₀)-alkyl, -NR⁶R⁷ wherein R⁶, R⁷ have the meaning defined above, -OH with

30

99

the exception of $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, or $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ and their salts, solvates or salts of solvates. A further aspect of the invention are compounds of general formula I

according to claim 1, wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently of one another hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, a cyano group, a methoxy group, a ethoxy

group, a hydroxy group, R^4 is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyl, halogen, R^5 is hydroxyl group, chlorine, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$ or $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ and their salts, solvates or salts of solvates. A further aspect of the invention are compounds of general formula I

according to claim 1, wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently of one another

hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, a cyano group, a methoxy group, a ethoxy

group, a hydroxyl group, R^4 is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyl, halogen, R^5 is a hydroxyl group, chlorine, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ or $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ and their salts, solvates or salts of solvates.

Still another aspect of the invention are compounds of general formula I

according to claim 1, wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently of one another

hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, a cyano group, a methoxy group, a ethoxy

group, a hydroxyl group, R^4 is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyl, halogen, R^5 is a hydroxyl group,

chlorine, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$ or $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ and their salts, solvates or salts of solvates.

One aspect of the invention are compounds of general formula I according to claim 1,

wherein R^1 and R^2 are independently of one another hydrogen, fluorine, chlorine, a

methoxy group, a hydroxyl group, R^3 is hydrogen, fluorine, chlorine or a methoxy

group, R^4 is hydrogen or fluorine, R^5 is a hydroxy group, a chlorine atom, $-\text{S}-\text{CH}_3$,

$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ or $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ and their salts, solvates or salts of

solvates. A further aspect of the invention are compounds of general formula I

according to claim 1, wherein R^1 and R^2 are independently of one another hydrogen,

fluorine, chlorine, a methoxy group, R^3 is hydrogen, fluorine, chlorine or a methoxy

group, R^4 is hydrogen or fluorine, R^5 is a hydroxyl group, a chlorine atom, $-\text{S}-\text{CH}_3$,

$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, or $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ and their salts, solvates or salts of solvates.

Another aspect of the invention are compounds according to at least one of claims 1-

4 in enantiomerically pure form and their salts, solvates or salts of solvates. Another

aspect of the invention are compounds according to claim 1 selected from the list

consisting of

5-[[1-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino]-1*H*-quinolin-2-one

5-[[2-([Ethylsulfanyl]methyl)-1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-
trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-1*H*-quinolin-2-one

5 5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino]-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-([ethylsulfanyl]methyl)-
3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

10 5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
(methoxymethyl)propyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-3,3,3-
trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
(hydroxymethyl)propyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

15 5-[[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
(hydroxymethyl)-propyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(chloromethyl)-3,3,3-
trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

20 5-[[3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methoxymethyl)-1-phenylpropyl]amino]-
1*H*-quinolin-1-one

5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(diaminomethyl)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

25 5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-3,3,3-
trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
(hydroxymethyl)propyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

and their salts, solvates or salts of solvates.

30

Still another aspect of the invention are enantiomerically pure compounds
according to claim 1 selected from the list consisting of 5-[[1-(2-Fluoro-4-
methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino]-1*H*-quinolin-2-one

31

5-([2-([Ethylsulfanyl]methyl)-1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-1*H*-quinolin-2-one

5-([1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino)-1*H*-quinolin-2-one

5 5-([1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-([ethylsulfanyl]methyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-([1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

10 5-([1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-([1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-([1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

15 5-([1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(chloromethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-([3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methoxymethyl)-1-phenylpropyl]amino)-1*H*-quinolin-1-one and their salts, solvates or salts of solvates.

Another aspect of the invention are enantiomerically pure compounds according to

20 claim 1 selected from the list consisting of

5-((1*S*, 2*R*)[1-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino)-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*R*)[2-([Ethylsulfanyl]methyl)-1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-1*H*-quinolin-2-one

25 5-((1*S*, 2*R*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino)-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*R*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-([ethylsulfanyl]methyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

30 5-((1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

32

5-((1*S*, 2*S*)[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*R*)[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(chloromethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*S*)[3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methoxymethyl])-1-phenylpropyl]amino)-1*H*-quinolin-1-one

5-(((1*S*, 2*R*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(diaminomethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

10 5-((1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

and their salts, solvates or salts of solvates.

A further aspect of the invention are enantiomerically pure compounds according to claim 1 selected from the list consisting of

15 5-((1*S*, 2*R*)[1-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl)methyl]propyl]amino)-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*R*)[2-([Ethylsulfanyl)methyl]-1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*R*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl)methyl]propyl]amino)-1*H*-quinolin-2-one

20 5-((1*S*, 2*R*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-([ethylsulfanyl)methyl]-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

25 5-((1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*S*)[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

30 5-((1*S*, 2*R*)[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(chloromethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-((1*S*, 2*S*)[3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methoxymethyl])-1-phenylpropyl]amino)-1*H*-quinolin-1-one and their salts, solvates or salts of solvates.

33

Compounds of general formula I, wherein at least one of R^1 , R^2 or R^3 are different from hydrogen are one preferred embodiment of the invention.

Compounds of general formula I according to claims 1-7, wherein at least one of R^1 , R^2 or R^3 is different from hydrogen are one preferred embodiment of the
5 invention.

In another embodiment two of R^1 , R^2 or R^3 according to claim 1 or claims 1-7 are different from hydrogen.

In yet a further embodiment all three R^1 , R^2 or R^3 according to claim 1 or claims 1-7 are different from hydrogen.

10 In one aspect of the invention the alkyl groups of the compounds of formula (I) have 1-5 carbon atoms.

In another aspect the alkyl groups of the compounds of formula (I) have 1-3 carbon atoms.

The quinolon ring of formula I can be substituted by a radical R^4 selected from
15 the group consisting of halogen, hydroxy, (C_1-C_5) -alkyl, (C_1-C_5) alkoxy, (C_1-C_5) -alkylthio, (C_1-C_5) -perfluoroalkyl, cyano, nitro, NR^7R^8 COOR⁹ (CO)NR⁷R⁸ or a (C_1-C_5) -alkylene)-O-(CO)- (C_1-C_5) alkyl group, preferably R^4 is selected from the group C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -alkoxy, hydroxy, halogen. In another aspect of the invention R^4 is
20 selected from the group hydrogen, C_1-C_3 -alkyl, halogen, hydroxy, preferably from hydrogen or halogen, more preferably from hydrogen, chlorine or fluorine.

Another subject of the invention are compounds according to formula 1 wherein R^4 is hydrogen or fluorine.

Yet another subject of the invention are compounds according to formula 1 wherein R^4 is fluorine.

25 More particularly compounds according to formula I wherein R^4 is a 7-fluoro-substituent or hydrogen and at least one of R^1 , R^2 and R^3 is selected from chlorine, fluorine, methoxy, hydroxy, R^5 is selected from $S-CH_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-S-CH_3$, $-O-CH_3$ -, $N(CH_3)_2$, $-OH$ and $-Cl$.

Another aspect of the invention are compounds according to formula I wherein R^4 is a 7-fluoro-substituent or hydrogen and at least one of R^1 , R^2 and R^3 is selected from chlorine, fluorine, methoxy, R^5 is selected from $S-CH_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-S-CH_3$, $-O-CH_3$ -, $-OH$ and $-Cl$. A preferred aspect of the invention are the

5 subcombinations of all the residues as disclosed in the examples.

One aspect of the invention are compounds of general formula I, wherein the phenyl group is substituted with 1-3 of the same or different substituents R^1 , R^2 and R^3 . R^1 and R^2 are independently of one another, mean a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, an optionally substituted (C_1-C_{10}) -alkyl group, an optionally

10 substituted (C_1-C_{10}) -alkoxy group, a (C_1-C_{10}) -alkylthio group, a (C_1-C_5) -perfluoroalkyl group, a cyano group, a nitro group, or R^1 and R^2 together mean a group that is selected from the groups $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{p+1}$, and $-NH-N=CH-$, whereby $p = 1$ or 2 , and the terminal oxygen atoms and/or carbon atoms and/or nitrogen atoms are linked to

15 directly adjacent ring-carbon atoms, or R^1 and R^2 are NR^6R^7 , whereby R^6 and R^7 , independently of one another, mean hydrogen, C_1-C_5 -alkyl or $(CO)-(C_1-C_5)$ -alkyl. The third substituent R^3 means a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a cyano group, an optionally substituted (C_1-C_{10}) -alkyl group, a (C_1-C_{10}) -alkoxy group, a (C_1-C_{10}) -alkylthio group, or a (C_1-C_5) -perfluoroalkyl group.

20 In another aspect any other phenyl group may be substituted by a group selected from C_1-C_3 -alkoxy, hydroxy, and halogen, in particular methoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, or bromine.

In another aspect of the invention R^5 of compounds of claim 1-6 selected from $-(C_1-C_{10})$ -alkyl, which may be optionally partially or completely halogenated,

25 $-(C_2-C_{10})$ -alkenyl, $-(C_2-C_{10})$ -alkynyl, (C_3-C_7) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl- (C_2-C_8) alkenyl, (C_3-C_7) cycloalkyl- (C_1-C_9) alkynyl, heterocyclyl- (C_1-C_8) alkyl, heterocyclyl- (C_2-C_8) alkenyl, heterocyclyl- (C_2-C_8) alkynyl $-R^8$, $R^8-(C_1-C_8)$ alkyl, $R^8-(C_2-C_8)$ alkenyl, $R^8-(C_2-C_8)$ alkynyl, $-S-(C_1-C_{10})$ alkyl, $-SO_2-(C_1-C_{10})$ alkyl- $S-R^8$, $-SO_2-R^8$, $-CN$, $-Hal$, $-O-(C_1-C_{10})$ alkyl,

30 $-NR^6R^7$ (wherein R^6 , R^7 have the meaning defined above), $-O-R^8$ and $-OH$ with the exception of $-CH(CH_3)_2$, or $-C(CH_3)=CH_2$. In yet another aspect R^5 is selected from the group consisting of $-(C_1-C_{10})$ -alkyl, which may be optionally partially or completely halogenated, $-(C_2-C_{10})$ -alkenyl, $-(C_2-C_{10})$ -alkynyl,

- (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₂-C₈)alkenyl, -S-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 -SO₂-(C₁-C₁₀)-alkyl, -CN, -Hal, -O-(C₁-C₁₀)-alkyl, -NR⁶R⁷ (wherein R⁶, R⁷ have the
 meaning defined above), -OH with the exception of -CH(CH₃)₂, or -C(CH₃)=CH₂,
 preferably R⁵ is -OH, Cl, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -S-CH₂-CH₂-CH₃, -O-CH₃,
 5 -O-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₂-CH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃ with the exception of -CH(CH₃)₂, or
 -C(CH₃)=CH₂, R⁵ is most preferably is -OH, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -O-CH₃,
 -O-CH₂-CH₃ or N(CH₃)₂.

- In another aspect of the invention R⁵ of compounds of claim 1-6 selected from
 (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₈)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₂-C₈)alkenyl,
 10 (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₈)alkynyl, heterocyclyl-(C₁-C₈)alkyl, heterocyclyl-(C₂-
 C₈)alkenyl, heterocyclyl-(C₂-C₈)alkynyl -R⁸, R⁸-(C₁-C₈)alkyl, R⁸-(C₂-C₈)alkenyl,
 R⁸-(C₂-C₈)alkynyl, -S-(C₁-C₁₀)alkyl, -SO₂-(C₁-C₁₀)alkyl-S-R⁸, -SO₂-R⁸, -CN, -Hal,
 -O-(C₁-C₁₀)alkyl, -NR⁶R⁷ (wherein R⁶, R⁷ have the meaning defined above), -O-R⁸
 and -OH.

- 15 In yet another aspect R⁵ of compounds of claim 1-6 is selected from the group
 consisting of -(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₈)alkyl, -(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₂-C₈)alkenyl,
 -S-(C₁-C₁₀)-alkyl, -SO₂-(C₁-C₁₀)-alkyl, -CN, -Hal, -O-(C₁-C₁₀)-alkyl, -NR⁶R⁷ (wherein
 R⁶, R⁷ have the meaning defined above), -OH; preferably R⁵ is -OH, Cl, -S-CH₃,
 -S-CH₂-CH₃, -S-CH₂-CH₂-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₂-CH₃, N(CH₃)₂,
 20 NHCH₃, R⁵ is most preferably is -OH, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃ or
 N(CH₃)₂.

- Another aspect of the invention relates to compounds according to claims 1-6
 wherein R⁵ selected from -R⁸, -S-(C₁-C₁₀)-alkyl, -SO₂-(C₁-C₁₀)-alkyl, -S-R⁸, -SO₂-R⁸,
 -CN, -Hal, -O-(C₁-C₁₀)-alkyl, -NR⁶R⁷, wherein R⁶, R⁷ have the meaning defined in
 25 claim 1, -O-R⁸ or -OH.

Another aspect of the invention relates to compounds according to claims 1-6
 wherein R⁵ selected from -S-(C₁-C₁₀)-alkyl, -SO₂-(C₁-C₁₀)-alkyl,
 -CN, -Hal, -O-(C₁-C₁₀)-alkyl, -NR⁶R⁷, wherein R⁶, R⁷ have the meaning defined in
 claim 1, or -OH.

Another aspect of the invention relates to compounds according to claims 1-6 wherein R⁵ selected from -S-(C₁-C₁₀)-alkyl, -O-(C₁-C₁₀)-alkyl, -NR⁶R⁷, wherein R⁶, R⁷ have the meaning defined in claim 1, or-OH.

One aspect of the invention are compounds according to claims 1-7, wherein
5 R⁵ is not -(C₁-C₁₀)-alkyl or -(C₂-C₁₀)-alkenyl.

Another aspect of the present invention are compounds of general formula I according to claims 1-7, wherein R⁵ is not -(C₁-C₁₀)-alkyl or -(C₂-C₁₀)-alkenyl and from R¹/R²/R³ at least two are different from hydrogen or R¹/R²/R³ all are different from hydrogen and R⁴ is halogen. In addition, the invention relates to the use of the
10 compounds of general formula I for the production of pharmaceutical agents as well as their use for the production of pharmaceutical agents for treating inflammatory diseases.

Definitions

Unless otherwise notified the term "alkyl" refers to a straight or branched,
15 substituted or unsubstituted chain. For example, the term propyl comprises ⁿ-propyl and ^{iso}-propyl, the term butyl comprises ⁿ-butyl, ^{iso}-butyl and ^{tert.}-butyl.

The alkyl groups can be straight-chain or branched and stand e.g. for a methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl or n-pentyl group, or a 2,2-dimethylpropyl, 2-methylbutyl or 3-methylbutyl group. A methyl or ethyl group is
20 preferred. They can optionally be substituted by 1-3 hydroxy groups, cyano groups, halogen, 1-3 C₁-C₅-alkoxy groups, and/or 1-3 COO(C₁-C₁₀-alkyl or benzyl) groups. Preferred are hydroxy groups. The total number of substituents depends on the number of carbon atoms of the chain. Usually the number of substituents does not exceed the number of carbon atoms except for halogen which leads at a maximum
25 number of substituents to e.g. perfluorated alkyl groups.

For a partially or completely fluorinated C₁-C₃-alkyl group, the following partially or completely fluorinated groups are considered: fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 1,2-difluoroethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, tetrafluoroethyl, and pentafluoroethyl. Of the latter, the trifluoromethyl
30 group or the pentafluoroethyl group is preferred.

The C₁-C₅-alkoxy groups in R¹, R², R³ and R⁵ can be straight-chain or branched and stand for a methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy or n-pentoxy, 2,2-dimethylpropoxy, 2-methylbutoxy or 3-methylbutoxy group. A methoxy or ethoxy group is preferred. They can optionally be substituted by C₁-C₅-alkyl groups, cyano groups or halogen

The C₁-C₅-alkylthio groups can be straight-chain or branched and stand for a methylthio, ethylthio, n-propylthio, iso-propylthio, n-butylthio, iso-butylthio, tert-butylthio or n-pentylthio, 2,2-dimethylpropylthio, 2-methylbutylthio or 3-methylbutylthio group. A methylthio or ethylthio group is preferred.

The term halogen atom, Hal or halogen means a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. Preferred is a fluorine, chlorine or bromine atom.

The NR⁶R⁷ group includes, for example, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, N(H)(CO)CH₃, N(CH₃)(CO)CH₃, N[(CO)CH₃]₂, N(H)CO₂CH₃, N(CH₃)CO₂CH₃, or N(CO₂CH₃)₂.

The term C₂-C₈-alkenyl is a straight or branched, substituted or unsubstituted, chain including isomers having an E- or Z-configured double bond such as e.g. vinyl, propen-1-yl, propen-2-yl (Allyl), but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, 2-methyl-prop-2-en-1-yl, 2-methyl-prop-1-en-1-yl, but-1-en-3-yl, but-3-en-1-yl. If the alkenyl residue is placed between two other moieties the term alkenyl means alkenylene such as e.g. vinylene, propen-1-ylen, propen-2-ylen (Allylen), but-1-en-1-ylen, but-1-en-2-ylen, but-2-en-1-ylen, but-2-en-2-ylen, 2-methyl-prop-2-en-1-ylen, 2-methyl-prop-1-en-1-ylen, but-1-en-3-ylen, but-3-en-1-ylen.

The term C₂-C₈-alkynyl stands for a straight or branched chain e.g., -C≡CH, -CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH(CH₃)-C≡CH, -C≡C-CH₂(CH₃), -C(CH₃)₂-C≡CH, -C≡C-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C≡C-CH₃, , -CH₂-C≡C-CH₂(CH₃) or, if the alkynyl residue is placed between two other moieties the term alkynyl means alkynylene such as e.g. -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -CH(CH₃)-C≡C-, -C≡C-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-C≡C-, -C≡C-C-(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-C≡C-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH(CH₃)-.

36

The term C₃-C₇-cycloalkyl means a substituted or unsubstituted group selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl. The possible substituents may be selected from hydroxy, halogen, (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, NR⁴R⁵, COO(C₁-C₅)-alkyl, CHO, cyano.

- 5 The term C₃-C₇-cycloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl- means e.g. -(CH₂)-cycloalkyl, -(C₂H₄)-cycloalkyl, -(C₃H₆)-cycloalkyl, -(C₄H₈)-cycloalkyl, -(C₅H₁₀)-cycloalkyl whereby the cycloalkyl stand for e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl.

- The term C₃-C₇-cycloalkyl-(C₂-C₈)-alkenyl means e.g. -(CH=CH)-cycloalkyl,
10 -[C(CH₃)=CH]-cycloalkyl, -[CH=C(CH₃)]-cycloalkyl, -(CH=CH-CH₂)-cycloalkyl,
-(CH₂-CH=CH)-cycloalkyl, -(CH=CH-CH₂-CH₂)-cycloalkyl,
-(CH₂-CH=CH-CH₂)-cycloalkyl, -(CH₂-CH₂-CH=CH)-cycloalkyl,
-(C(CH₃)=CH-CH₂)-cycloalkyl,
-(CH=C(CH₃)-CH₂)-cycloalkyl whereby the term cycloalkyl is defined above..

- 15 The term heterocyclyl means e.g. piperidinyl-, morpholinyl-, thiomorpholinyl-, piperazinyl-, tetrahydrofuranyl-, tetrahydrothienyl-, imidazolidinyl- or pyrrolidinyl- whereby the heterocyclyl group may be bound via any possible ring atom..
The heterocyclyl group may be substituted by C₁-C₅-alkyl (optionally substituted), hydroxy-, C₁-C₅-alkoxy-, NR⁴R⁵-, halogen, cyano-, COOR⁸-, CHO-.
20 substitutens may also be bound to one of the free nitrogen atoms if any. N-oxides are also included in the definition.

The term heterocyclyl-(C₁-C₁₀)-alkenyl- means an alkylene group as defined above which is connected to the heterocyclyl group which also is already defined above.

- 25 The term heterocyclyl-(C₂-C₈)-alkenyl- means an alkylenylene group as defined above which is connected to the heterocyclyl group which also is already defined above.

The term aryl in the sense of the invention means aromatic or partially aromatic carbocyclic rings having 6 to 14 carbon atoms, e.g. phenyl and which may

34

also may have a condensed a second or third ring such as e.g. naphthyl or anthranyl. Further examples are phenyl, naphthyl, tetralinyl, anthranyl, benzoxazinone, dihydroindolone, indanyl, and indenyl.

The aryl groups may be substituted at any position leading to a stable molecule by one or several substituents, e.g. 1-3 substituents, such as e.g. hydroxy, halogen, C₁-C₅-alkyl, C₁-C₅-alkoxy, cyano, CF₃, nitro, COO(C₁-C₅-alkyl or benzyl) or a heteroaryl group, preferably by 1-3 C₁-C₅-alkyl groups, hydroxyl, halogen, cyano or C₁-C₅-alkoxy.

The optionally substituted phenyl group is one aspect of the invention. Yet another aspect are the compounds of formula I whereby R⁸ is not phenyl.

The term heteroaryl means an aromatic ring system having 1-3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, for five membered rings the maximum number of heteroatoms is three whereby only two oxygen or sulfur atoms are allowed provided that these two are not directly bound to each other.

Possible heteroaryl rings are e.g. thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazol, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, azaindoliziny-, benzopyridyl, benzopyridazinyl, benzopyrimidinyl, benzopyrazinyl, benzotriazinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalidyl-, thiophthalidyl, indolonyl-, dihydroindolonyl-, isoindolonyl-, dihydroisoindolonyl-, benzofuranyl- or benzimidazolyl.

The compounds of the present invention can exist in stereoisomeric forms such as enantiomers of diastereoisomers depending on their structure and residues as defined in formula I. In one aspect of the invention therefore all these enantiomers, diastereoisomers or mixtures thereof are encompassed. The isolation of enantiomerically or diastereomerically pure isomers can be done by methods of the state of the art, e.g. using column chromatography with a chiral solid phase.

Should it be possible that the compounds of the invention also exist in tautomeric forms these are also an aspect of the present invention.

In one aspect of the invention all compounds defined in formula I as well as their salts, solvates and solvates of salts are encompassed, especially the salts, solvates and salts of solvates of the compounds disclosed in the examples are one

aspect of the invention as long as the disclosed compounds themselves are not already salts, solvates or solvates of the salts.

Salts in the sense of the present invention are not only physiologically unobjectable salts but also salts which might be objectable for pharmaceutical use but
5 which are useful e.g. during the process of isolation or purification.

The term physiologically unobjectable salts includes addition salts of mineral acids, carbonic acids, sulfonic acids, e.g. salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluolsulfonic acid, benzenesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, acetic acid,
10 trifluoroacetic acid, propionic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, fumaric acid, pivalic acid, maleic acid, succinic acid and benzoic acid.

In addition the term physiologically unobjectable salts includes salts of commonly suitable bases, e.g. salts of alkalimetall (e.g.. sodium- and potassium salts), alkaline earth salts (e.g. calcium- and magnesium salts) and ammonium salts, derivatized from
15 NH_3 or organic amines with 1 to 16 carbon atoms, e.g. ethylamine, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, dimethylaminoethanol, prokaine, dibenzylamine, N-methylmorpholin, arginin, lysin, ethylendiamine and N-methylpiperidin.

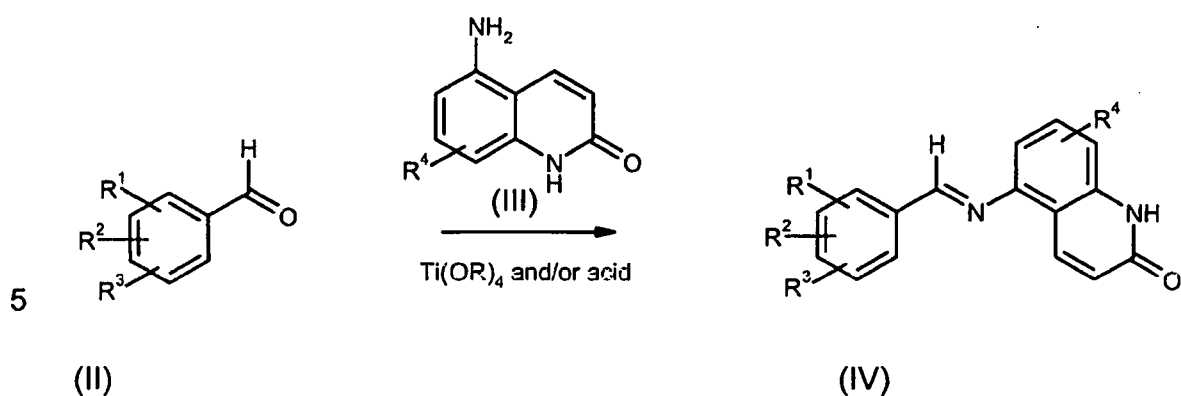
Solvates in the sense of the invention are such forms of the compounds of the
20 present combinations which build complexes by coordination of solvent molecules in a liquid or a solid phase. Hydrates are special forms of a solvate wherein water molecules are coordinated.

Salts in the sense of the present invention are not only physiologically unobjectable salts but also salts which might be objectable for pharmaceutical use but
25 which are useful e.g. during the process of isolation or purification.

The compounds can be produced by the two processes that are described below (a-b).

Process a)

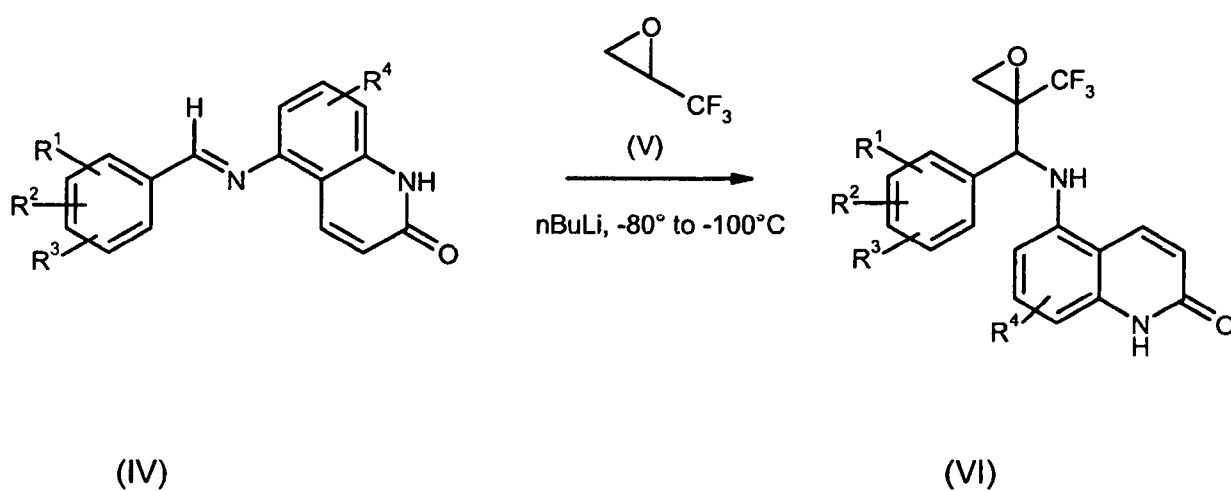
step a)



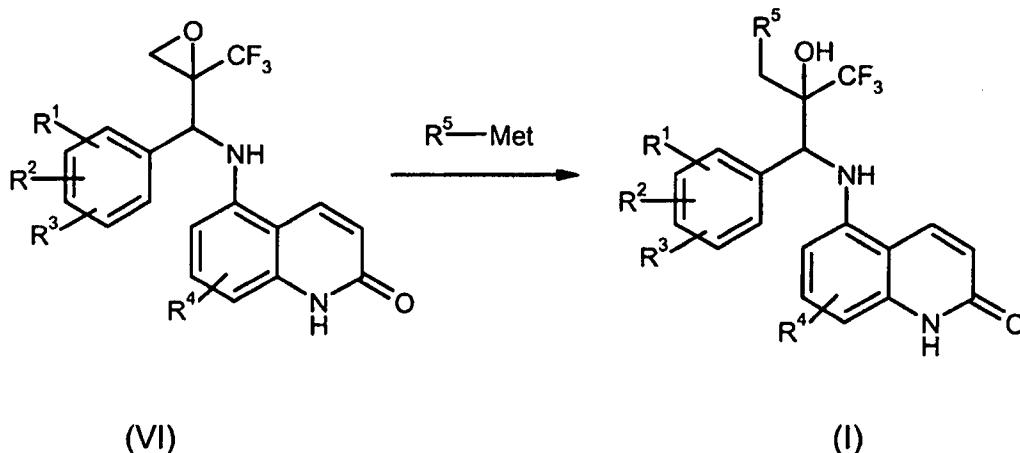
Benzaldehydes of type (II) can be condensed with substituted aminoquinolones of type (III) to imines of type (IV) using Lewis acids, preferably titanium alcoholates

- 10 Ti(OR)_4 wherein R is C_1 - C_4 -alkyl, such as e.g. tetraethyl orthotitanate or tetra *tert*. butyl orthotitanate and/or acidic conditions, e.g. organic acids such as acetic acid as reagents. Suitable solvents are e.g. toluene, 1,4-dioxane or mixtures thereof.

Step b)



Step c)



Imines of type (IV) are treated at low temperatures of -80° to -100°C with the lithiated epoxide (V) to yield compounds of type (VI). Suitable solvents are e.g.

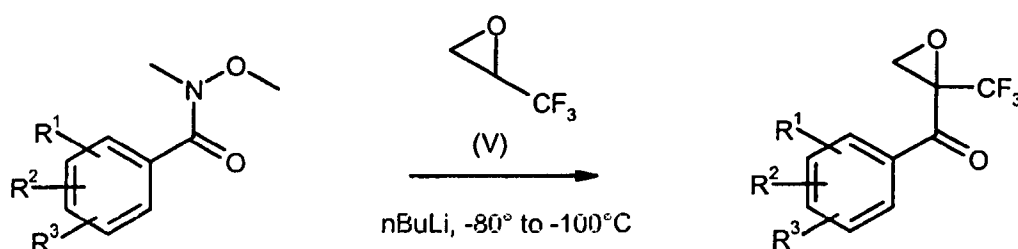
- 5 tetrahydrofuran, hexane, diethylether or mixtures thereof. The epoxides (VI) can be opened by nucleophiles of type R⁵-Met to deliver compound (I). Met means metal and includes alkali metals e.g. sodium or lithium, alkaline earth metals such as e.g. magnesium, caesium; aluminium, copper, silicon or tin (Sn) which bind the nucleophilic residue R⁵ of R⁵-Met depending on their valence and according to the
- 10 knowledge of a person with ordinary skill. The resulting possible nucleophilic reagents R⁵-Met are e.g. alkylcuprates, vinylcuprates, thioles, allylsilanes, vinylsilanes, vinylstannanes, grignard compounds whereby R⁵ is defined as in claim 1, which react in the presence of Lewis acids like e.g. BF₃ or AlMe₃, AlCl₃. Suitable solvents are e.g. diethylether, dimethylformamide, tetrahydrofuran. The epoxides
- 15 (VI) can also be opened directly by cyanides, amines, alcoholates, thioalcoholates, halogenides and even water or Cs₂CO₃/H₂O in the presence of bases or strong protic acids.

Suitable bases in the sense of the invention are e.g. Cs₂CO₃, K₂CO₃ or NaOH

Suitable strong protic acids are e.g. HClO₄, HCl or HBr.

20 **Process b)**

step a)



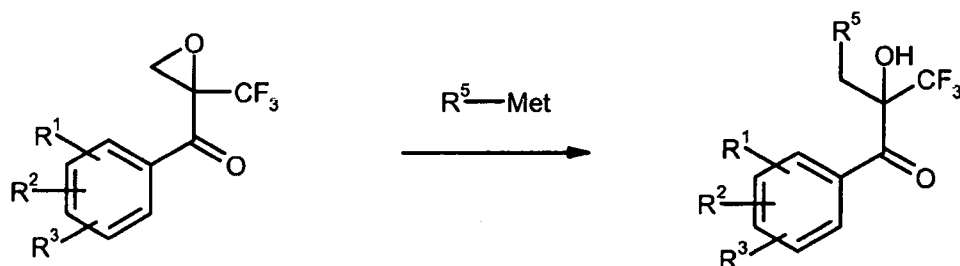
u3

(VII)

(VIII)

Methoxymethylamides of type (VII) are treated at low temperatures of -80°C to -100°C with the lithiated epoxide (V) to yield compounds of type (VIII). Compounds of formula (VII) are commercially available or can be synthesized according to Branca et al, *Chimia* **49**, 10; 1995, 381-385.

step b)

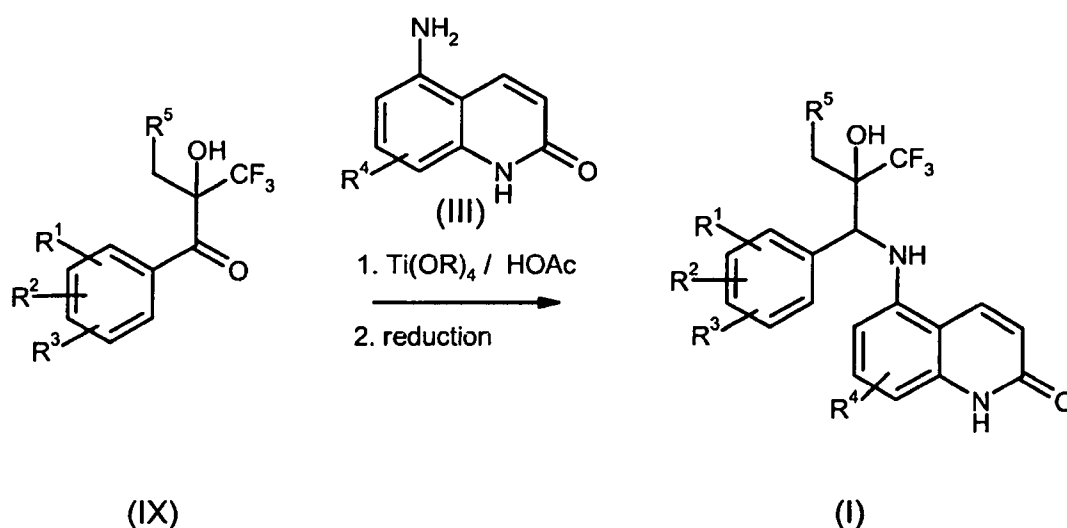


(VIII)

(IX)

- 10 The epoxides (VIII) can be opened by nucleophiles of type $\text{R}^5\text{-Met}$ to deliver compound (IX). Possible nucleophiles are alkylcuprates, vinylcuprates, thioles, allylsilanes, vinylsilanes, vinylstannanes, grignard compounds, in the presence of Lewis acids like BF_3 or AlMe_3 , AlCl_3 , or directly by cyanides, amines, alcohols, thioalcohols, halogenides and water in the presence of bases or strong protic acids.

15 Step c)



(IX)

(I)

Ketones of type (IX) can be condensed with substituted aminoquinolones of type (III) to imines and subsequently or simultaneously reduced to the aminoalcohol I by a reductive amination using complex hydrides like e.g. NaBH_4 or LiAlH_4 (Katritzky *et al. J.Org.Chem.* **1995**, 60, 7631-7640) or hydrogen in the presence of catalytic amounts of palladium or platinum or by application of an asymmetric organocatalytic transfer hydrogenation (List *et al. Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590-7593).

This processes described above can be performed enantioselectively by use of enantiopure epoxide of formula (V) to yield enantiopure compounds of formula (VI), (VIII), (IX) and (I). The last reductive step of b) can be performed in a diastereoselective manner to yield enantiopure compound I when enantiopure compound IX is used as starting material.

Alternatively during the process of the production of the compounds of formula I at different stages purification for obtaining enantiomerically or diastereomerically pure intermediates may be performed e.g. intermediates of formula VI, VIII, IX can be purified at the step when they are obtained or compounds of formula I can be purified to obtain enantiomerically or diastereomerically pure end products after the complete reaction cascade. Examples for methods for obtaining enantiopure (enantiomerically pure) compounds are described below. The separation of optical isomers can be performed by separation of one or more of the intermediates and/or separation of the end products. Usually separation of intermediates and separation of end products are alternatives as long as no racemisation had taken place during the production process.

If the compounds according to the invention are present as racemic mixtures, they can be separated into pure, optically active forms according to the methods of racemate separation that are familiar to one skilled in the art. For example, the racemic mixtures can be separated by chromatography on an even optically active carrier material (CHIRALPAK AD[®]) into the pure isomers. It is also possible to use chiral auxiliary agents as optically pure acids. For that purpose the free hydroxy group is esterified to yield a racemic compound of general formula I with an optically active acid and to separate the diastereoisomeric esters that are obtained by fractionated crystallization or by chromatography, and to saponify the separated esters in each case to the optically pure isomers. As an optically active acid, for example, mandelic acid, camphorsulfonic acid or tartaric acid can be used.

Thus one aspect of the invention is the process of obtaining compounds of formula I in diastereomerically pure form, optionally using chromatography with columns containing chiral material or using chiral auxiliary agents.

Each of the intermediates of the synthesis of the compounds of formula I are one aspect of the present invention as well as especially their use for the synthesis of the compounds of formula I. A specific aspect of the invention are the concrete intermediates as used for the synthesis of the compounds of the examples, either as racemate or in their enantiomerically (having one chiral center) or diastereomerically (having two chiral centers) pure form.

10 The binding of the substances to the glucocorticoid receptor (GR) and other steroid hormone receptors (mineral corticoid receptor (MR), progesterone receptor (PR) and androgen receptor (AR)) is examined with the aid of recombinantly produced receptors. Cytosol preparations of Sf9 cells, which had been infected with recombinant baculoviruses, which code for the GR, are used for the binding studies.

15 In comparison to reference substance [³H]-dexamethasone, the substances show a high to very high affinity to GR. IC₅₀(GR) = 6.8 nM, IC₅₀(GR) = 5.7 nM and IC₅₀(GR) = 3.1 nM and IC₅₀(GR) = 7.1 nM was thus measured for the compound from Examples 1, 4, 5 and 7 respectively.

As an essential, molecular mechanism for the anti-inflammatory action of glucocorticoids, the GR-mediated inhibition of the transcription of cytokines, adhesion molecules, enzymes and other pro-inflammatory factors is considered. This inhibition is produced by an interaction of the GR with other transcription factors, e.g., AP-1 and NF-kappa-B (for a survey, see Cato, A. C. B., and Wade, E., BioEssays 18, 371-378, 1996).

25 The compounds of general formula I according to the invention inhibit the secretion of cytokine IL-8 into the human monocyte cell line THP-1 that is triggered by lipopolysaccharide (LPS). The concentration of the cytokines was determined in the supernatant by means of commercially available ELISA kits. The compound from Examples 4, 5, 7 and 8 showed an inhibition IC₅₀(IL8) = 0.61 nmol, IC₅₀(IL8) = 0.19 nmol, IC₅₀(IL3) = 0.44 nmol and IC₅₀(IL8) = 3.1 nmol with efficacies of 97%, 98%, 98% and 80% respectively in comparison with dexamethasone as reference.

30

116

The anti-inflammatory action of the compounds of general formula I was tested in the animal experiment by tests in the croton oil-induced inflammation in rats and mice (*J. Exp. Med.* **1995**, *182*, 99-108). To this end, croton oil in ethanolic solution was applied topically to the animals' ears. The test substances were also
5 applied topically or systemically at the same time or two hours before the croton oil. After 16-24 hours, the ear weight was measured as a yardstick for inflammatory edema, the peroxidase activity as a yardstick for the invasions of granulocytes, and the elastase activity as a yardstick for the invasion of neutrophilic granulocytes. In this test, the compounds of general formula I inhibit the three above-mentioned
10 inflammation parameters both after topical administration and after systemic administration.

One of the most frequent undesirable actions of a glucocorticoid therapy is the so-called "steroid diabetes" [cf., Hatz, H. J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological
15 Bases, Pharmacology and Therapy Guidelines], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. The reason for this is the stimulation of gluconeogenesis in the liver by induction of the enzymes responsible in this respect and by free amino acids, which are produced from the degradation of proteins (catabolic action of glucocorticoids). A key enzyme of the catabolic metabolism in
20 the liver is tyrosinamino transferase (TAT). The activity of this enzyme can be determined from liver homogenates by photometry and represents a good measurement of the undesirable metabolic actions of glucocorticoids. To measure the TAT induction, the animals are sacrificed 8 hours after the test substances are administered, the livers are removed, and the TAT activity is measured in the
25 homogenate. In this test, at doses wherein they have an anti-inflammatory action, the compounds of general formula I induce little or no tyrosinamino transferase.

Because of their anti-inflammatory and, in addition, anti-allergic, immunosuppressive and antiproliferative action, the compounds of general formula I according to the invention can be used as medications for treatment or prophylaxis of
30 the following pathologic conditions in mammals and humans: In this case, the term "DISEASE" stands for the following indications:

(i) Lung diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Chronic, obstructive lung diseases of any origin, primarily bronchial asthma
- 5 - Bronchitis of different origins
- Adult respiratory distress syndrome (ARDS), acute respiratory distress syndrome
- Bronchiectases
- All forms of restrictive lung diseases, primarily allergic alveolitis,
- 10 - All forms of pulmonary edema, primarily toxic pulmonary edema; e.g., radiogenic pneumonitis
- Sarcoidoses and granulomatoses, especially Boeck's disease

(ii) Rheumatic diseases/autoimmune diseases/joint diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- 15 - All forms of rheumatic diseases, especially rheumatoid arthritis, acute rheumatic fever, polymyalgia rheumatica, Behçet's disease
- Reactive arthritis
- Inflammatory soft-tissue diseases of other origins
- Arthritic symptoms in the case of degenerative joint diseases
- 20 (arthroses)
- Traumatic arthritides
- Vitiligo

- Collagenoses of any origin, e.g., systemic lupus erythematoses, sclerodermia, polymyositis, dermatomyositis, Sjögren's syndrome, Still's syndrome, Felty's syndrome
- Sarcoidoses and granulomatoses
- 5 - Soft-tissue rheumatism

(iii) Allergies or pseudoallergic diseases, which coincide with inflammatory and/or proliferative processes:

- All forms of allergic reactions, e.g., Quincke's edema, hay fever, insect bites, allergic reactions to pharmaceutical agents, blood derivatives, contrast media, etc., anaphylactic shock, urticaria, allergic and irritative contact dermatitis, allergic vascular diseases
- 10 - Allergic vasculitis

(iv) Vascular inflammations (vasculitides)

- Panarteritis nodosa, temporal arteritis, erythema nodosum
- 15 - Polyarteris nodosa
- Wegner's granulomatosis
- Giant-cell arteritis

(v) Dermatological diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- 20 - Atopic dermatitis (primarily in children)
- All forms of eczema, such as, e.g., atopic eczema (primarily in children)
- Rashes of any origin or dermatoses
- Psoriasis and parapsoriasis groups



- Pityriasis rubra pilaris
- Erythematous diseases, triggered by different noxae, e.g., radiation, chemicals, burns, etc.
- Bullous dermatoses, such as, e.g., autoimmune pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid
- Diseases of the lichenoid group,
- Pruritis (e.g., of allergic origin)
- Seborrheal eczema
- Rosacea group
- Erythema exudativum multiforme
- Balanitis
- Vulvitis
- Manifestation of vascular diseases
- Hair loss such as alopecia areata
- Cutaneous lymphoma

(vi) Kidney diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Nephrotic syndrome
- All nephritides, e.g., glomerulonephritis

(vii) Liver diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Acute liver cell decomposition
- Acute hepatitis of different origins, e.g., viral, toxic, pharmaceutical agent-induced



- Chronic aggressive hepatitis and/or chronic intermittent hepatitis

(viii) Gastrointestinal diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Regional enteritis (Crohn's disease)
- 5 - Colitis ulcerosa
- Gastritis
- Reflux esophagitis
- Ulcerative colitis of other origins, e.g., native sprue

10 (ix) Proctologic diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Anal eczema
- Fissures
- Hemorrhoids
- Idiopathic proctitis

15 (x) Eye diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Allergic keratitis, uveitis, iritis
- Conjunctivitis
- Blepharitis
- 20 - Optic neuritis
- Chorioiditis
- Sympathetic ophthalmia



(xi) Diseases of the ear-nose-throat area, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Allergic rhinitis, hay fever
- Otitis externa, e.g., caused by contact dermatitis, infection, etc.
- 5 - Otitis media

(xii) Neurological diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Cerebral edema, primarily tumor-induced cerebral edema
- Multiple sclerosis
- 10 - Acute encephalomyelitis
- Meningitis
- Various forms of convulsions, e.g., infantile nodding spasms
- Acute spinal cord injury
- Stroke

15 (xiii) Blood diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes, such as, e.g.: M. Hodgkins or Non-Hodgkins lymphomas, thrombocythemias, erythrocytoses

- Acquired hemolytic anemia
- Idiopathic thrombocytopenia

20 (xiv) Tumor diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes, such as, e.g.: carcinomas or sarcomas

- Acute lymphatic leukemia
- Malignant lymphoma

- Lymphogranulomatoses
- Lymphosarcoma
- Extensive metastases, mainly in breast, bronchial and prostate cancers

(xv) Endocrine diseases, which coincide with inflammatory, allergic and/or

5 proliferative processes, such as, e.g.:

- Endocrine orbitopathy
- Thyreotoxic crisis
- De Quervain's thyroiditis
- Hashimoto's thyroiditis
- Basedow's disease
- Granulomatous thyroiditis
- Lymphadenoid goiter

10

(xvi) Organ and tissue transplants, graft-versus-host disease

(xvii) Severe shock conditions, e.g., anaphylactic shock, systemic inflammatory

15 response syndrome (SIRS)

(xviii) Substitution therapy in:

- Innate primary suprarenal insufficiency, e.g., congenital adrenogenital syndrome
- Acquired primary suprarenal insufficiency, e.g., Addison's disease, autoimmune adrenalitis, meta-infective tumors, metastases, etc.
- Innate secondary suprarenal insufficiency, e.g., congenital hypopituitarism

20



- Acquired secondary suprarenal insufficiency, e.g., meta-infective tumors, etc.

(xix) Emesis, which coincide with inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- 5 - e.g., in combination with a 5-HT₃ antagonist in cytostatic-agent-induced vomiting

(xx) Pains of inflammatory origins, e.g., lumbago

(xxi) Other different stages of disease including diabetes type I (insulin-dependent diabetes), osteoarthritis, Guillain-Barré syndrome, restenoses after percutaneous
10 transluminal angioplasty, Alzheimer's disease, acute and chronic pain, arteriosclerosis, reperfusion injury, congestive heart failure, myocardial infarction, thermal injury, multiple organ injury secondary to trauma, acute purulent meningitis, necrotizing enterocolitis and syndromes associated with hemodialysis, leukopheresis, and granulocyte transfusion.

15 Moreover, the compounds of general formula I according to the invention can be used for treatment and prophylaxis of additional pathologic conditions that are not mentioned above, for which synthetic glucocorticoids are now used (see in this respect Hatz, H. J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

20 All previously mentioned indications (i) to (xx) are described in more detail in Hatz, H. J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

25 All of the diseases mentioned above do have in common that they are thought to be caused by inflammatory, allergic, immunosuppressive or antiproliferative processes. Thus the invention also relates to methods for treatment of inflammatory, allergic, immunosuppressive or antiproliferative diseases and the use of the compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the

54

manufacture of a medicament for the treatment thereof. One special aspect is the treatment of inflammatory diseases.

The glucocorticoid receptor is known to be involved in the process of inflammation. Thus another aspect of the invention is a method of treating a glucocorticoid receptor mediated disease state in a mammal, which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the use of a compound or formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1-6, for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a glucocorticoid receptor mediated disease state.

Another aspect of the invention are compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1-6 for use in therapy.

For the therapeutic actions in the above-mentioned pathologic conditions, the suitable dose varies and depends on, for example, the active strength of the compound of general formula I, the host, the type of administration, and the type and severity of the conditions that are to be treated, as well as the use as a prophylactic agent or therapeutic agent.

In addition, the invention provides:

- (i) The use of one of the compounds of formula I according to the invention or mixture thereof for the production of a medication for treating a DISEASE;
- (ii) A process for treating a DISEASE, said process comprises an administration of an amount of the compound according to the invention, wherein the amount suppresses the disease and wherein the amount of compound is given to a patient who requires such a medication;
- (iii) A pharmaceutical composition for treating a DISEASE, said treatment comprises one of the compounds according to the invention or mixture thereof and at least one pharmaceutical adjuvant and/or vehicle.

In general, satisfactory results can be expected in animals when the daily doses comprise a range of 1 μ g to 100,000 μ g of the compound according to the



invention per kg of body weight. In the case of larger mammals, for example the human, a recommended daily dose lies in the range of 1 μg to 100,000 μg per kg of body weight. Preferred is a dose of 10 to 30,000 μg per kg of body weight, and more preferred is a dose of 10 to 10,000 μg per kg of body weight. For example, this dose
5 is suitably administered several times daily. For treating acute shock (e.g., anaphylactic shock), individual doses can be given that are significantly above the above-mentioned doses.

The formulation of the pharmaceutical preparations based on the new compounds is carried out in a way that is known in the art by the active ingredient
10 being processed with the vehicles that are commonly used in galenicals, fillers, substances that influence decomposition, binding agents, moisturizers, lubricants, absorbents, diluents, flavoring correctives, coloring agents, etc., and converted into the desired form of administration. In this case, reference is made to Remington's Pharmaceutical Science, 15th Edition, Mack Publishing Company, East Pennsylvania
15 (1980).

For oral administration, especially tablets, coated tablets, capsules, pills, powders, granulates, lozenges, suspensions, emulsions or solutions are suitable.

For parenteral administration, injection and infusion preparations are possible.

For intra-articular injection, correspondingly prepared crystal suspensions can
20 be used.

For intramuscular injection, aqueous and oily injection solutions or suspensions and corresponding depot preparations can be used.

For rectal administration, the new compounds can be used in the form of suppositories, capsules, solutions (e.g., in the form of enemas) and ointments both
25 for systemic and for local treatment.

For pulmonary administration of the new compounds, the latter can be used in the form of aerosols and inhalants.

For local application to eyes, outer ear channels, middle ears, nasal cavities, and paranasal sinuses, the new compounds can be used as drops, ointments and
30 tinctures in corresponding pharmaceutical preparations.

56

For topical application, formulations in gels, ointments, fatty ointments, creams, pastes, powders, milk and tinctures are possible. The dosage of the compounds of general formula I should be 0.01%-20% in these preparations to achieve a sufficient pharmacological action.

- 5 The invention also comprises the compounds of general formula I according to the invention as therapeutic active ingredients.

In addition, the compounds of general formula I according to the invention are part of the invention as therapeutic active ingredients together with pharmaceutically compatible and acceptable adjuvants and vehicles.

- 10 The invention also comprises a pharmaceutical composition that contains one of the pharmaceutically active compounds according to the invention or mixtures thereof or a pharmaceutically compatible salt thereof and a pharmaceutically compatible salt or pharmaceutically compatible adjuvants and vehicles.

- 15 The compounds of general formula (I) according to the invention can optionally also be formulated and/or administered in combination with other active ingredients.

- 20 The invention therefore also relates to combination therapies or combined compositions, wherein a compound of general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition that contains a compound of general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered either simultaneously (optionally in the same composition) or in succession together with one or more pharmaceutical agents for treating one of the above-mentioned pathologic conditions. For example, for treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, COPD (chronic obstructive lung disease), asthma or allergic rhinitis, a compound of general formula (I) of this invention can be combined with one or more pharmaceutical agents
- 25 for treating such a condition. When such a combination is administered by inhalation, the pharmaceutical agent that is to be combined can be selected from the following list:

- A PDE4 inhibitor including an inhibitor of the PDE4D isoform,
- A selective β .sub2.adrenoceptor agonist, such as, for example, metaproterenol, isoproterenol, isoprenaline, albuterol, salbutamol,

formoterol, salmeterol, terbutaline, orcipresnaline, bitolterol mesylate, pirbuterol or indacaterol;

- 5
- A muscarine receptor antagonist (for example, an M1, M2 or M3 antagonist, such as, for example, a more selective M3 antagonist), such as, for example, ipratropium bromide, tiotropium bromide, oxitropium bromide, pirenzepine or telenzepine;
 - A modulator of the chemokine receptor function (such as, for example, a CCR1 receptor antagonist); or
 - An inhibitor of the p38 kinase function.

10 For another subject of this invention, such a combination with a compound of general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is used for treatment of COPD, asthma or allergic rhinitis and can be administered by inhalation or orally in combination with xanthine (such as, for example, aminophylline or theophylline), which also can be administered by inhalation or orally.

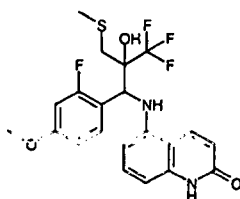
15

56

Experimental Part:

The various aspects of the invention described in this application are illustrated by the following examples which are not meant to limit the invention in any way.

5

Example 1

5-[[1-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino]-1H-quinolin-2-one

5-[[1-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino]-1H-quinolin-2-one

10

To 600 mg (3.9 mmol) 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-one and 624 mg (3.9 mmol) 2-fluoro-4-methoxybenzaldehyde in 12 ml toluene are added 18 μ l acetic acid and 2 g molecular sieve. The mixture is heated over 25 hours under reflux and filtrated through a path of cellites after cooling. The solvent is evaporated and the residue is two times azeotrophed with small portions of toluene to obtain 5-[[1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-methylidene]amino]-1H-quinolin-2-one are quantitatively. 0.81 ml (11.6 mmol) 1,1,1-trifluoroepoxypropane in 12 ml THF and 3.5 ml hexane are cooled to -100°C and 3.75 ml of a 2.5 M n-butyl lithium solution (9.4 mmol) in hexane are added over 10 minutes while the temperature does not exceed -95°C. 10 Minutes after complete addition 1.11 g (12 mmol) 5-[[1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-methylidene]amino]-1H-quinolin-2-one in 10 ml THF are added over 15 minutes while the temperature does not exceed -95°C. After tree hours at -100°C 3.75 ml diethyl ether are added and the reaction mixture is warmed to -10°C over one hour. The reaction is quenched by addition of saturated ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate, the combined organic phases washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 0 to 80%) yields 410 mg of 5-[[1-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino]-1H-quinolin-2-one.

20

25

59

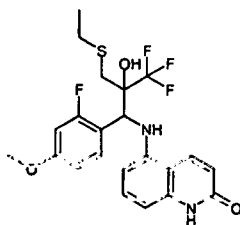
¹H-NMR (CDCl₃); δ = 2.59 (dq, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.93 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.67 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.96 (d, 1H).

To 50 mg (0.12 mmol) 5-[[[(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyl-

5 oxiranyl)methyl]amino}-1*H*-quinolin-2-one and 80 mg Cs₂CO₃ in 0.5 ml DMF are added 0.18 ml of a 1M solution of methyl mercaptan in DMF. The mixture is stirred vigorously for 4 hours and water is added. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate, the organic phases washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent thin layer chromatography on silica gel (acetone in hexane
10 50%) yields 27 mg of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 2.09 (s, 3H), 2.87 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.24 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.68 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.97 (d, 1H).

Example 2



15

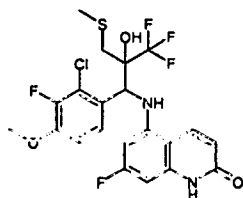
5-[[2-[(Ethanesulfonyl)methyl]-1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-1*H*-quinolin-2-one

To 50 mg (0.12 mmol) 5-[[[(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyl-

20 added 14 µl (0.18 mmol) of ethyl mercaptan in DMF. The mixture is stirred vigorously for 4 hours and water is added. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate, the organic phases washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent thin layer chromatography on silica gel (acetone in hexane 50%) yields 20 mg of the title compound.

25 ¹H-NMR (CDCl₃); δ = 1.18 (t, 3H), 2.45 (dq, 2H), 2.85 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.19 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.68 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.98 (d, 1H).

60

Example 35-([1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-5-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino)-1H-quinolin-2-one2-Chloro-3-fluoro-4-methoxybenzaldehyde

1g (6.2 mmol) 3-Chloro-2-fluoroanisole in 20 ml THF are cooled to -70°C and 2.7 ml of a 2.5 M n-butyl lithium solution in hexane are added. After one hour at -70° 3.93 ml DMF in 7 ml THF are added at -70°C and the mixture is stirred another hour at -70°C.

- 10 15 ml of a 1 M aqueous HCl are added and the reaction is warmed to ambient temperature over 18 hours. The reaction mixture is partitioned between diethyl ether and water. The aqueous phase is extracted with diethyl ether, the combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The crude product is purified by chromatography on silica gel to yield 0.25 g 2-chloro-3-fluoro-4-methoxybenzaldehyde. ¹H-NMR (CDCl₃); δ = 3.98 (s, 3H), 6.98 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 10.30 (s, 1H).

5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-one

- To a solution of 2-bromo-3-fluoroaniline (6.5 g, 34.17 mmol) and pyridine (2.7 g, 34.17 mmol) in 20 ml of CH₂Cl₂, cinnamoyl chloride (5.95 g, 35.88 mol) in 10 ml CH₂Cl₂ are added dropwise and mixture was refluxed for 30 min. The reaction mixture is diluted with CH₂Cl₂, the organic layer washed with diluted HCl, saturated Na₂CO₃ solution, water, and dried (Na₂SO₄). The solvent is removed *in vacuo* to give 10.5 g of N-(2-bromo-3-fluorophenyl)-3-phenylacrylamide. To a solution of N-(2-bromo-3-fluorophenyl)-3-phenylacrylamide (10.5 g, 32.8 mmol) in 70 ml of chlorobenzene at 130 °C AlCl₃ (21.9 g, 0.164 mol) is added portionwise, the mixture is stirred at this temperature 2 h and poured in ice-water. The precipitate is filtered off and dried. Yield 6.05 g (76 %). 6 g (24.8 mmol) of 8-bromo-7-fluoro-1H-quinolin-2-one are refluxed in 30 mL of POCl₃ during 2 h, then poured on ice, extracted with benzene. the benzene extract dried (Na₂SO₄) to yield 6.1 g 8-bromo-2-chloro-7-

65

fluoroquinoline after solvent removal. To a mixture of 10 ml 10%-oleum and 1.4 g (22.2 mmol) of fuming HNO_3 8-bromo-2-chloro-7-fluoroquinoline (4.8 g 18.5 mmol) is added portionwise. The mixture is heated at 100 °C for 2 h. Additional HNO_3 (0.17 g) is added and stirred for additional 1 h. The reaction mixture is poured in ice-water, extracted with EtOAc, filtered through silica gel, and crystallized from heptane-toluene to yield 2.3 g (50 %) 8-bromo-2-chloro-7-fluoro-5-nitroquinoline. 2.3 g (7.54 mmol) of 8-bromo-2-chloro-7-fluoro-5-nitroquinoline are heated at 100 °C for 5 h in a solution containing 16 ml of CH_3COOH , 3.2 ml of H_2O and 5 ml of conc. HCl . The mixture is poured in water, the formed precipitate is filtered off, stirred in EtOAc and filtered to yield 1.71 g. 8-bromo-7-fluoro-5-nitro-1*H*-quinolin-2-one. To a suspension 1.7 g (5.92 mmol) of 8-bromo-7-fluoro-5-nitro-1*H*-quinolin-2-one and 2.3 g (35.5 mmol) of HCOONH_4 in 10 ml of ethanol 0.1 g 10 % Pd-C are added, and stirred for 2h at 60 °C. A solid disappeared and then formed again. The precipitate is filtered off, dissolved in 3 ml of DMSO and filtered through silica gel. 15 ml of water are added to the eluate, the precipitate is filtered off and dried to yield 0.5 g (47 %) 5-Amino-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6); δ = 6.14 (dd, 1H), 6.20 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.27 (br, 2H), 8.06 (d, 1H), 11.50 (br., 1H).

20 5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyl-oxiranyl)methyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

To 1.6 g (9 mmol) 5-amino-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one and 1.69 g (9 mmol) 2-chloro-3-fluoro-4-methoxybenzaldehyde in 27 ml toluene and 8 ml 1,4-dioxane are added 1.96 ml acetic acid and 7 ml tetrabutyl orthotitanate. The mixture is heated over 20 hours to 110°C, cooled to room temperature and poured into aqueous ammonium fluoride solution. Ethyl acetate is added and the mixture is stirred vigorously for 1 hour. Phases are separated and addition of ethylacetate is repeated two times while stirring is done under reflux and phases are separated while they are still hot. The combined organic phases are concentrated and the residue is purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate, then methanol in dichloromethane 15% to 20%) to yield 2.17 g of 5-[[1-(2chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)methylidene]-amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one. 465 mg NaH (55% in mineraloil, 9.7 mmol) were washed with dry THF and suspended together with 2.6 g (7.5 mmol) of 5-[[1-(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)methylidene]amino]-7- fluoro-1*H*-quinolin-2-one in 90 ml THF. *t*-Butyldimethylsilyl chloride is added as solid and the mixture is stirred for

62

3.5 hours while it becomes a clear solution. In parallel 0.96 ml 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxypropane in 24 ml THF and 7 ml hexane are cooled to -100°C and 4.5 ml of a 2.5 M n-butyl lithium solution in hexane are added over 10 minutes while the temperature does not exceed -95°C. 10 Minutes after complete addition the

- 5 previously prepared 1-{*t*-butyldimethylsilyl}-5-[[1-(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)methylidene]amino]-7-fluoroquinolin-2-one solution in THF is added over 30 minutes while the temperature does not exceed -95°C. After 3 hours at -100°C 7.5 ml diethyl ether are added and the reaction mixture is warmed to room temperature over one hour. The reaction is quenched by addition of saturated
- 10 ammonium chloride solution. After stirring for 30 minutes the phases are separated and the aqueous layer is extracted with dichloromethan, the combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 50 to 100%) yields 2.14 g of 5-[[[(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyloxiranyl)methyl]amino]-
- 15 7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one which is used for some of the following examples for opening of the oxirane ring with different nucleophiles.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆); δ = 2.62 (m, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.49 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 11.63 (s, 1H).

20

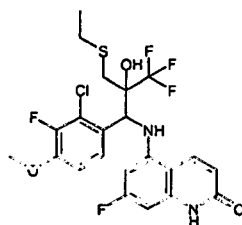
To 65 mg (0.14 mmol) 5-[[[(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyl-oxiranyl)methyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-on and 92 mg (0.28 mmol) Cs₂CO₃ in 0.5 ml DMF are added 0.21 ml of a 1M solution of methyl mercaptan in DMF. The mixture is stirred vigorously for 20 hours and water is added. The aqueous layer is

25 extracted with ethyl acetate, the organic phases washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate) yields 22 mg of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 1.91 (s, 3H), 2.68 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.21 (d, 1H), 5.80 (dd, 1H), 5.94 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H).

30

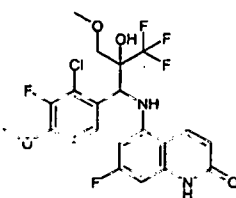
63

Example 4

5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-((ethoxysulfanyl)methyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one

- 5 To 66 mg (0.14 mmol) 5-[[1-(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyl-oxiranyl)methyl]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one obtained in example 3 and 93 mg (0.29 mmol) Cs₂CO₃ in 0.6 ml DMF are added 16 µl (0.22 mmol) of ethyl mercaptan in DMF. The mixture is stirred vigorously for 20 hours and water is added. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate, the organic phases washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate) yields 14 mg of the title compound.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃); δ = 1.07 (t, 3H), 2.27 (dq, 2H), 2.69 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.20 (d, 1H), 5.79 (dd, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H).

15

Example 5

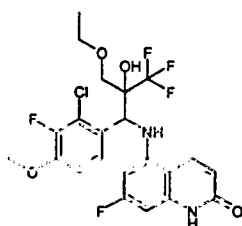
5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one

- 20 2.14 g (4.64 mmol) 5-[[1-(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyl-oxiranyl)methyl]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one obtained in example 3 are stirred with 2.57 g (7.9 mmol) Caesium carbonate in 37 ml methanol. After 3 days water is added and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent flash chromatography on silica gel (methanol in dichloromethane 0 to 5 %) yields 0.98 g of the title compound.
- 25

6d

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ = 3.07 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.50 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 6.02 (dd, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H).

5 Example 6

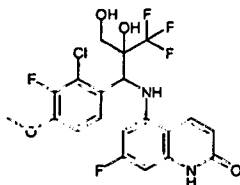


5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one

70 mg (0.15 mmol) 5-[[1-(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyloxiranyl)methyl]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one obtained in example 3 are stirred with 84 mg (0.26 mmol) Caesium carbonate in 0.67 ml ethanol. After 40 hours water is added and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate) yields 22 mg of the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ = 1.15 (t, 3H), 3.39 (dq, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.51 (dq, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.26 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H).

20 Example 7



5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one

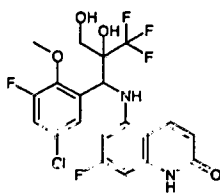
250 mg (0.54 mmol) 5-[[1-(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyloxiranyl)methyl]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one are stirred with 353 mg (1.1 mmol) Caesium carbonate in 3 ml DMF, 1.9 ml water and 0.5 ml DMSO. Water is added

65

and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent flash chromatography on silica gel (methanol in dichloromethane 0 to 5 %) yields 0.98 g of the title compound.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ = 3.60 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.96 (dd, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H).

Example 8



- 10 5-[[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-propyl]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one
5-Chloro-3-fluoro-2-methoxybenzaldehyde

To 5 g (34 mmol) 4-Chloro-2-fluorophenol and 416 mg (3.41 mmol) 4-dimethylaminopyridine in 18 ml THF are added 3.7 ml (37.5 mmol) isopropyl

- 15 isocyanate and the mixture is heated for 20 hours at 60°C. After cooling down to room temperature 2 M HCl is added and the aqueous phase is extracted with diethyl ether. The combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated to yield 7.2 g isopropylcarbamic acid 4-chloro-2-fluorophenyl ester as the crude product. To 7.2 g (31 mmol) isopropylcarbamic acid 4-chloro-2-fluorophenyl ester and 5.1 ml tetramethylene diamine in 300 ml diethyl ether are added 5.9 ml (32.5 mmol) (trimethylsilyl)(trifluoromethanesulfonate) at room temperature. After 30 minutes the mixture is cooled to -70°C, 10.2 ml tetramethylene diamine and 27 ml of a 2.5 M n-BuLi solution are added successively. After one hour at -70°C 24 ml DMF is added at -70°C and the mixture is stirred another hour at -
25 70°C. 130 ml ethanol and 36 ml of a 2 M aqueous NaOH are added and the reaction is warmed to ambient temperature over 18 hours. The reaction mixture is set acidic by addition of 100 ml 2 M aqueous HCl and partitioned between diethyl ether and water. The aqueous phase is extracted with diethyl ether, the combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated. The
30 crude product is purified by chromatography on silica gel to yield 1.1 g 5-chloro-3-

66

fluoro-2-hydroxybenzaldehyde. 1.1 g (6.1 mmol) 5-chloro-3-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde and 1.56 g (11.3 mmol) potassium carbonate are stirred vigorously in 11 ml DMF while 0.7 ml methyl iodide are added. Stirring is continued for 18 hours and water is added. The aqueous phase is extracted with diethyl ether, the combined organic phases are dried over sodium sulfate and evaporated. The crude product is purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 0 to 10%) to yield 570 mg 5-chloro-3-fluoro-2-methoxybenzaldehyde. ¹H-NMR (CDCl₃); δ = 4.10 (d, 3H), 7.35 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 10.35 (s, 1H).

10 *5-[[1-(5-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)methylidene]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one*

To 0.54 g (3 mmol) 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-one and 0.57 g (3 mmol) 5-chloro-3-fluoro-2-methoxybenzaldehyde in 9 ml toluene and 2.6 ml 1,4-dioxane are added 0.65 ml acetic acid and 2.4 ml tetrabutyl orthotitanate. The mixture is heated over 17 hours to 110°C, cooled to room temperature and poured into aqueous ammonium fluoride solution. Ethyl acetate is added and the mixture is stirred vigorously for 1 hour. Phases are separated and addition of ethyl acetate is repeated two times while stirring is done under reflux and phases are separated while they are still hot. The combined organic phases are concentrated and the residue is purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate, then methanol in dichloromethane 10% to 20%) to yield 0.63 g of 5-[[1-(5-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)methylidene]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one. 57 mg NaH (55% in mineraloil, 1.4 mmol) were washed with dry THF and suspended together with 0.63 g (1.8 mmol) of 5-[[1-(5-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)methylidene]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one in 22 ml THF. *t*-Butyldimethylsilyl chloride is added as solid and the mixture is stirred for 2.5 hours while it becomes a clear solution. In parallel 0.24 ml 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxypropane in 6 ml THF and 2 ml hexane are cooled to -100°C and 1.1 ml of a 2.5 M *n*-butyl lithium solution in hexane are added over 10 minutes while the temperature does not exceed -95°C. 10 Minutes after complete addition the previously prepared 1-[[*t*-butyldimethylsilyl]-5-[[1-(5-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)methylidene]amino]-7-fluoroquinolin-2-one solution in THF is added over 20 minutes while the temperature does not exceed -95°C. After 3.5 hours at -100°C 2 ml diethyl ether are added and the reaction mixture is warmed to room temperature over one hour. The reaction is quenched by addition of saturated

ammonium chloride solution. After stirring for 30 minutes the phases are separated and the aqueous layer is extracted with dichloromethan, the combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated.

Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 0 to 100%) yields 152

5 mg of 5-[[[(5-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyloxiranyl)methyl]-amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 2.48 (m, 1H), 3.18 (d, 1H), 4.11 (s, 3H), 5.13 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.88 (d, 1H) and 87 mg of 5-[[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(chloromethyl)-3,3,3-

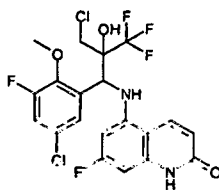
10 trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

50 mg (0.11 mmol) 5-[[[(5-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyl-oxiranyl)methyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-on are stirred with 67 µl perchloric acid (70%) in 0.55 ml DMF for 24 hours at 40°C. Additional with 67 µl perchloric acid

15 (70%) are added and the mixture is stirred for further 48 hours at 40°C. Saturated aqueous NH₄Cl solution is added and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate) yields 39 mg of the title compound.

20 ¹H-NMR (CD₃OD); δ = 3.49 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.14 (d, 3H), 5.48 (s, 1H), 6.12 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.10 (d, 1H).

Example 9

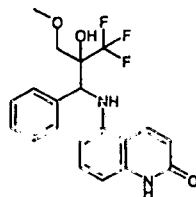


25 5-[[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(chloromethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

Can be isolated as a product in the epoxide synthesis of example 8 after aqueous ammonia chloride work up.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆); δ = 3.88 (d, 1H), 4.00 (d, 3H), 4.19 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.37 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

56

Example 105-([3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(methoxymethyl)-1-phenylpropyl]amino)-1H-quinolin-2-one**5 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxymethylpropan-1-one**

2.3 ml (26 mmol) 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxypropane in 30 ml THF and 8 ml hexane are cooled to -100°C and 6.3 ml of a 2.5 M n-butyl lithium solution (16 mmol) in hexane are added over 15 minutes while the temperature does not exceed -95°C. 10 Minutes

10 are added over 15 minutes while the temperature does not exceed -95°C. After 5 hours at -100°C 12 ml diethyl ether are added and the reaction mixture is warmed to room temperature over 14 hours. The reaction is quenched by addition of saturated ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate, the combined organic phases washed with brine, 15 dried over sodium sulphate and then evaporated to yield 2.59 g of Phenyl-[2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methanone. ¹H-NMR (CDCl₃); δ = 3.07 (dq, 1H), 3.38 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.65 (tt, 1H), 8.07 (d, 2H).

2.59 g (12 mmol) Phenyl-[2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methanone are stirred with 8.8 g (27 mmol) Caesium carbonate in 94 ml methanol. The reaction is quenched by 20 addition of water after 3 days. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated to yield 2.87 g 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxymethylpropan-1-one. ¹H-NMR (CDCl₃); δ = 3.42 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.55 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.60 (t, 1H), 8.01 (d, 2H).

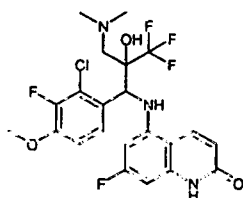
25

To 194 mg (1.2 mmol) 5-amino-1H-quinolin-2-one and 300 mg (1.2 mmol) 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxymethylpropan-1-one in 4 ml toluene and 1 ml 1,4-dioxane are added 0.26 ml acetic acid and 1 ml tetrabutyl orthotitanate. The mixture is heated over 20 hours to 110°C, cooled to room temperature and poured into 30 aqueous ammonium fluoride solution. Ethyl acetate is added and the mixture is

64

stirred vigorously for 30 minutes. Phases are separated and two times extracted with ethylacetate. The combined organic phases are concentrated to yield quantitatively 5-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxymethyl-1-phenylpropylidene)amino]-1*H*-quinolin-2-one. 396 mg (1 mmol) imine in 22 ml methanol is cooled to 5°C and 700 mg sodium boron hydride are added in multiple portions over the period of 24 hours. The reaction is quenched by addition of saturated ammonium chloride solution and diluted with water and ethyl acetate. The phases are separated, the aqueous layer is extracted with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 0 to 80%) yields 53 mg of the title compound. ¹H-NMR (CD₃OD); δ = 3.45 (s, 3H), 3.47 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 4.97 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.58 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 8.05 (d, 1H).

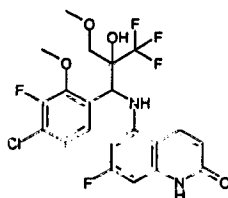
Example 11



5-[(1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(diaminomethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

150 mg (0.33 mmol) 5-[(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)(2-trifluoromethyl-oxiranylmethyl)amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-on obtained in example 3 are stirred with 69 mg lithium perchlorate and molecular sieve in 3.25 ml (6.5 mmol) of a 2 M THF solution of dimethylamine in a pressure vessel at 60°C. After 20 hours the reaction mixture was filtered from solids which and washed with ethyl acetate. After removal of the solvent flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 0 to 100%) yields 129 mg of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 1.68 (br, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.36 (br, 3H), 2.77 (br, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.09 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.85 (d, 1H).

**Example 12**

5-([1-(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-one

5 *(4-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)[2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methanone.*

1g (6.2 mmol) 3-Chloro-2-fluoroanisole in 10 ml THF are cooled to -70°C and 2.7 ml of a 2.5 M n-butyl lithium solution in hexane are added. After 1.5 hours at -70° 1 g (6.9 mmol) N,N'-dimethoxy-N,N'-dimethyl urea in 6 ml THF are added at -70°C and the mixture is stirred another hour at -70°C. 7.5 ml of a 2 M aqueous HCl are added and the

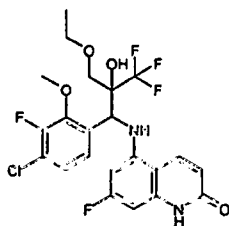
10 reaction is warmed to ambient temperature over 18 hours. The reaction mixture is partitioned between diethyl ether and water. The aqueous phase is extracted with diethyl ether, the combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The crude product is purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 0 to 30%) to yield 0.59 g 4-chloro-3-fluoro-2,N-dimethoxy-N-methylbenzamid. ¹H-NMR (CDCl₃); δ = 3.35 (br, 3H), 3.49 (br, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.99 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H).

0.44 ml (5.1 mmol) 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxypropane in 7.5 ml THF and 2.2 ml hexane are cooled to -100°C and 2.03 ml of a 2.5 M n-butyl lithium solution (5.1 mmol) in hexane are added over 15 minutes while the temperature does not exceed -95°C. 10 minutes after complete addition 0.57g (2.3 mmol) 4-chloro-3-fluoro-2,N-dimethoxy-N-methylbenzamid in 10 ml THF are added over 15 minutes while the temperature does not exceed -95°C. After 3 hours at -100°C 2.3 ml diethyl ether is added and the reaction mixture is warmed to room temperature over 14 hours. The reaction is quenched by addition of saturated ammonium chloride solution. The phases were separated and the

25 aqueous layer is extracted twice with diethyl ether, the combined organic phases washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated to yield 570 mg of (4-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)[2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methanone. ¹H-NMR (CDCl₃); δ = 2.99 (dq, 1H), 3.37 (d, 1H), 4.14 (d, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H).

285 mg (0.95 mmol) (4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)[2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methanone are stirred with 622 mg (1.9 mmol) caesium carbonate in 6.7 ml methanol. The reaction is quenched by addition of water after one day. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated to yield 262 mg 1-(4-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxymethylpropan-1-one. To 27 mg (0.15 mmol) 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-one and 50 mg (0.15 mmol) 1-(4-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxymethylpropan-1-one in 0.45 ml toluene and 0.13 ml 1,4-dioxane are added 33 μ l acetic acid and 0.12 ml tetra butyl orthotitanate. The mixture is heated over 20 hours to 110°C, cooled to room temperature and poured into aqueous ammonium fluoride solution. Ethyl acetate is added and the mixture is stirred vigorously for 30 minutes. Phases are separated and two times extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are concentrated to yield quantitatively 5-[[1-(4-chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxymethylpropylidene]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-one. The raw imine in 4.2 ml methanol is cooled to 5°C and 120 mg sodium boron hydride are added in multiple portions over the period of 72 hours. The reaction is quenched by addition of saturated ammonium chloride solution and diluted with water and ethyl acetate. The phases are separated, the aqueous layer is extracted with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent preparative thin layer chromatography on silica gel (acetone in methylene chloride, 30%) yields 9.5 mg of the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ = 3.44 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 4.05 (d, 3H), 5.44 (s, 1H), 6.03 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H).

Example 13

5-([1-(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-one

5 1-(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)- 3,3,3-trifluoro-2-ethoxymethyl-2-hydroxypropan-1-one

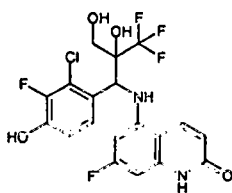
285 mg (0.95 mmol) (4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)[2-(trifluoromethyl)-oxiranyl]methanone obtained in example 12 are stirred with 622 mg (1.9 mmol) Caesium carbonate in 8 ml ethanol. The reaction is quenched by addition of water after 1 day. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated to yield 173 mg 1-(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-ethoxymethyl-2-hydroxy propan-1-one. ¹H-NMR (CDCl₃); δ = 1.20 (t, 3H), 3.60 (dq, 1H), 3.62 (dq, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.97 (d, 3H), 4.09(d, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H).

- 15 To 26 mg (0.15 mmol) 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-one and 50 mg (0.15 mmol) 1-(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-ethoxymethyl-2-hydroxy propan-1-one in 0.44 ml toluene and 0.13 ml 1,4-dioxane are added 30 µl acetic acid and 0.11 ml tetrabutyl orthotitanate. The mixture is heated over 20 hours to 110°C, cooled to room temperature and poured into aqueous ammonium fluoride solution.
- 20 Ethyl acetate is added and the mixture is stirred vigorously for 30 minutes. Phases are separated and two times extracted with ethylacetate. The combined organic phases are concentrated to yield quantitatively 5-([1-(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)- 3,3,3-trifluoro-2-ethoxymethyl-2-hydroxypropylidene]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-one. The raw imine in 4.7 ml methanol is cooled to 5°C and 180
- 25 mg sodium boron hydride are added in multiple portions over the period of 72 hours. The reaction is quenched by addition of saturated ammonium chloride solution and diluted with water and ethyl acetate. The phases are separated, the aqueous layer is extracted with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with brine and dried over sodium sulphate. After removal of the solvent preparative thin layer

chromatography on silica gel (acetone in methylene chloride 30%) yields 3.2 mg of the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ = 1.25 (t, 3H), 3.58 (dq, 1H), 3.59 (dq, 1H), 3.68 (dq, 1H), 3.74 (d, 1H), 4.05 (d, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.02 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H).

Example 14



10 5-([1-(2-Chloro-3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-one

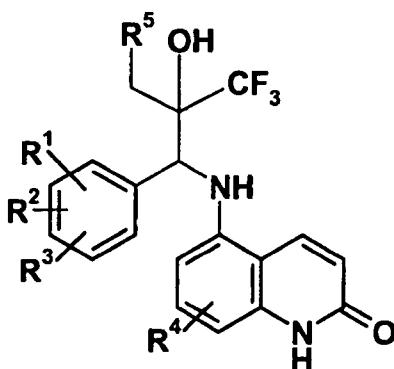
To 100 mg (0.20 mmol) of 5-([1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-one of example 5 in 8.6 dichloromethane at -30°C are added 1.6 ml of a 1 M solution of boron

15 tribromide in dichloromethane under argon. The reaction mixture is stirred for 16 hours in a temperature range of between 0°C and 25°C . The reaction mixture is mixed at 0°C with saturated sodium bicarbonate solution. After dilution with ethyl acetate the batch is allowed to come to room temperature, stirred for 10 minutes and phases are separated. The aqueous phase is acidified with 4 M HCl and extracted
20 with 10 % methanol in dichloromethane. After removal of the solvent preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate / methanol 4 : 1) yields 16 mg of the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ = 3.62 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.99 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H).

Claims

1. Compounds of general formula I



(1)

R¹ and R² independently of one another, mean a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkyl group, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkoxy group, a (C₁-C₁₀)-alkylthio group, a (C₁-C₅)-perfluoroalkyl group, a cyano group, a nitro group, or R¹ and R²

together mean a group that is selected from the groups $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_{p+2}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{p+1}$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-alkyl})-(\text{CH}_2)_{p+1}$, and $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$,

whereby p = 1 or 2, and the terminal oxygen atoms and/or carbon atoms and/or nitrogen atoms are linked to directly adjacent ring-carbon atoms,

or NR^6R^7 ,

whereby R⁶ and R⁷, independently of one another, mean hydrogen, C₁-C₅-alkyl or (CO)-(C₁-C₅)-alkyl,

R³ means a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a cyano group, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkyl group, a (C₁-C₁₀)-alkoxy group, a (C₁-C₁₀)-alkylthio group, or a (C₁-C₅)-perfluoroalkyl group,

R^4 means a hydrogen, halogen, hydroxy, (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)alkoxy, (C₁-C₅)-alkylthio, (C₁-C₅)-perfluoroalkyl, cyano, nitro, NR⁶R⁷, COOR⁹, (CO)NR⁶R⁷ or a (C₁-C₅-alkylene)-O-(CO)-(C₁-C₅)alkyl group

R^5 means a group selected from

5 -(C₁-C₁₀)alkyl, which may be optionally partially or completely halogenated

 -(C₂-C₁₀)alkenyl,

 -(C₂-C₁₀)alkynyl,

 (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl,

10 (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₈)alkenyl,

 (C₃-C₇)cycloalkyl-(C₂-C₃)alkynyl,

 heterocyclyl-(C₁-C₈)alkyl,

 heterocyclyl-(C₁-C₈)alkenyl,

 heterocyclyl-(C₂-C₃)alkynyl,

15 -R⁸,

 R⁸-(C₁-C₈)alkyl,

 R⁸-(C₂-C₃)alkenyl,

 R⁸-(C₂-C₃)alkynyl,

 -S-(C₁-C₁₀)-alkyl,

20 -SO₂-(C₁-C₁₀)-alkyl

 -S-R⁸,

 -SO₂-R⁸,

 -CN

 -Hal,

25 -O-(C₁-C₁₀)-alkyl,

 -NR⁶R⁷ wherein R⁶, R⁷ have the meaning defined above

 -O-R⁸,

 -OH,

with the exception of -CH(CH₃)₂, or -C(CH₃)=CH₂,

30 R^8 means an aryl group which may optionally be substituted by 1-3 hydroxy, halogen, C₁-C₅-alkyl, C₁-C₅-alkoxy, cyano, CF₃, nitro,

COO(C₁-C₅-alkyl) or C(O)OCH₂-phenyl or a heteroaryl group

whereby the heteroaryl group may contain 1-3 hetero atoms which may

optionally be substituted by 1-3 alkyl groups, hydroxy, halogen, cyano or C₁-C₅-alkoxy groups.

and their salts, solvates or salts of solvates.

2. Compounds of general formula I according to claim 1,

5 wherein

R¹ and R² independently of one another, mean a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkyl group, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkoxy group, a (C₁-C₅)-perfluoroalkyl group, a cyano group, or NR⁶R⁷,

10 whereby R⁶ and R⁷, independently of one another, mean hydrogen, C₁-C₅-alkyl or (CO)-(C₁-C₅)-alkyl,

R³ means a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a cyano group, an optionally substituted (C₁-C₁₀)-alkyl group, a (C₁-C₁₀)-alkoxy group, or a (C₁-C₅)-perfluoroalkyl group,

15 R⁴ means hydrogen, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, hydroxy, halogen,

R⁵ means a group selected from
-(C₁-C₁₀)-alkyl, which may be optionally partially or completely halogenated

-(C₂-C₁₀)-alkenyl,

20 -(C₂-C₁₀)-alkynyl,

-(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₁-C₈)alkyl,

-(C₃-C₇)cycloalkyl-(C₂-C₈)alkenyl,

-S-(C₁-C₁₀)-alkyl,

-SO₂-(C₁-C₁₀)-alkyl,

25 -CN

-Hal,

-O-(C₁-C₁₀)-alkyl,

-NR⁶R⁷ wherein R⁶, R⁷ have the meaning defined above

-OH,

30 with the exception of -CH(CH₃)₂, or -C(CH₃)=CH₂,

and their salts, solvates or salts of solvates.

3. Compounds of general formula I according to claim 1,
wherein

R¹, R² and R³ are independently of one another hydrogen, fluorine, chlorine,
bromine, a cyano group, a methoxy group, a ethoxy group, a hydroxy
5 group

R⁴ is hydrogen, C₁-C₃-alkyl, halogen,

R⁵ is hydroxyl group, chlorine, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -S-CH₂-CH₂-CH₃,
-O-CH₃ or -O-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₂-CH₃,
and their salts, solvates or salts of solvates.

- 10 4. Compounds according to at least one of claims 1-3 in enantiomerically pure
form and their salts, solvates or salts of solvates.

5. Compounds according to claim 1 selected from the list consisting of

5-[[1-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
([methylsulfanyl)methyl]propyl]amino]-1*H*-quinolin-2-one

15 5-[[2-([Ethylsulfanyl)methyl]-1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-
trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
([methylsulfanyl)methyl]propyl]amino]-1*H*-quinolin-2-one

20 5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-([ethylsulfanyl)methyl]-
3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
(methoxymethyl)propyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

25 5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-3,3,3-
trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
(hydroxymethyl)propyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-[[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
(hydroxymethyl)-propyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

30 5-[[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(chloromethyl)-3,3,3-
trifluoro-2-hydroxypropyl]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-{{3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methoxymethyl]-1-phenylpropyl)amino}-
1*H*-quinolin-1-one

5-{{1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(diaminomethyl)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5 5-{{1-(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-{{1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-3,3,3-
trifluoro-2-hydroxypropyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

10 5-{{1-(2-Chloro-3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
(hydroxymethyl)propyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

and their salts, solvates or salts of solvates.

6. Enantiomerically pure Compounds according to claim 1 selected from the list
consisting of

15 5-{{(1*S*, 2*R*)[1-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-
([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino}-1*H*-quinolin-2-one

5-{{(1*S*, 2*R*)[2-([Ethylsulfanyl]methyl)-1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]amino}-1*H*-quinolin-2-one

20 5-{{(1*S*, 2*R*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxy-2-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino}-1*H*-quinolin-2-one

5-{{(1*S*, 2*R*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2- ([ethylsulfanyl]methyl)-
3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-{{(1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxy-2-(methoxymethyl)propyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

25 5-{{(1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(ethoxymethyl)-
3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-{{(1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

30 5-{{(1*S*, 2*S*)[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-{{(1*S*, 2*R*)[1-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(chloromethyl)-
3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-{{(1*S*, 2*S*)[3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methoxymethyl]-1-
phenylpropyl]amino}-1*H*-quinolin-1-one

5-((1*S*, 2*R*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(diaminomethyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

5-(((1*S*, 2*S*)[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-one

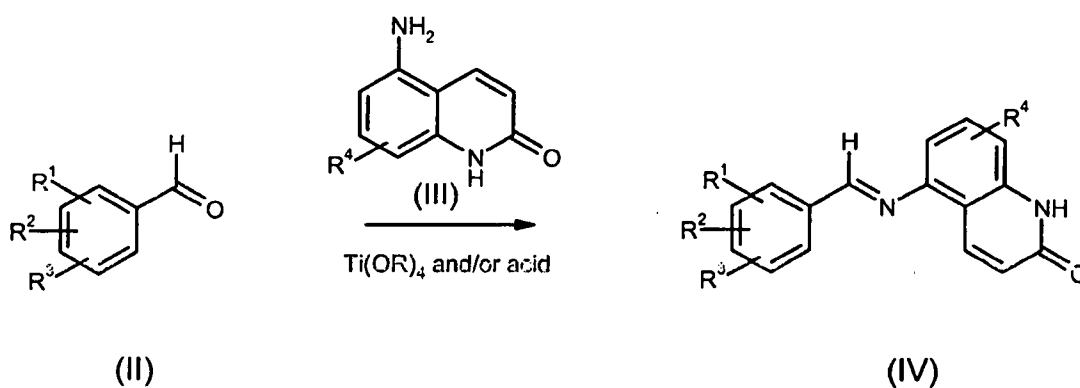
5 and their salts, solvates or salts of solvates.

7. Use of the compounds according to formula I of at least one of claims 1-6 for the manufacture of pharmaceutical agents.

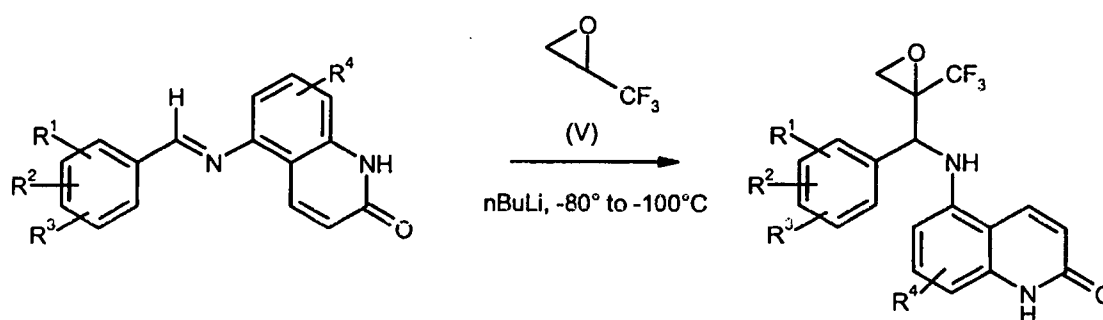
8. Use of the compounds according to formula I of at least one of claims 1-6 for the manufacture of pharmaceutical agents for treating inflammatory diseases.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound or formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1-6, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

10. Process for the manufacture of the compounds of general formula I according to claim 1, wherein the following steps are performed:
step a):



step b):

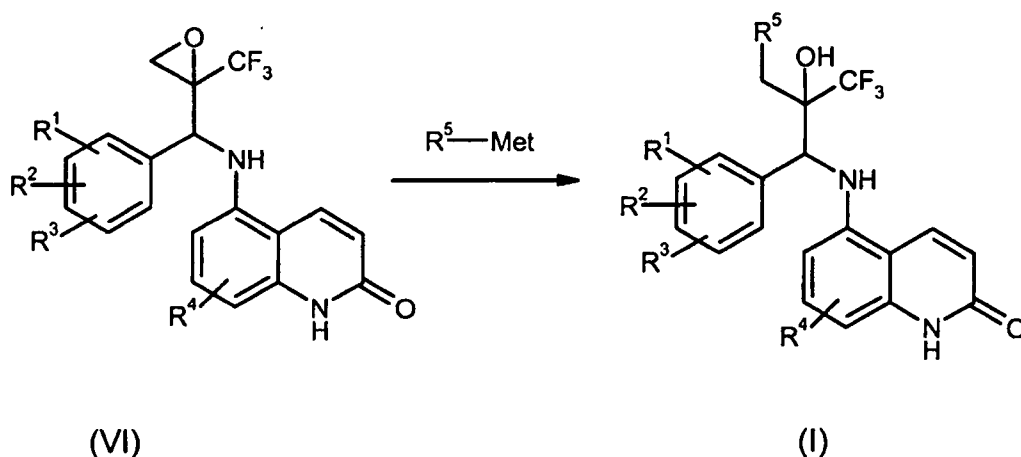




(IV)

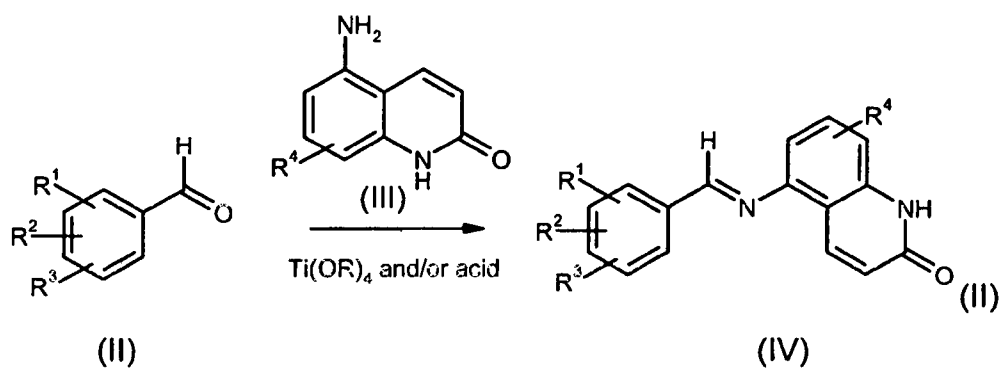
(VI)

step c):



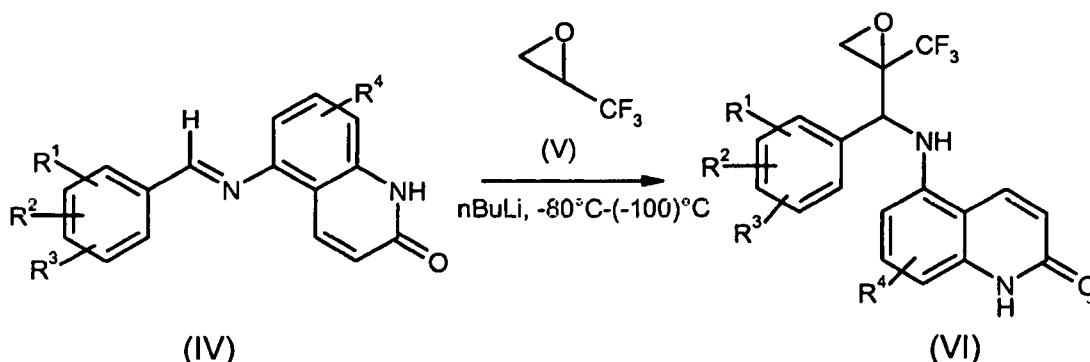
- 5 wherein all residues have the definitions as given in claim 1 and R is C₁-C₄-alkyl and Met means alkalimetals, alkaline earth metals, aluminium, copper, silicon or tin.

11. Process step a) according to claim 10 for the manufacture of intermediates of general formula IV, characterized in that benzaldehydes of general formula II are reacted with substituted quinolone amines of formula III to imines of general formula IV in the presence of Lewis acids and/or under acidic conditions,



15 wherein R¹, R², R³ and R⁴ have the meanings that are defined in claim 1 and R is C₁-C₄-alkyl.

12. Process step b) according to claim 10 for the manufacture of intermediates of general formula VI, characterized in that metallated trifluoroepoxipropene V, optionally being in its enantiomerically pure form, is reacted with imines of formula IV at low temperatures to yield epoxides of general formula VI



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 have the meanings that are defined in claim 1 and optionally subsequently a separation of diastereoisomers is performed.

- 5 13. Process step c) according to claim 10 for the manufacture of compounds of general formula I, characterized in that epoxides of general formula VI optionally in its enantiomerically pure form are are reacted with compounds of general formula R^5 -Met

whereby Met means alkalimetals, alkaline earth metals, aluminium,

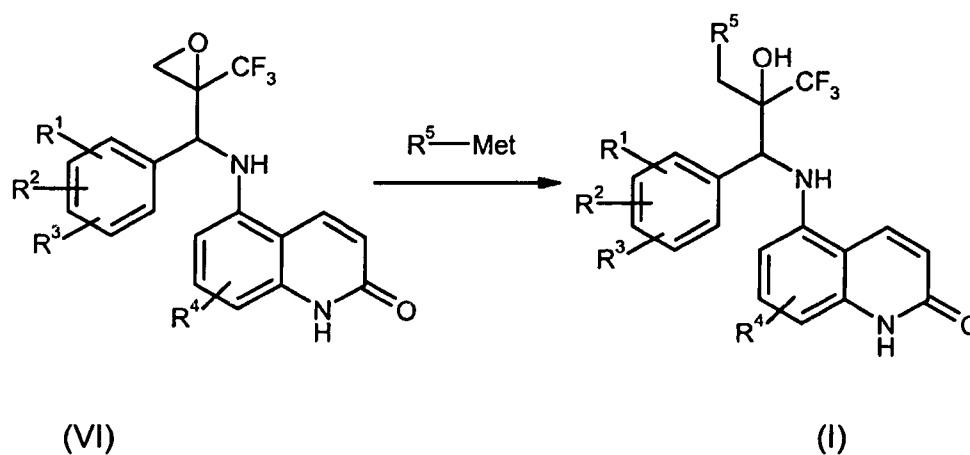
10 copper, silicon or tin and R^5 has the definitions as defined in claim 1,

in the presence of Lewis acids, or

are opened directly by cyanides, amines, alcohols, thioalcohols,

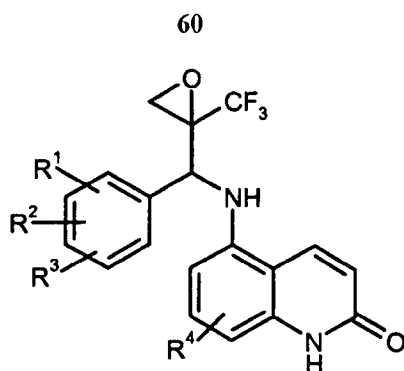
halogenides and/or water in the presence of bases or strong protic acids.

to yield compounds of general formula I



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 have the meanings that are defined in claim 1 and optionally subsequently a separation of diastereoisomers is performed.

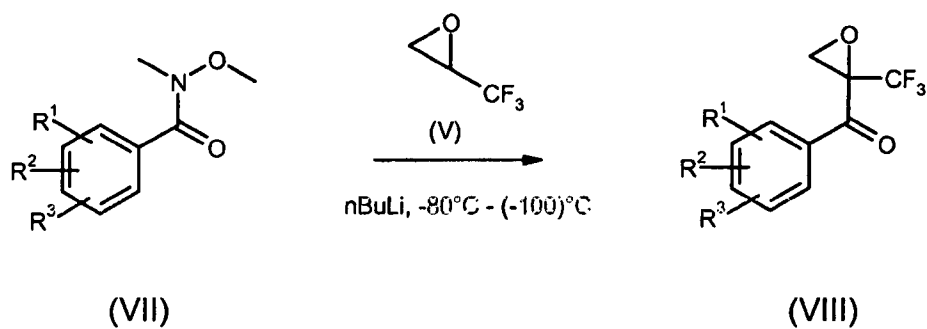
14. Compounds of general formula VI according to claim 12,



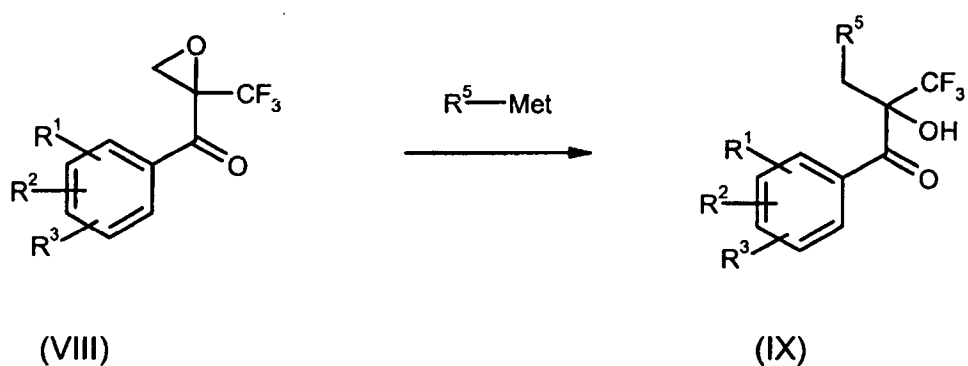
in form of a racemic mixture or as enantiomerically pure isomer.

15.. Process for the manufacture of the compounds of general formula I according to claim 1, wherein the following steps are performed:

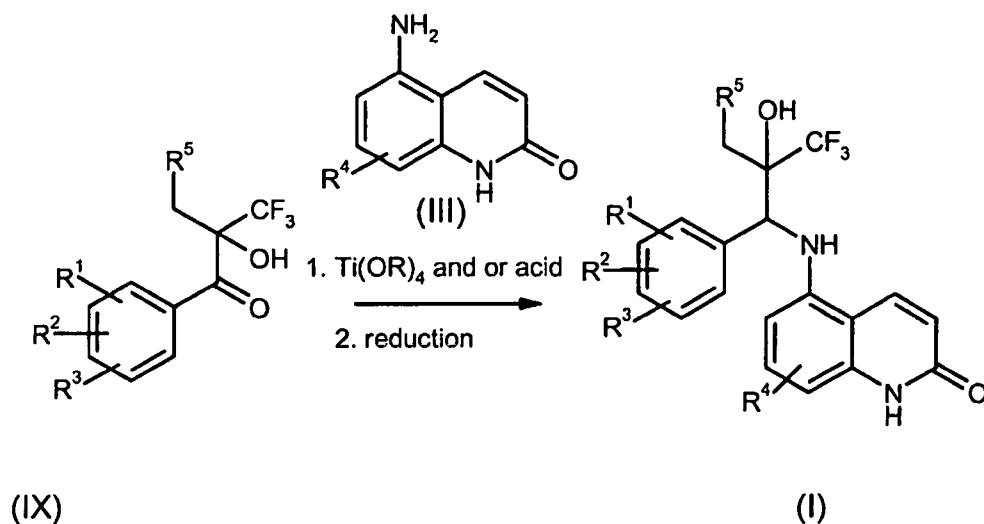
step a):



step b):

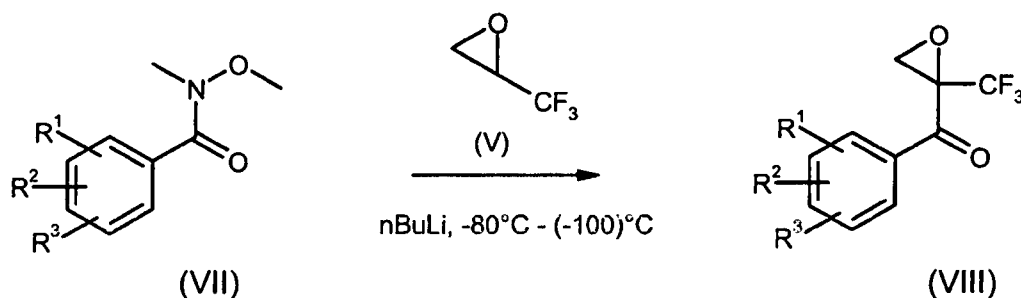


step c):



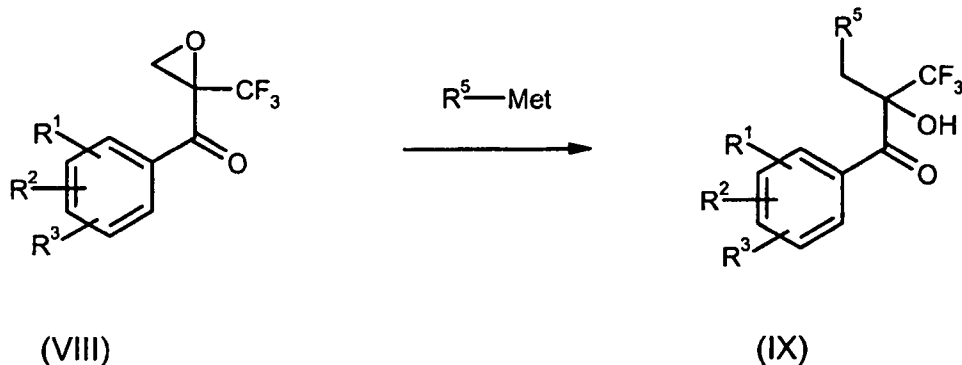
wherein all residues have the meaning as defined in claim 1, Met means alkalimetals, alkaline earth metals, aluminium, copper, silicon or tin and R is C₁-C₄-alkyl.

- 5 16. Process step a) according to claim 15 for the manufacture of intermediates of general formula VIII, characterized in that *N*-methoxy-*N*-methyl amides of general formula VII are reacted with the lithiated epoxide optionally in its enantiomerically pure form (V) to yield



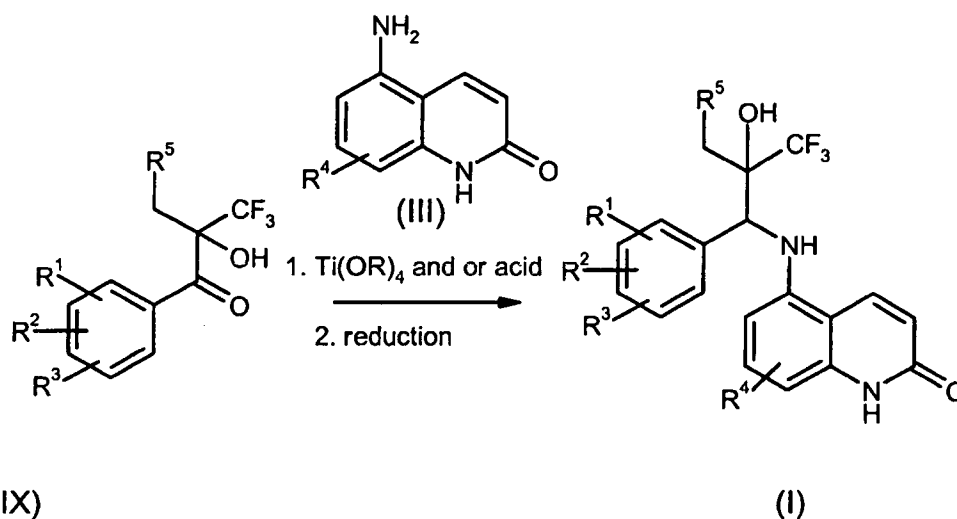
compounds of type VIII wherein R¹, R² and R³ have the meanings that are defined in claim 1 and optionally subsequently a separation of enantiomers is performed.

17. Process step b) according to claim 15 for the manufacture of intermediates of general formula IX, in a process for the manufacture of compounds of general formula I, characterized in that epoxides of general formula VIII optionally in its enantiomerically pure form are reacted with



compounds of general formula R^5-Met wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^5 have the meanings that are defined in claim 1 and Met has the meaning as defined in claim 13 and optionally subsequently a separation of enantiomers is performed.

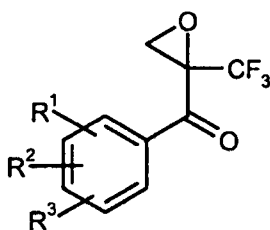
18. Process step c) according to claim 15 for the manufacture of compounds of general formula I, characterized in that ketones of type (IX) optionally in its enantiomerically pure form can be condensed with substituted amino quinolones of type (III) to imines and subsequently or simultaneously reduced to yield compounds formula I



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 have the meanings that are indicated in claim 1 and R as defined in claim 11 and optionally subsequently a separation of diastereoisomers may be performed.

19. Compounds of the general formula VIII according to claim 16

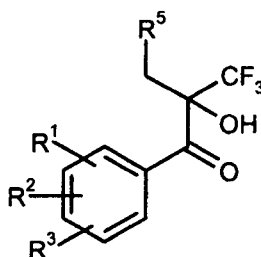
63



(VIII)

in form of a racemic mixture or as enantiomerically pure isomer.

20. Compounds of the general formula IX according to claim 17



(IX)

form of a racemic mixture or as enantiomerically pure isomer.

21. A combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more agents selected from the list comprising:

- a PDE4 inhibitor including an inhibitor of the isoform PDE4D;
- a selective β .sub2. adrenoceptor agonist such as metaproterenol, isoproterenol, isoprenaline, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutaline, orciprenaline, bitolterol mesylate, pirbuterol or indacaterol;
- a muscarinic receptor antagonist (for example a M1, M2 or M3 antagonist, such as a selective M3 antagonist) such as ipratropium bromide, tiotropium bromide, oxitropium bromide, pirenzepine or telenzepine;
- a modulator of chemokine receptor function (such as a CCR1 receptor antagonist); or,
- an inhibitor of p38 kinase function.

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 28 de mayo de 2009 (28.05.2009)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2009/065503 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07D 215/38 (2006.01) C07C 49/233 (2006.01)
C07D 303/32 (2006.01) A61K 31/4704 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2008/009440
(22) **Fecha de presentación internacional:** 8 de noviembre de 2008 (08.11.2008)
(25) **Idioma de la presentación:** inglés
(26) **Idioma de la publicación:** inglés
(30) **Fecha de prioridad:**
07076019.4 del 22 de noviembre de 2007 (22.11.2007) EP
(71) **Solicitante (para todos los estados designados excepto US):** **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE). **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).
(72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US):** **BERGER, Markus** [DE/DE]; Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE). **REHWINKEL, Hartmut** [DE/DE]; Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). **ZOLLNER, Thomas** [DE/DE]; Holsteinische Strasse 36, 12161 Berlin (DE). **MAY, Ekkehard** [DE/DE]; Karmeliterstrasse 57, 13465 Berlin (DE). **HASSFELD, Jorma** [DE/DE]; Dunckerstrasse 29A, 10439 Berlin (DE). **SCHÄCKE, Heike** [DE/DE]; Gartenstrasse 105-106, 10115 Berlin (DE).
(74) **Agente en común:** **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

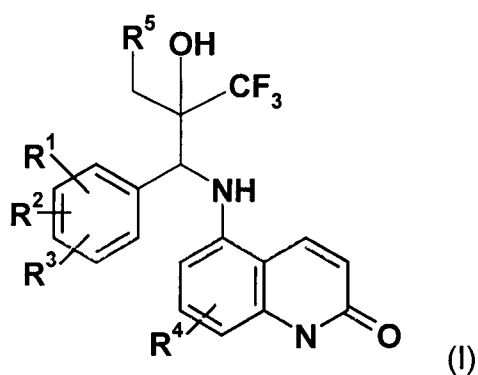
- con el informe de búsqueda internacional
 - antes del vencimiento del plazo para enmienda de reivindicaciones y será republicado en caso de eventuales modificaciones
-



Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: 5-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-arylpropil)amino]-1*h*-quinolin-2-onas, un proceso para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios

(57) Resumen:



La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, a procesos para su producción y a su uso como agentes antiinflamatorios.

5-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-arilpropil)amino]-1h-quinolin-2-onas, un proceso para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios

MEMORIA DESCRIPTIVA

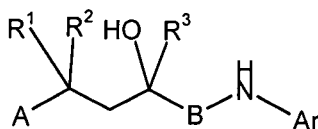
La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, con un proceso para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios.

Los agentes antiinflamatorios más comunes son todavía los glucocorticoides (GCs) que son pequeñas moléculas que tienen una estructura esteroide que interacciona con el receptor glucocorticoide (GR), tanto endógenas, como el cortisol, o sintéticas, como la dexametasona y otras. Sin embargo, la aplicación de GC muy potentes, especialmente durante largos períodos de tratamiento, lleva a la aparición de efectos no deseados. Algunos de estos efectos, son severos y algunas veces irreversibles tal como por ejemplo diabetes, osteoporosis, atrofia de piel y músculo, glaucoma (Schäcke et al., 2002 *Pharmacol. & Therapeutics* (2002) 96(1):23-43., Miner et al., 2005 *Expert Opin. Investig. Drugs* (2005) 14(12):1527-1545). Los GC inhiben en forma muy potente a las citoquinas y quimoquinas proinflamatorias en el sitio de administración, en donde sólo muestran efectos sistémicos limitados (O'Connell, 2003 *Clin. Ther.* (2003) 25(Suppl. C):C42-60; Welker et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (1996) 109(2):110-115, 1996, Günther et al., 1998. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* (1998) 11(1):35-42). A pesar que los GC localmente activos parecían ser las drogas

antiinflamatorias ideales, su aplicación es limitada debido a los efectos secundarios y a la insuficiente eficacia en estados de enfermedad severa.

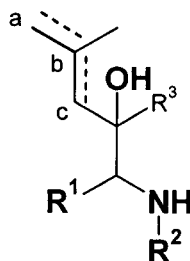
Por lo tanto, hay una gran necesidad médica por nuevos compuestos que tengan actividad antiinflamatoria/ inmunomoduladora similar a los GC comerciales, y que sean menos propensos a provocar efectos secundarios.

Según la técnica anterior descrita en DE 100 38 639 y WO 02/10143, se conocen los agentes antiinflamatorios de la siguiente fórmula general



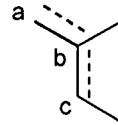
en donde el radical Ar comprende ftálidos, tioftálidos, benzoxacinonas o ftalazinonas. En el experimento, estos compuestos presentan diferencias de acción entre acciones antiinflamatorias y acciones metabólicas no deseadas y son superiores a los glucocorticoides no esteroides descritos previamente o exhiben una acción al menos tan buena como ellos.

Los compuestos estructuralmente relacionados a aquellos descritos en esta solicitud de patente, se describen en WO 2005/035518.



Debido al proceso de fabricación, estos compuestos

siempre contienen un grupo



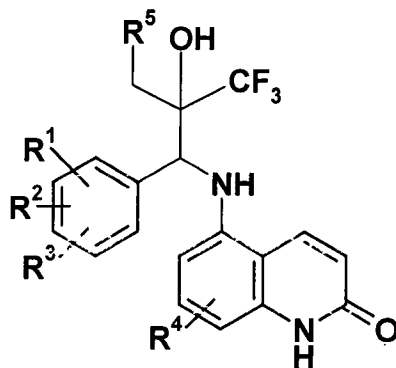
en donde la unión entre a y b ó entre b y c puede ser insaturada y la cual, por lo tanto, debe contener un grupo que se selecciona entre $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, un $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ o un $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$. Los compuestos de dicha composición se excluyen específicamente de la presente solicitud.

A pesar de todos los esfuerzos, persiste la necesidad de mejorar la selectividad de los compuestos de la técnica anterior por el receptor de glucocorticoides (GR) en comparación con los otros receptores de esteroides, así como su eficacia o potencia.

Por lo tanto, el objeto de esta invención fue hacer compuestos disponibles que muestren mejoras en al menos uno de los aspectos mencionados anteriormente.

Este objeto se ha logrado con los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones.

Esta invención por lo tanto hace referencia a compuestos de fórmula general I



(I)

donde

al

R^1 y R^2 significan en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_{10}) -alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10}) -alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10}) -alquiltio, un grupo (C_1-C_5) -perfluoroalquilo, un grupo ciano, un grupo nitro, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}$, y $-NH-N=CH-$,

donde $p = 1$ o 2 , y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales están unidos a átomos de carbono del anillo directamente adyacente, o NR^6R^7 , donde R^6 y R^7 , significan en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_5 -alquilo o $(CO)-(C_1-C_5)$ -alquilo,

R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo (C_1-C_{10}) -alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10}) -alcoxi, un grupo (C_1-C_{10}) -alquiltio, o un grupo (C_1-C_5) -perfluoroalquilo,

R^4 significa un grupo hidrógeno, halógeno, hidroxilo, (C_1-C_5) -alquilo, (C_1-C_5) alcoxi, (C_1-C_5) -alquiltio, (C_1-C_5) -perfluoroalquilo, ciano, nitro, NR^6R^7 , $CO-OR^9$, $(CO)NR^6R^7$ o $(C_1-C_5\text{-alquilen})-O-(CO)-(C_1-C_5)\text{alquilo}$

q2

R^5 significa un grupo seleccionado entre

- (C₁-C₁₀)alquilo, que puede estar parcial o completamente halogenado,
- (C₂-C₁₀)alquenilo,
- (C₂-C₁₀)alquinilo,
- (C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₈)alquilo,
- (C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₈)alquienilo,
- (C₃-C₇)cicloalquil-(C₂-C₈)alquinilo,
- heterociclicil-(C₁-C₈)alquilo,
- heterociclicil-(C₁-C₈)alquenilo,
- heterociclicil-(C₂-C₈)alquinilo,
- R⁸, R⁸-(C₁-C₈)alquilo,
- R⁸-(C₂-C₈)alquenilo,
- R⁸-(C₂-C₈)alquinilo,
- S-(C₁-C₁₀)-alquilo,
- SO₂-(C₁-C₁₀)-alquil-S-R⁸,
- SO₂-R⁸,
- CN
- Hal,
- O-(C₁-C₁₀)-alquilo,
- NR⁶R⁷ donde R⁶, R⁷ tienen el significado definido precedentemente
- O-R⁸,
- OH

con la excepción de -CH(CH₃)₂, o -C(CH₃)=CH₂

R^8 significa un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 hidroxí, halógeno,

q³

C₁-C₅-alquilo, C₁-C₅-alcoxi, ciano, CF₃, nitro, COO(C₁-C₅-alquil) o C(O)OCH₂-fenilo o un grupo heteroarilo donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o grupos C₁-C₅-alcoxi y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Un aspecto de la invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde

R¹ y R² significan en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo (C₁-C₁₀)-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₁₀)-alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₁₀)-alquiltio, un grupo (C₁-C₅)-perfluoroalquilo, un grupo ciano, un grupo nitro, o R¹ y R² juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos -O-(CH₂)_p-O-, -O-(CH₂)_p-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{p+2}-, -NH-(CH₂)_{p+1}-, -N(C₁-C₃-alquil)-(CH₂)_{p+1}, y -NH-N=CH-, donde p = 1 o 2, y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales están unidos a átomos de carbono del anillo directamente adyacente, o NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷, en forma independiente entre sí significan hidrógeno, C₁-C₅-alquilo o (CO)-(C₁-C₅)-alquilo,

R³ significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo (C₁-C₁₀)-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-

C₁₀)-alcoxi, un grupo (C₁-C₁₀)-alquiltio, o un grupo (C₁-C₅)-perfluoroalquilo,

R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno,

R⁵ significa un grupo seleccionado entre

- (C₁-C₁₀)alquilo, que puede estar parcial o totalmente halogenado

- (C₂-C₁₀)alquenilo,

- (C₂-C₁₀)alquinilo,

(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₈)alquilo,

(C₃-C₇)cicloalquil-(C₂-C₈-)alquenilo,

(C₃-C₇)cicloalquil-(C₂-C₈-)alquinilo,

heterociclil-(C₁-C₈)alquilo,

heterociclil-(C₂-C₈)alquenilo,

heterociclil-(C₂-C₈)alquinilo,

-R⁸, R⁸-(C₁-C₈)alquilo,

R⁸-(C₂-C₈)alquenilo,

R⁸-(C₂-C₈)alquinilo,

-S-(C₁-C₁₀)-alquilo,

-S-R⁸,

-SO₂-R⁸,

-SO₂-(C₁-C₁₀)-alquilo,

-CN,

-Hal,

-O-(C₁-C₁₀)-alquilo,

-NR⁶R⁷ donde R⁶, R⁷ tienen el significado indicado precedentemente

-O-R⁸,

-OH

con la excepción de -CH(CH₃)₂, o -C(CH₃)=CH₂

R⁸ significa un arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o C₁-C₅-alcoxi o un grupo heteroarilo donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos que puedan estar opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o C₁-C₅-alcoxi,

n significa un entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5 y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Otro aspecto de la invención incluye compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ y R² significan en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo (C₁-C₁₀)-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₁₀)-alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₅)-perfluoroalquilo, un grupo ciano, o NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷, significan en forma independiente entre sí hidrógeno, C₁-C₅-alquilo o (CO)-(C₁-C₅)-alquilo, R³ significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo (C₁-C₁₀)-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₁₀)-alcoxi, o un grupo (C₁-C₅)-perfluoroalquilo, R⁴ significa hidrógeno, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, hidroxilo, halógeno, R⁵ significa un grupo seleccionado entre -(C₁-C₁₀)-alquilo, que puede estar parcial o

96

completamente halogenado, $-(C_2-C_{10})$ -alquenilo, $-(C_2-C_{10})$ -alquinilo, $-(C_3-C_7)$ cicloalquil- (C_1-C_8) alquilo, $-(C_3-C_7)$ cicloalquil- (C_2-C_8) alquenilo, $-S-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-SO_2-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-CN$, $-Hal$, $-O-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-NR^6R^7$ donde R^6 , R^7 tienen el significado definido precedentemente, $-OH$, con la excepción de $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)=CH_2$ y sus sales, solvatos o sales de solvatos. Un aspecto adicional de la invención incluye compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo ciano, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo hidroxilo, R^4 es hidrógeno, C_1-C_3 -alquilo, halógeno, R^5 es un grupo hidroxilo, cloro, $-S-CH_3$, $-S-CH_2-CH_3$, $-S-CH_2-CH_2-CH_3$, $-O-CH_3$ o $-O-CH_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_2-CH_3$, $-N-(CH_3)_2$, $-N-(CH_2-CH_3)_2$ y sus sales, solvatos o sales de solvatos. Un aspecto adicional de la invención incluye compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo ciano, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo hidroxilo, R^4 es hidrógeno, C_1-C_3 -alquilo, halógeno, R^5 es un grupo hidroxilo, cloro, $-S-CH_3$, $-S-CH_2-CH_3$, $-S-CH_2-CH_2-CH_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ o $N(CH_3)_2$ y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Aún otro aspecto de la invención incluye compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo ciano, un grupo metoxi, un

grupo etoxi, un grupo hidroxilo, R^4 es hidrógeno, C_1-C_3 -alquilo, halógeno, R^5 es un grupo hidroxilo, cloro, $-S-CH_3$, $-S-CH_2-CH_3$, $-S-CH_2-CH_2-CH_3$, $-O-CH_3$ o $-O-CH_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Un aspecto de la invención incluye compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo, R^3 es hidrógeno, flúor, cloro o un grupo metoxi, R^4 es hidrógeno o flúor, R^5 es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, $-S-CH_3$, $-S-CH_2-CH_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$ o $N(CH_3)_2$ y sus sales, solvatos o sales de solvatos. Un aspecto adicional de la invención incluye compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, un grupo metoxi, R^3 es hidrógeno, flúor, cloro o un grupo metoxi, R^4 es hidrógeno o flúor, R^5 es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, $-S-CH_3$, $-S-CH_2-CH_3$, $-O-CH_3$, o $-O-CH_2-CH_3$ y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Otro aspecto de la invención incluye compuestos de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1-4 en forma enantioméricamente pura y sus sales, solvatos o sales de solvatos. Otro aspecto de la invención incluye compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados entre la lista que consiste en

5-{[1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-
([metilsulfanil]metil)propil]amino}-1H-quinolin-2-ona

- 5-([2-([Etilsulfanil]metil)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-
3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1H-quinolin-2-
ona
- 5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1H-
quinolin-2-ona
- 5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfa-
nil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-7-
fluoro-1H-quinolin-2-ona
- 5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona
- 5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-
3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona
- 5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona
- 5-([1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona
- 5-([1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-
3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona
- 5-([3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metoximetil)-1-
fenilpropil]amino)-1H-quinolin-1-ona
- 5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(diaminometil)-

99

3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Aún otro aspecto de la invención incluye compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados entre la lista que consiste en

5-([1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1H-quinolin-2-ona

5-([2-([Etilsulfanil]metil)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-

100

quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-
3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona

5-([1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona

5-([1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-
3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona

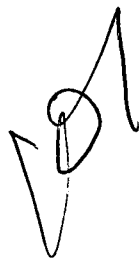
5-([3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metoximetil)-1-fenilpro-
pil]amino)-1H-quinolin-1-ona y sus sales, solvatos o
sales de solvatos.

Otro aspecto de la invención incluye compuestos enan-
tioméricamente puros de acuerdo con la reivindicación 1 se-
leccionados entre la lista que consiste en

5-((1S, 2R) [1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1H-
quinolin-2-ona

5-((1S, 2R) [2-([Etilsulfanil]metil)-1-(2-fluoro-4-metoxife-
nil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-1H-
quinolin-2-ona

5-((1S, 2R) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-tri-
fluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]ami-



no)-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*R*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2- ([etilsul-
fanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-
fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*S*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-
trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-
fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*S*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoxi-
metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-
fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*S*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-tri-
fluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-
fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*S*) [1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-tri-
fluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-
fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*R*) [1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(cloro-
metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-
fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*S*) [3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metoximetil)-1-
fenilpropil]amino)-1*H*-quinolin-1-ona

5-(((1*S*,2*R*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(diamino-
metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-
fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*S*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-
trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-
fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

102

y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Un aspecto adicional de la invención incluye compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados entre la lista que consiste en

5-((1*S*, 2*R*) [1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*, 2*R*) [2-([Etilsulfanil]metil)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*, 2*R*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*, 2*R*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*, 2*S*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*, 2*S*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*, 2*S*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*, 2*S*) [1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-

103

fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*R*) [1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*S*) [3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metoximetil)-1-fenilpropil]amino)-1*H*-quinolin-1-ona y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Los compuestos de fórmula general I, donde al menos uno de R^1 , R^2 o R^3 es diferente de hidrógeno, constituyen una realización preferida de la invención.

Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, donde al menos uno de R^1 , R^2 o R^3 es diferente de hidrógeno constituyen una realización preferida de la invención.

En otra realización dos de R^1 , R^2 o R^3 de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 1-7 son diferentes de hidrógeno.

En aún otra realización R^1 , R^2 y R^3 de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 1-7 son diferentes de hidrógeno.

En un aspecto de la invención los grupos alquilo de los compuestos de fórmula (I) tienen 1-5 átomos de carbono.

En otro aspecto los grupos alquilo de los compuestos de fórmula (I) tienen 1-3 átomos de carbono.

El anillo quinolona de fórmula I puede estar sustituido con un radical R^4 seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, (C_1-C_5) -alquilo, (C_1-C_5) alcoxi, $(C_1-$

C₅)-alquiltio, (C₁-C₅)-perfluoroalquilo, ciano, nitro, NR⁷R⁸ COOR⁹ (CO)NR⁷R⁸ o un grupo (C₁-C₅-alquilen)-O-(CO)-(C₁-C₅)alquilo, preferentemente R⁴ se selecciona entre C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, hidroxilo, halógeno. En otro aspecto de la invención R⁴ se selecciona entre hidrógeno, C₁-C₃-alquilo, halógeno, hidroxilo, preferentemente entre hidrógeno y halógeno, más preferentemente entre hidrógeno, cloro y flúor.

Otro objeto de la invención incluye compuestos de acuerdo con la fórmula 1 donde R⁴ es hidrógeno o flúor.

Aún otro objeto de la invención incluye compuestos de acuerdo con la fórmula 1 donde R⁴ es flúor.

Más particularmente, los compuestos de acuerdo con la fórmula I donde R⁴ es un sustituyente 7-fluoro o hidrógeno y al menos uno de R¹, R² y R³ se selecciona entre cloro, flúor, metoxi, hidroxilo, R⁵ se selecciona entre S-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -S-CH₃, -O-CH₃ -, N(CH₃)₂, -OH y -Cl.

Otro aspecto de la invención incluye compuestos de acuerdo con la fórmula I donde R⁴ es un sustituyente 7-fluoro o hidrógeno y al menos uno de R¹, R² y R³ se selecciona entre cloro, flúor, metoxi, R⁵ se selecciona entre S-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -S-CH₃, -O-CH₃ -, -OH y -Cl. Un aspecto preferido de la invención incluye las subcombinaciones de todos los residuos como se describe en los ejemplos.

Un aspecto de la invención incluye compuestos de fórmula general I, donde el grupo fenilo está sustituido con 1-3 sustituyentes iguales o diferentes R¹, R² y R³. R¹ y R² significan en forma independiente entre sí un átomo de

105

hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo (C₁-C₁₀)-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₁₀)-alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₁₀)-alquiltio, un grupo (C₁-C₅)-perfluoroalquilo, un grupo ciano, un grupo nitro, o R¹ y R² juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos -O-(CH₂)_p-O-, -O-(CH₂)_p-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{p+2}-, -NH-(CH₂)_{p+1}-, -N(C₁-C₃-alquil)-(CH₂)_{p+1}-, y -NH-N=CH-, donde p = 1 o 2, y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales están unidos a átomos de carbono del anillo directamente adyacente, o R¹ y R² son NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷, significan en forma independiente entre sí hidrógeno, C₁-C₅-alquilo o (CO)-(C₁-C₅)-alquilo.

El tercer sustituyente R³ significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo (C₁-C₁₀)-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₁₀)-alcoxi, un grupo (C₁-C₁₀)-alquiltio, o un grupo (C₁-C₅)-perfluoroalquilo.

En otro aspecto cualquier otro grupo fenilo puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre C₁-C₃-alcoxi, hidroxilo, y halógeno, en particular metoxi, hidroxilo, flúor, cloro, o bromo.

En otro aspecto de la invención R⁵ en compuestos de las reivindicaciones 1-6 se selecciona entre -(C₁-C₁₀)-alquilo, que puede estar parcial o completamente halogenado, -(C₂-C₁₀)-alqueno, -(C₂-C₁₀)-alquino, (C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquil-(C₂-C₈)alqueno,

106

(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₈)alquinilo, heterociclíil-(C₁-C₈)alquilo, heterociclíil-(C₂-C₈)alquenilo, heterociclíil-(C₂-C₈)alquinilo -R⁸, R⁸-(C₁-C₈)alquilo, R⁸-(C₂-C₈)alquenilo, R⁸-(C₂-C₈)alquinilo, -S-(C₁-C₁₀)alquilo, -SO₂-(C₁-C₁₀)alquil-S-R⁸, -SO₂-R⁸, -CN, -Hal, -O-(C₁-C₁₀)alquilo, -NR⁶R⁷ (donde R⁶, R⁷ tienen el significado definido precedentemente), -O-R⁸ y -OH con la excepción de -CH(CH₃)₂, o -C(CH₃)=CH₂. En aún otro aspecto R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en -(C₁-C₁₀)-alquilo, que puede estar parcial o completamente halogenado, -(C₂-C₁₀)-alquenilo, -(C₂-C₁₀)-alquinilo, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₈)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₂-C₈)alquenilo, -S-(C₁-C₁₀)-alquilo, -SO₂-(C₁-C₁₀)-alquilo, -CN, -Hal, -O-(C₁-C₁₀)-alquilo, -NR⁶R⁷ (donde R⁶, R⁷ tienen el significado definido precedentemente), -OH con la excepción de -CH(CH₃)₂, o -C(CH₃)=CH₂., preferentemente R⁵ es -OH, Cl, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -S-CH₂-CH₂-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₂-CH₃, N(CH₃)₂, NHCH₃ con la excepción de -CH(CH₃)₂, o -C(CH₃)=CH₂, R⁵ con preferencia máxima es -OH, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃ o N(CH₃)₂.

En otro aspecto de la invención R⁵ en compuestos de las reivindicaciones 1-6 se selecciona entre (C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₇)cicloalquil-(C₂-C₈)alquenilo, (C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₈)alquinilo, heterociclíil-(C₁-C₈)alquilo, heterociclíil-(C₂-C₈)alquenilo, heterociclíil-(C₂-C₈)alquinilo -R⁸, R⁸-(C₁-C₈)alquilo, R⁸-(C₂-C₈)alquenilo, R⁸-(C₂-C₈)alquinilo, -S-(C₁-C₁₀)alquilo, -SO₂-(C₁-C₁₀)alquil-S-R⁸, -SO₂-R⁸, -CN, -Hal, -O-(C₁-C₁₀)alquilo, -NR⁶R⁷ (donde R⁶,

R^7 tienen el significado definido precedentemente), $-O-R^8$ y $-OH$.

En aún otro aspecto R^5 en compuestos de las reivindicaciones 1-6 se selecciona entre el grupo que consiste en $-(C_3-C_7)$ cicloalquil- (C_1-C_8) alquilo, $-(C_3-C_7)$ cicloalquil- (C_2-C_8) alquenilo, $-S-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-SO_2-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-CN$, $-Hal$, $-O-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-NR^6R^7$ (donde R^6 , R^7 tienen el significado definido precedentemente), $-OH$; preferentemente R^5 es $-OH$, Cl , $-S-CH_3$, $-S-CH_2-CH_3$, $-S-CH_2-CH_2-CH_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_2-CH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, R^5 con preferencia máxima es $-OH$, $-S-CH_3$, $-S-CH_2-CH_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$ o $N(CH_3)_2$.

Otro aspecto de la invención hace referencia a compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 donde R^5 se selecciona entre $-R^8$, $-S-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-SO_2-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-S-R^8$, $-SO_2-R^8$, $-CN$, $-Hal$, $-O-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-NR^6R^7$, donde R^6 , R^7 tienen el significado definido en la reivindicación 1, $-O-R^8$ o $-OH$.

Otro aspecto de la invención hace referencia a compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 donde R^5 se selecciona entre $-S-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-SO_2-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-CN$, $-Hal$, $-O-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-NR^6R^7$, donde R^6 , R^7 tienen el significado definido en la reivindicación 1, o $-OH$.

Otro aspecto de la invención hace referencia a compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 donde R^5 se selecciona entre $-S-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-O-(C_1-C_{10})$ -alquilo, $-NR^6R^7$, donde R^6 , R^7 tienen el significado definido en la rei-

V08

vindicación 1, o -OH.

Un aspecto de la invención incluye compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, donde R^5 no es $-(C_1-C_{10})$ -alquilo o $-(C_2-C_{10})$ -alquenilo.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, donde R^5 no es $-(C_1-C_{10})$ -alquilo o $-(C_2-C_{10})$ -alquenilo y al menos dos de $R^1/R^2/R^3$ es diferente de hidrógeno o $R^1/R^2/R^3$ son todos diferentes de hidrógeno y R^4 es halógeno. Además, la invención hace referencia al uso de los compuestos de fórmula general I para la producción de agentes farmacéuticos así como su uso para la producción de agentes farmacéuticos para tratar enfermedades inflamatorias.

Definiciones

A menos que se especifique de otro modo, el término "alquilo" se refiere a una cadena lineal o ramificada, sustituida o no sustituida. Por ejemplo, el término propilo comprende *n*-propilo e *iso*-propilo, el término butilo comprende *n*-butilo, *iso*-butilo y *tert*-butilo.

Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada y pueden estar representados por ejemplo por un grupo metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo o *n*-pentilo, o un grupo 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo o 3-metilbutilo. Se prefiere un grupo metilo o etilo. Pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 grupos hidroxilo, grupos ciano, halógeno, entre 1 y 3 grupos C_1-C_5 -alcoxilo, y/o entre 1 y 3 grupos

V09

COO(C₁-C₁₀-alquilo o bencilo). Se prefieren los grupos hidroxilo. El número total de sustituyentes depende del número de átomos de carbono de la cadena. Generalmente el número de sustituyentes no excede al número de átomos de carbono excepto para los halógenos que con un número máximo de sustituyentes lleva a por ejemplo grupos alquilo perfluorados.

Para un grupo C₁-C₃-alquilo parcial o completamente fluorado, se consideran los siguientes grupos parcial o completamente fluorados: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, y pentafluoroetilo. De los últimos, se prefiere al grupo trifluorometilo o al grupo pentafluoroetilo.

Los grupos C₁-C₅-alcóxilo en R¹, R², R³ y R⁵ pueden ser de cadena lineal o ramificada y estar representados por un grupo metóxilo, etóxilo, *n*-propóxilo, *iso*-propóxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *tert*-butoxilo o *n*-pentóxilo, 2,2-dimetilpropóxilo, 2-metilbutoxilo o 3-metilbutoxilo. Se prefiere un grupo metóxilo o etóxilo. Pueden estar opcionalmente sustituidos por grupos C₁-C₅-alquilo, grupos ciano o halógeno.

Los grupos C₁-C₅-alquiltio pueden ser de cadena lineal o ramificada y estar representados por un grupo metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *iso*-propiltio, *n*-butiltio, *iso*-butiltio, *tert*-butiltio o *n*-pentiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 2-metilbutiltio o 3-metilbutiltio. Se

110

prefiere un grupo metiltio o etiltio.

El término átomo de halógeno, halo o halógeno se refiere al átomo de flúor, cloro, bromo o iodo. Se prefiere flúor, cloro o bromo.

El grupo NR^6R^7 incluye, por ejemplo, NH_2 , N(H)CH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, N(H)(CO)CH_3 , $\text{N(CH}_3)(\text{CO)CH}_3$, $\text{N[(CO)CH}_3)_2$, $\text{N(H)CO}_2\text{CH}_3$, $\text{N(CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$, o $\text{N(CO}_2\text{CH}_3)_2$.

El término $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-alquenilo}$ es una cadena lineal o ramificada, sustituida o no sustituida, que incluye isómeros que tienen un doble enlace con configuración E ó Z tal como por ejemplo vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo (alilo), but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo, but-3-en-1-il. Si el residuo alquenilo se encuentra entre otras dos regiones, el término alquenilo significa alquenileno tal como por ejemplo vinileno, propen-1-ileno, propen-2-ileno (alileno), but-1-en-1-ileno, but-1-en-2-ileno, but-2-en-1-ileno, but-2-en-2-ileno, 2-metil-prop-2-en-1-ileno, 2-metil-prop-1-en-1-ileno, but-1-en-3-ilen, but-3-en-1-ileno.

El término $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-alquinilo}$ representa una cadena lineal o ramificada, por ejemplo $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2(\text{CH}_3)$ o, si el residuo alquinilo se encuentra entre otras dos regiones, el término alquinilo significa alquínileno tal como p.ej. $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$

$C-(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_3)-$.

El término C_3-C_7 -cicloalquilo significa un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo. Los posibles sustituyentes se pueden seleccionar entre hidroxilo, halógeno, (C_1-C_5) -alquilo, (C_1-C_5) -alcoxilo, NR^4R^5 , $COO(C_1-C_5)$ -alquilo, CHO o ciano.

El término C_3-C_7 -cicloalquil- (C_1-C_{10}) -alquilo significa p.ej. $-(CH_2)$ -cicloalquilo, $-(C_2H_4)$ -cicloalquilo, $-(C_3H_6)$ -cicloalquilo, $-(C_4H_8)$ -cicloalquilo, $-(C_5H_{10})$ -cicloalquilo por el cual el cicloalquilo representa p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

El término C_3-C_7 -cicloalquil- (C_2-C_9) -alquienilo significa por ejemplo $-(CH=CH)$ -cicloalquilo, $-[C(CH_3)=CH]$ -cicloalquilo, $-[CH=C(CH_3)]$ -cicloalquilo, $-(CH=CH-CH_2)$ -cicloalquilo, $-(CH_2-CH=CH)$ -cicloalquilo, $-(CH=CH-CH_2-CH_2)$ -cicloalquilo, $-(CH_2-CH=CH-CH_2)$ -cicloalquilo, $-(CH_2-CH_2-CH=CH)$ -cicloalquilo, $-(C(CH_3)=CH-CH_2)$ -cicloalquilo, $-(CH=C(CH_3)-CH_2)$ -cicloalquilo por el cual el término cicloalquilo se define como anteriormente.

El término heterociclilo significa por ejemplo piperidinil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, piperazinil-, tetrahidrofuranil-, tetrahidrotienil-, imidazolidinil- o pirrolidinil- por el cual el grupo heterociclilo puede estar unido a través de cualquier átomo del anillo posible. El grupo heterociclilo puede estar sustituido con C_1-C_5 -alquilo (opcionalmente sustituido), hidroxilo, C_1-C_5 -alcoxilo, NR^4R^5 -,

112

halógeno, ciano-, COOR^8 -, CHO -. Si es posible, estos sustituyentes también pueden estar unidos a uno de los nitrógenos libres si es que los hay. En la definición también se incluyen *N*-óxidos.

El término heterociclil-(C_1 - C_{10})-alquenilo significa un grupo alquileno tal como se define anteriormente que está conectado al grupo heterociclilo que también ya se definió anteriormente.

El término heterociclil-(C_2 - C_3)-alquenilo significa un grupo alquilenileno tal como se definió anteriormente que está conectado al grupo heterociclilo que también ya se definió anteriormente.

El término arilo en el sentido de la invención se refiere a anillos carbocíclicos aromáticos o parcialmente aromáticos que tienen entre 6 y 14 átomos de carbono, por ejemplo fenilo y el cual también puede quizás tener un segundo o tercer anillo condensado tal como p.ej. naftilo o antranilo. Otros ejemplos son fenilo, naftilo, tetralinilo, antranilo, benzoxacinona, dihidroindolona, indanilo, e indenilo.

Los grupos arilo pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes en cualquier posición llevando a una molécula estable, p.ej. entre 1 y 3 sustituyentes, tal como p.ej. un grupo hidroxilo, halógeno, C_1 - C_5 -alquilo, C_1 - C_5 -alcoxilo, ciano, CF_3 , nitro, $\text{COO}(\text{C}_1$ - C_5 -alquilo o bencilo) o un heteroarilo, preferentemente con entre 1 y 3 grupos C_1 - C_5 -alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o C_1 - C_5 -alcoxilo.

113

El grupo fenilo opcionalmente sustituido es un aspecto de la invención. Aún otro aspecto son los compuestos de fórmula I en donde R^8 no es fenilo.

El término heteroarilo significa un sistema anular aromático que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, para anillos de 5 miembros el número máximo de heteroátomos es tres en donde sólo se permiten dos átomos de oxígeno o azufre, con la condición de que estos dos no estén unidos directamente entre sí.

Los posibles anillos heteroarilo son por ejemplo tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazol, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, azaindolinilo, benzopiridilo, benzopiridazinilo, benzopirimidinilo, benzopirazinilo, benzotriazinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalidilo, tioftalidilo, indolonilo, dihidroindolonilo, isoindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzofuranilo o benzimidazolilo.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas tales como enantiómeros o diastereoisómeros dependiendo de su estructura y residuos tal como se define en la fórmula I. Por lo tanto, en un aspecto de la invención se abarcan todos estos enantiómeros, diastereoisómeros o mezclas de los mismos. El aislamiento de isómeros

enantiomérica o diasteroméricamente puros se puede realizar por métodos avanzados del arte, p. ej. usando columna cromatográfica con una fase sólida quirál.

Debe ser posible que los compuestos de la invención también existan en formas tautoméricas, estas también son un aspecto de presente invención.

En un aspecto de la invención se abarcan todos los compuestos que se definen en la fórmula I así como sus sales, solvatos y solvatos de sales, especialmente las sales, solvatos y sales de solvatos de los compuestos que se describen en los ejemplos son un aspecto de la invención con tal que los compuestos descritos no sean ya en sí mismos sales, solvatos o solvatos de las sales.

Las sales en el sentido de la presente invención no son sólo sales para uso fisiológico sino también sales que pueden ser objetables para uso farmacéutico pero las cuales son útiles por ejemplo durante el proceso de aislamiento o purificación.

El término sales aceptables para uso fisiológico incluye sales de adición de ácidos minerales, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluolsulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalinsulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido piválico, ácido maleico, ácido

115

succínico y ácido benzoico.

Además, el término sales aceptables para uso fisiológico incluye sales de bases comúnmente aceptables, por ejemplo sales de metales alcalinos (p.ej. sales de sodio y potasio), sales de alcalino térreos (p.ej. sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de NH_3 o aminas orgánicas con entre 1 y 16 átomos de carbono, p.ej. etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolino, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Los solvatos en el sentido de la invención son formas tales de compuestos de las combinaciones presentes que forman complejos por coordinación de moléculas de solvente en una fase líquida o sólida. Los hidratos son formas especiales de un solvato en donde las moléculas de agua se encuentran coordinadas.

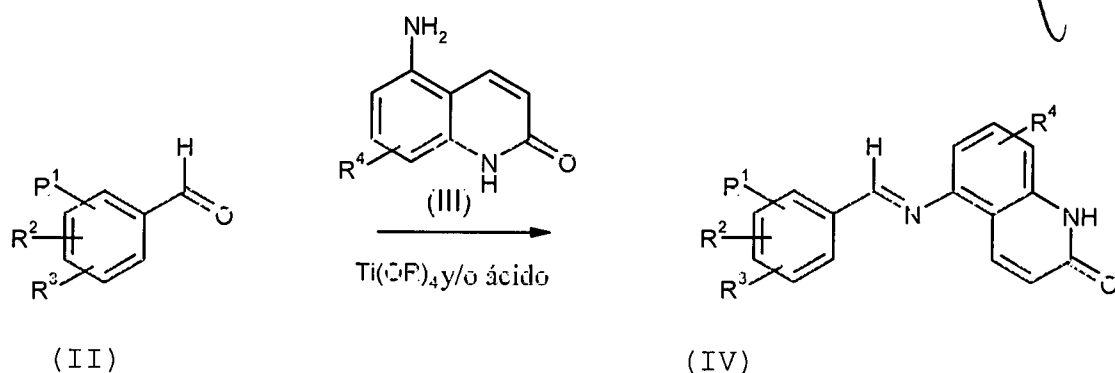
Las sales en el sentido de la presente invención no sólo son sales aceptables para uso fisiológico sino también que pueden ser objetables para uso farmacéutico pero las cuales son útiles por ejemplo durante el proceso de aislamiento o purificación.

Los compuestos se pueden producir por los dos procesos que se describen a continuación (a-b).

Proceso a)

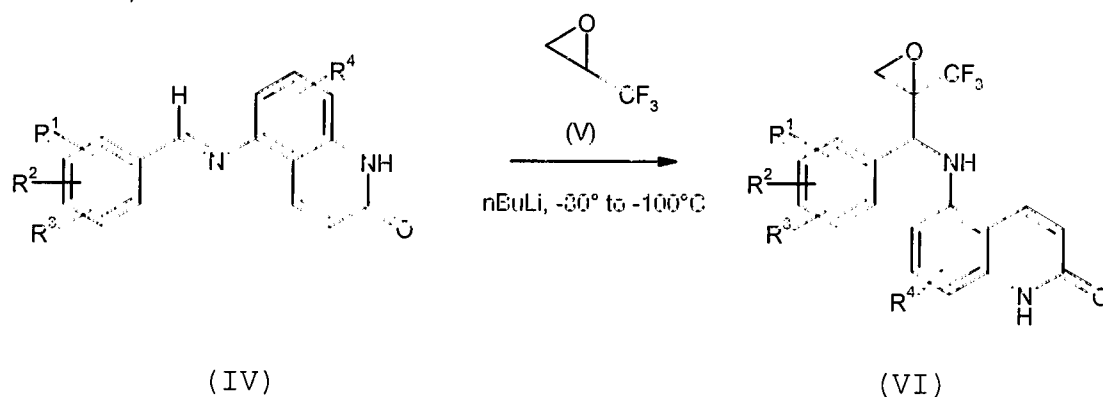
Paso a)

76

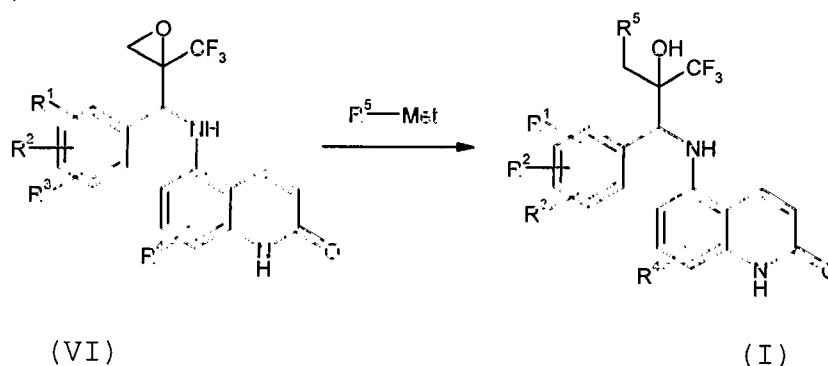


Los benzaldehídos de tipo (II) se pueden condensar con aminoquinolonas sustituidas de tipo (III) a iminas de tipo (IV) usando ácidos de Lewis, preferentemente alcoholatos de titanio $\text{Ti}(\text{OR})_4$ en donde R es $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, tal como p. ej. tetraetilortotitanato o tetra *tert*-butilortotitanato y/o condiciones ácidas, por ejemplo ácidos orgánicos tales como ácido acético como reactivos. Solventes adecuados son por ejemplo tolueno, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos.

Paso b)



Paso c)



Las iminas de tipo (IV) se tratan a bajas temperaturas de entre -80° y -100°C con el epóxido litiado (V) para obtener compuestos de tipo (VI). Solventes adecuados son, p.ej., tetrahidrofurano, hexano, dietiléter o mezclas de los mismos. Los epóxidos (VI) se pueden abrir mediante nucleófilos de tipo $\text{R}^5\text{-Met}$ para dar compuesto (I). Met significa metal e incluyen metales alcalinos p.ej. sodio o litio, metales alcalino térreos tal como p.ej. magnesio, cesio; aluminio, cobre, silicio o estaño (Sn) que se une al residuo nucleofílico R^5 de $\text{R}^5\text{-Met}$ dependiendo de su valencia y de acuerdo al conocimiento de una persona con experiencia en la materia. Los posibles reactivos nucleofílicos resultantes $\text{R}^5\text{-Met}$ son, p.ej., alquilocupratos, vinilocupratos, tioles, alilsilanos, vinilsilanos, vinilestananos, compuestos de Grignard en donde R^5 se define como en la reivindicación 1, que reaccionan en presencia de ácidos de Lewis como p.ej. BF_3 o AlMe_3 , AlCl_3 . Los solventes adecuados son, p.ej., dietiléter, dimetilformamida, tetrahidrofurano. Los epóxidos (VI) también se pueden abrir directamente mediante cianuros, aminas, alcoholatos, tioalcoholatos, halogenuros e incluso agua o $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ en presencia de bases o ácidos próticos fuertes.

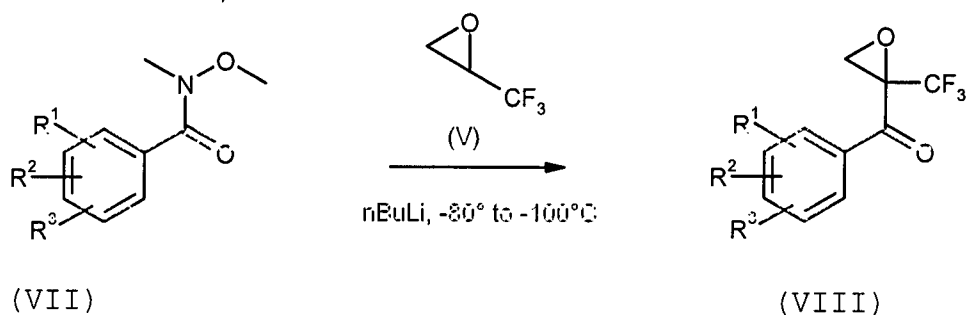
Las bases adecuadas en el sentido de la invención son, por ejemplo, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaOH .

Los ácidos próticos fuertes adecuados son, por ejemplo, HClO_4 , HCl o HBr .

Proceso b)

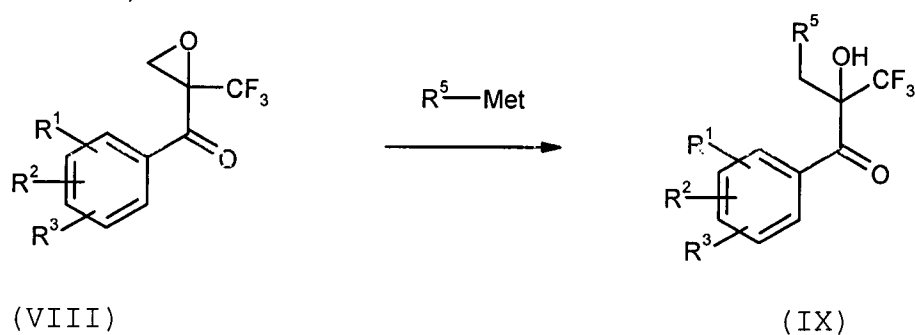
118

Paso a)



Se tratan las metoximetilamidas de tipo (VII) a bajas temperaturas de entre -80° y -100°C con el epóxido litiado (V) para obtener compuestos de tipo (VIII). Los compuestos de fórmula (VII) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo a Branca *et al.*, *Chimia* **49**, 10; 1995, 381-385.

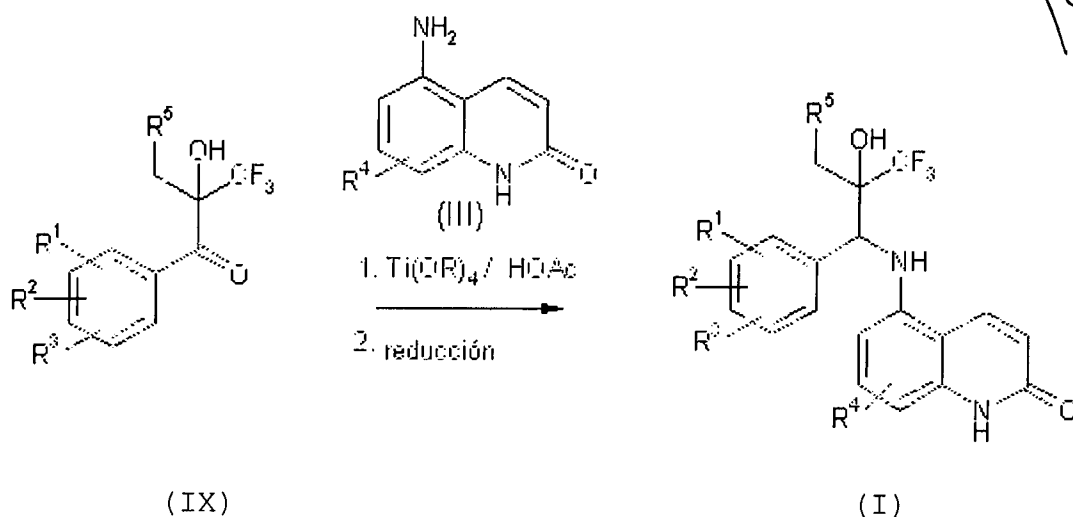
Paso b)



Los epóxidos (VIII) se pueden abrir mediante nucleófilos del tipo $\text{R}^5\text{-Met}$ para dar el compuesto (IX). Entre los nucleófilos posibles están los alquilocupratos, vinilcupratos, tioles, alilsilanos, vinilsilanos, vinilestanatos, compuestos de Grignard, en presencia de ácidos de Lewis tales como BF_3 o AlMe_3 , AlCl_3 , o directamente mediante cianuros, aminas, alcoholes, tioalcoholes, halogenuros y agua en presencia de bases o ácidos próticos fuertes.

Paso c)

119



Las cetonas de tipo (IX) se pueden condensar con aminoquinolonas sustituidas de tipo (III) para dar iminas y subsiguientemente o simultáneamente reducirse al aminoalcohol I mediante una aminación reductiva usando hidruros complejos como por ejemplo NaBH₄ o LiAlH₄ (Katritzky et al. *J.Org.Chem.* **1995**, 60, 7631-7640) o hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de paladio o platino o mediante la aplicación de una hidrogenación de transferencia organocatalítica asimétrica (List et al. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590-7593).

Este proceso que se describió previamente se puede llevar a cabo en forma enantioselectiva mediante el uso de epóxido enantiopuro de fórmula (V) para dar compuestos enantiopuros de fórmula (VI), (VIII), (IX) y (I). El último paso reductivo de b) se puede llevar a cabo de forma diastereoselectiva para dar el compuesto enantiopuro I cuando se usa el compuesto enantiopuro IX como material de partida.

Alternativamente, durante el proceso de producción de los compuestos de fórmula I se pueden llevar a cabo diferen-

tes etapas de purificación para obtener intermediarios enantioméricamente o diastereoisoméricamente puros, por ejemplo los intermediarios de fórmula VI, VIII, IX se pueden purificar en el paso en el que se los obtiene, o los compuestos de fórmula I se pueden purificar para obtener productos finales enantioméricamente o diastereoisoméricamente puros luego de completar la cascada de reacción. Los ejemplos de métodos para obtener compuestos enantiopuros (enantioméricamente puros) se describen más adelante. La separación de los isómeros ópticos se puede llevar a cabo mediante la separación de uno o más de los intermediarios y/o mediante la separación de los productos finales. Usualmente, la separación de los intermediarios y la separación de los productos finales son alternativas siempre y cuando no tenga lugar una racemización durante el proceso de producción.

Si los compuestos de acuerdo con la invención están presentes como mezclas racémicas, se pueden separar en formas puras, ópticamente activas de acuerdo con los métodos de separación de racematos que son familiares para el especialista en la técnica. Por ejemplo, las mezclas racémicas se pueden separar por cromatografía sobre un material transportador ópticamente activo, homogéneo (CHIRALPAK AD®) para obtener los isómeros puros. También es posible usar agentes auxiliares quirales como ácidos ópticamente puros. Para tal propósito, se esterifica el grupo hidroxilo libre para dar un compuesto racémico de fórmula general I con un ácido ópticamente activo y se separan los ésteres diaste-

121

roisoméricos que se obtienen mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía, y se saponifican los ésteres separados en cada caso para dar los isómeros ópticamente puros. Como ácido ópticamente activo se puede usar, por ejemplo, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico o ácido tartárico.

Por consiguiente, un aspecto de la invención es el proceso para obtener compuestos de fórmula I en forma diastereoisoméricamente pura, opcionalmente usando cromatografía con columnas que contienen material quiral o usando agentes auxiliares quirales.

Cada uno de los intermediarios de la síntesis de los compuestos de fórmula I es un aspecto de la presente invención así como también, en especial, su uso para la síntesis de los compuestos de fórmula I. Un aspecto específico de la invención son los intermediarios concretos tal como se los usa para la síntesis de los compuestos de los ejemplos, ya sea como racematos o en sus formas enantioméricamente (solo con un centro quiral) o diastereoisoméricamente (con dos centros quirales) puras.

Se examina la unión de las sustancias al receptor de glucocorticoides (GR) y otros receptores de hormonas esteroideas (receptor de mineralocorticoides (MR), receptor de progesterona (PR) y receptor de andrógenos (AR)) con la ayuda de receptores producidos de forma recombinante. En los estudios de unión, se utilizan preparaciones citosólicas de células Sf9, infectadas con baculovirus recombinan-

tes que codifican al GR. En comparación con la sustancia de referencia [^3H]-dexametasona, las sustancias muestran una afinidad de alta a muy alta hacia GR. $\text{IC}_{50}(\text{GR}) = 6,8 \text{ nM}$, $\text{IC}_{50}(\text{GR}) = 5,7 \text{ nM}$ y $\text{IC}_{50}(\text{GR}) = 3,1 \text{ nM}$ y $\text{IC}_{50}(\text{GR}) = 7,1 \text{ nM}$ según las medidas para los compuestos de los ejemplos 1, 4, 5 y 7, respectivamente.

La inhibición mediada por GR sobre la transcripción de citoquinas, moléculas de adhesión, enzimas y otros factores pro-inflamatorios se considera como mecanismo molecular esencial en la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides. Esta inhibición es producida por la interacción de un GR con otros factores de transcripción, por ejemplo, AP-1 y NF-kappa-B (por un estudio sobre este tema, véase Cato, A. C. B. y Wade, E., *BioEssays* **18**, 371-378, 1996).

Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención inhiben la secreción de la citoquina IL-8 en la línea de células monocíticas humanas THP-1, la cual es desencadenada por lipopolisacáridos (LPS). La concentración de las citoquinas se determinó en el sobrenadante utilizando conjuntos de elementos para ELISA disponibles comercialmente. Los compuestos de los ejemplos 4, 5, 7 y 8 mostraron una inhibición $\text{IC}_{50}(\text{IL8}) = 0,61 \text{ nmol}$, $\text{IC}_{50}(\text{IL8}) = 0,19 \text{ nmol}$, $\text{IC}_{50}(\text{IL8}) = 0,44 \text{ nmol}$ y $\text{IC}_{50}(\text{IL8}) = 3,1 \text{ nmol}$ con eficacias de 97%, 98%, 98% y 80% respectivamente en comparación con dexametasona como referencia.

La acción antiinflamatoria de los compuestos de fórmula general I fue evaluada en experimentos con animales me-

dian­te pruebas de inflamación inducida por aceite de cro­ton en ratas y ratones (*J. Exp. Med.* 1995, **182**, 99-108). Para tal fin, se aplicó aceite de cro­ton en solución etanóli­ca de forma tópi­ca sobre las orejas de los animales. Las sus­tan­cias de prueba tam­bién se aplicaron de forma tópi­ca o sistémi­ca al mismo tiempo, o dos horas antes del aceite de cro­ton. Después de entre 16 y 24 horas, se midió el peso de la oreja como un indica­ti­vo de edema inflamatorio, la actividad peroxida­sa como indica­ti­vo de invasión de granu­locitos y la actividad elastasa como indica­ti­vo de invasión de granu­locitos neutro­fílicos. En esta prueba, los compues­tos de fórmula general I inhiben los tres pa­rámetros de in­flamación men­ciona­dos previamente tanto luego de adminis­tración tópi­ca como luego de adminis­tración sistémi­ca.

Una de las acciones indeseadas más frecuentes de la terapia con glucocorticoides es la denominada "diabetes es­teroides" [véase, Hatz, H. J., *Glucocorticoide: Immunologis­che Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien* [Glu­cocorticoides: Bases Inmunológicas, Farmacología y Linea­mientos de Terapia], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. La razón de esto es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por inducción de las en­zimas responsables y por los aminoácidos libres producidos por la degradación de proteínas (acción catabólica de los glucocorticoides). Una enzima clave del metabolismo catabó­lico en el hígado es la tirosinamino transferasa (TAT). La actividad de esta enzima puede determinarse a partir de

homogenatos de hígado por fotometría y representa una buena medida de las acciones metabólicas indeseadas de los glucocorticoides. Para medir la inducción de TAT, se sacrifican los animales 8 horas después de administrar las sustancias de prueba, se extirpan los hígados y se mide la actividad TAT en el homogenato. En esta prueba, a las dosis en donde presentan acción antiinflamatoria, los compuestos de fórmula general I inducen poca o nada a la tirosinamino transferasa.

Debido a su acción antiinflamatoria y, además, anti-alérgica, inmunosupresora y antiproliferativa, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención se pueden usar como medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de las siguientes condiciones patológicas en mamíferos y seres humanos: en este caso, el término "ENFERMEDAD" representa las siguientes indicaciones:

(i) Enfermedades pulmonares que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier origen, principalmente asma bronquial
- Bronquitis de diferentes orígenes
- Síndrome de distrés respiratorio de los adultos (ARDS), síndrome de distrés respiratorio agudo
- Bronquiectasis
- Todas las formas de enfermedades restrictivas de pulmón, principalmente alveolitis alérgica
- Todas las formas de edema de pulmón, edema pulmo-

nar tóxico primario; por ejemplo, pneumonitis radiogénica

- Sarcoidosis y granulomatosis, en especial la enfermedad de Boeck

(ii) Enfermedades reumáticas/enfermedades autoinmunes/enfermedades de las articulaciones que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Todas las formas de enfermedades reumáticas, en especial artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, enfermedad de Behçet
- Artritis reactiva
- Enfermedades inflamatorias de los tejidos blandos de otros orígenes
- Síntomas artríticos en el caso de enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis)
- Artritis traumáticas
- Vitiligo
- Colagenosas de cualquier origen, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty
- Sarcoidosis y granulomatosis
- Reumatismo de tejidos blandos

(iii) Alergias o enfermedades pseudoalérgicas, que coinciden con procesos inflamatorios y/o proliferativos:

- Todas las formas de reacciones alérgicas, por

ejemplo, edema de Quincke, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a agentes farmacéuticos, derivados sanguíneos, medios de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto alérgica e irritativa, enfermedades vasculares alérgicas

- Vasculitis alérgica

(iv) Inflammaciones vasculares (vasculitides)

- Panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodosa
- Poliarteris nodosa
- Granulomatosis de Wegner
- Arteritis de células gigantes

(v) Enfermedades dermatológicas que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Dermatitis atópica (principalmente en niños)
- Todas las formas de eczema, tales como, por ejemplo, eczema atópico (principalmente en chicos)
- Erupciones dermatosas de cualquier origen
- Psoriasis y grupos de parapsoriasis
- Pitiriasis rubra pilaris
- Enfermedades eritematosas, desencadenadas por diferentes noxias, por ejemplo radiación, sustancias químicas, quemaduras, etc.
- Dermatosis ampollosa, tales como, p.ej., pemfigus vulgaris autoinmune, pemfigoide ampolloso
- Enfermedades del grupo liquenoide

- Pruritis (por ejemplo, de origen alérgico)
- Eccema seborreico
- Grupo de rosacea
- Eritema exudativo multiforme
- Balanitis
- Vulvitis
- Manifestación de enfermedades vasculares
- Caída del cabello inflamatoria, como por ejemplo alopecia areata
- Linfoma cutáneo

(vi) Enfermedades renales que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Síndrome nefrótico
- Todas las nefritis, por ejemplo, glomerulonefritis

(vii) Enfermedades hepáticas que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Descomposición aguda de células hepáticas
- Hepatitis aguda de diferentes orígenes, p.ej., viral, tóxica o inducida por agentes farmacéuticos
- Hepatitis crónica agresiva y/o intermitente crónica

(viii) Enfermedades gastrointestinales que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Enteritis regional (enfermedad de Crohn)
- Colitis ulcerosa

128

- Gastritis
- Esofagitis por reflujo
- Colitis ulcerosa de otros orígenes, por ejemplo, esprue nativo

(ix) Enfermedades proctológicas que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Eccema anal
- Fisuras
- Hemorroides
- Proctitis idiopática

(x) Enfermedades oftalmológicas que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Queratitis alérgica, uveítis, iritis
- Conjuntivitis
- Blefaritis
- Neuritis óptica
- Corioiditis
- Oftalmia simpática

(xi) Enfermedades del área oído-nariz-garganta, coincidentes con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Rinitis alérgica, fiebre del heno
- Otitis externa, por ejemplo, causada por dermatitis por contacto, infección, etc.
- Otitis media

(xii) Enfermedades neurológicas que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

129

- Edema cerebral, principalmente edema cerebral inducido por tumores
- Esclerosis múltiple
- Encefalomiелitis aguda
- Meningitis
- Diversas formas de convulsiones, p.ej. espasmo infantil de asentimiento
- Injuria aguda de cordón espinal
- Infarto

(xiii) Enfermedades de la sangre, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como, por ejemplo: linfomas de Hodgkins o Non-Hodgkins, trombocitemias, eritrocitosis

- Anemia hemolítica adquirida
- Trombocitopenia idiopática

(xiv) Enfermedades tumorales que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como, por ejemplo: carcinomas o sarcomas

- Leucemia linfática aguda
- Linfoma maligno
- Linfogranulomatosis
- Linfosarcoma
- Metástasis extensivas, principalmente en los tipos de cáncer de mama y próstata

(xv) Enfermedades del sistema endócrino que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como, por ejemplo:

130

- Orbitopatía endocrina
- Crisis tirotóxica
- Tiroiditis de Quervain
- tiroiditis de Hashimoto
- Enfermedad de Basedow
- Tiroiditis granulomatosa
- Bocio linfadenoso

(xvi) Transplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto-versus-huésped

(xvii) Condiciones de choque severo, por ejemplo, choque anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

(xviii) Terapia de sustitución en:

- Insuficiencia suprarrenal primaria innata, por ejemplo síndrome adrenogenital congénito
- Insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, tumores meta-infecciosos, metástasis, etc.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria innata, por ejemplo hipopituitarismo congénito
- Insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo tumores meta-infecciosos, etc.

(xix) Emesis, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- por ejemplo, en combinación con un antagonista de 5-HT₃ en vómitos inducidos por un agente citostá-

131

tico.

(xx) Dolores de origen inflamatorio, p.ej., lumbago

(xxi) Otras etapas diferentes de enfermedades que incluyen diabetes de tipo I (diabetes insulino dependiente), osteoartritis, síndrome de Guillain-Barré, restenosis luego de angioplastia transluminal percutánea, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, arteriosclerosis, injuria por reperfusión, falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, injuria térmica, injuria múltiple de órganos secundaria a un trauma, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoféresis, y transfusión granulocítica.

Más aún, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención se pueden usar para el tratamiento y la profilaxis de otras condiciones patológicas que no se mencionaron previamente, para las cuales actualmente se emplean glucocorticoides sintéticos (véase, para este tema, Hatz, H.J., *Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Todas las indicaciones mencionadas previamente, (i) a (xx), se describen con mayor detalle en Hatz, H. J., *Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Todas las enfermedades que se mencionaron anteriormente tienen en común que se cree que las mismas están causa-

(32)

das por procesos inflamatorios, alérgicos, inmunosupresivos o antiproliferativos. Por consiguiente, la invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas, inmunosupresoras o antiproliferativas y con el uso de los compuestos de fórmula I, o una sal de los mismos aceptables para su uso farmacéutico, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las mismas. Un aspecto especial es el tratamiento de las enfermedades inflamatorias.

Se sabe que el receptor de glucocorticoides está involucrado en el proceso de inflamación, por consiguiente otro aspecto de la invención es un método para tratar un estado de enfermedad mediada por receptor de glucocorticoides en un mamífero, el cual comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo aceptable para su uso farmacéutico, y el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo aceptable para su uso farmacéutico, según se reivindica en las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un estado de enfermedad mediada por el receptor de glucocorticoides.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), o una sal de los mismos aceptable para su uso farmacéutico, según se reivindica en las reivindicaciones 1 a 6 para usar en terapia.

En las acciones terapéuticas en las condiciones pato-

133

lógicas mencionadas anteriormente, las dosis adecuadas varían y dependen, por ejemplo, de la fuerza activa del compuesto de la fórmula general I, del huésped, del tipo de administración y del tipo y severidad de las condiciones a tratar, así como del uso como un agente profiláctico o terapéutico.

Además, la invención provee:

- (i) El uso de uno de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, o una mezcla de los mismos, para la producción de un medicamento para tratar una ENFERMEDAD;
- (ii) Un proceso para el tratamiento de una ENFERMEDAD, donde el mencionado proceso comprende la administración de una cantidad del compuesto de acuerdo con la invención, en donde dicha cantidad suprime la enfermedad y en donde la cantidad de compuesto es administrada a un paciente que necesita dicha medicación;
- (iii) Una composición farmacéutica para el tratamiento de una ENFERMEDAD, donde el mencionado tratamiento comprende uno de los compuestos de acuerdo con la invención, o una mezcla de los mismos, y al menos un adyuvante y/o vehículo farmacéutico.

En general, se pueden esperar resultados satisfactorios en animales cuando las dosis diarias comprenden un rango entre 1 µg y 100.000 µg del compuesto de acuerdo con la invención por kg de peso corporal. En el caso de mamíferos más grandes, p.ej. humanos, la dosis diaria recomendada

se encuentra en el rango entre 1 μg y 100.000 μg por kg de peso corporal. Se prefiere una dosis entre 10 y 30.000 μg por kg de peso corporal y más preferida aún, es una dosis entre 10 y 10.000 μg por kg de peso corporal. Por ejemplo, esta dosis se puede administrar convenientemente en varias tomas diarias. Para el tratamiento de shock agudo (p.ej., shock anafiláctico), se pueden administrar dosis individuales que son significativamente superiores a las dosis mencionadas anteriormente.

La formulación de las preparaciones farmacéuticas basadas en los nuevos compuestos se realiza de una manera conocida en la técnica, procesando el ingrediente activo junto con los vehículos que se utilizan comúnmente en productos farmacéuticos, tales como rellenos, sustancias que afectan la descomposición, agentes aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes, diluyentes, saborizantes, agentes colorantes, etc., y convirtiéndolo en la forma de administración deseada. En este caso, se hace referencia a *Remington's Pharmaceutical Science*, 15ª Edición, Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Para la administración oral, son especialmente adecuadas las tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

Para la administración parenteral, se pueden emplear inyecciones y preparaciones de infusión.

Para una inyección intra-articular, se pueden emplear

135

suspensiones cristalinas preparadas para tal fin.

Para la inyección intramuscular, se pueden usar soluciones o suspensiones inyectables acuosas y oleosas y las correspondientes preparaciones depot.

Para la administración rectal, los nuevos compuestos se pueden usar en la forma de supositorios, cápsulas, soluciones (por ejemplo, en la forma de enemas) y ungüentos, para un tratamiento tanto sistémico como local.

Para una administración pulmonar de los nuevos compuestos, los mismos pueden emplearse en la forma de aerosoles e inhalantes.

Para una aplicación local en los ojos, canales auditivos externos, oído medio, cavidades nasales y senos paranasales, los nuevos compuestos se pueden usar como gotas, ungüentos y tinturas en las correspondientes preparaciones farmacéuticas.

Para una aplicación tópica, se pueden usar formulaciones en geles, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, polvos, leche y tinturas. La dosificación de los compuestos de la fórmula general I debería comprender entre 0,01% y 20% en estas preparaciones para lograr una acción farmacológica suficiente.

La invención también comprende los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención como ingredientes activos terapéuticos.

Además, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención forman parte de la invención como

ingredientes activos terapéuticos junto con adyuvantes y vehículos compatibles y aceptables para uso farmacéutico.

La invención también comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los compuestos farmacéuticamente activos de acuerdo con la invención, o mezclas de los mismos o una sal compatible para uso farmacéutico de los mismos y una sal farmacéuticamente compatible, o adyuvantes y vehículos farmacéuticamente compatibles.

Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención también se pueden formular y/o administrar opcionalmente en combinación con otros ingredientes activos.

Por ello la invención también se relaciona con terapias combinadas o composiciones combinadas, en donde un compuesto de la fórmula general (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula general (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, es administrado ya sea simultáneamente (opcionalmente en la misma composición) o sucesivamente junto con uno o más agentes farmacéuticos para el tratamiento de una de las condiciones patológicas mencionadas anteriormente. Por ejemplo, para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma o rinitis alérgica, se puede combinar un compuesto de la fórmula general (I) de esta invención con uno o más agentes farmacéuticos para el tratamiento de dicha condición. Cuando dicha combinación se admi-

137

nistra por inhalación, el agente farmacéutico que será combinado se puede seleccionar de la siguiente lista:

- Un inhibidor de PDE4, incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- Un agonista selectivo del adrenoceptor β_2 - tal como, por ejemplo, metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orcipresnalina, bitolterol mesilato, pirbuterol o indacaterol;
- Un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo, un antagonista M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- Un modulador de la función del receptor de quimioquina (tal como, p.ej., un antagonista del receptor CCR1); o
- Un inhibidor de la función de la quinasa p38.

Como otro sujeto de esta invención, dicha combinación con un compuesto de fórmula general (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, se usa para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica y se puede administrar por inhalación o por vía oral en combinación con xantina (tal como, p.ej., aminofilina o tiofilina), que también se puede administrar por inhalación o por vía oral.

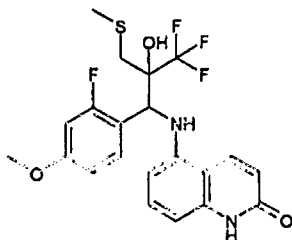
Parte experimental:

Los diversos aspectos de la invención que se describen en esta solicitud se ilustran con los siguientes ejemplos

136

que no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Ejemplo 1



5-([1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1H-quinolin-2-ona

5-([(2-Fluoro-4-metoxifenil) (2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino)-1H-quinolin-2-ona

A 600 mg (3,9 mmol) de 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 624 mg (3,9 mmol) de 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído en 12 ml de tolueno se agregan 18 µl de ácido acético y 2 g de tamices moleculares. La mezcla se calienta a lo largo de 25 horas bajo reflujo y se filtra a través de un lecho de celite después de enfriar. El solvente se evapora y el residuo se incluye dos veces en una mezcla azeotrópica con pequeñas porciones de tolueno para dar 5-([1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-metiliden]amino)-1H-quinolin-2-ona en forma cuantitativa. Se enfrían 0,81 ml (11,6 mmol) de 1,1,1-trifluoroisopropilpropano en 12 ml de THF y 3,5 ml de hexano a -100°C y se agregan 3,75 ml de una solución de n-butililitio 2,5 M (9,4 mmol) en hexano a lo largo de 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -95°C. Después de 10 minutos de la adición completa se agregan 1,11 g (12 mmol) de 5-([1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-metiliden]amino)-1H-quinolin-2-ona en 10 ml de THF a lo largo de 15 minutos

[34]

manteniendo la temperatura por debajo de -95°C . Luego de tres horas a -100°C se agregan 3,75 ml de dietiléter y la mezcla de reacción se calienta a -10°C a lo largo de una hora. La reacción se neutraliza por adición de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y luego se evapora. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 a 80%) da 410 mg de

5-([(2-Fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino)-1*H*-quinolin-2-ona.

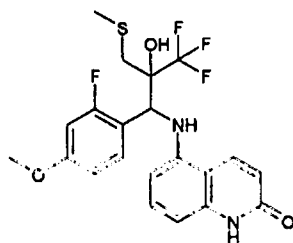
^1H -RMN (CDCl_3); δ = 2,59 (dq, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,93 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,67 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,96 (d, 1H).

A 50 mg (0,12 mmol) de 5-([(2-Fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino)-1*H*-quinolin-2-ona y 80 mg de Cs_2CO_3 en 0,5 ml de DMF se agregan 0,18 ml de una solución 1M de metilmercaptano en DMF. La mezcla se agita vigorosamente durante 4 horas y se agrega agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía en capa delgada de gel de sílice (acetona en hexano 50%) da 27 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3); δ = 2,09 (s, 3H), 2,87 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,24 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,22 (d,

1H), 6,68 (m, 4H), 7,23 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,97 (d, 1H).

Ejemplo 2

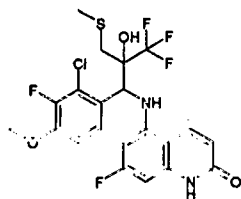


5-([2-([Etilsulfanil]metil)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-1H-quinolin-2-ona

A 50 mg (0,12 mmol) de 5-([2-Fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino)-1H-quinolin-2-ona y 80 mg de Cs_2CO_3 en 0,5 ml de DMF se agregan 14 μl (0,18 mmol) de etilmercaptano en DMF. La mezcla se agita vigorosamente durante 4 horas y se agrega agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía en capa delgada de gel de sílice (acetona en hexano 50%) da 20 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3); δ = 1,18 (t, 3H), 2,45 (dq, 2H), 2,85 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,19 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,68 (m, 4H), 7,23 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,98 (d, 1H).

Ejemplo 3



ful

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1H-quinolin-2-ona

2-Cloro-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído

Se enfría 1g (6,2 mmol) de 3-Cloro-2-fluoroanisol en 20 ml de THF a -70°C y se agregan 2,7 ml de una solución de n-butililitio en hexano 2,5 M. Después de una hora a -70° se agregan 3,93 ml de DMF en 7 ml de THF a -70°C y la mezcla se agita durante otra hora a -70°C . Se agregan 15 ml de HCl acuoso 1 M y la reacción se calienta a temperatura ambiente a lo largo de 18 horas. La mezcla de reacción se particiona entre dietiléter y agua. La fase acuosa se extrae con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar 0,25 g de 2-cloro-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3); δ = 3,98 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 10,30 (s, 1H).

5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

A una solución de 2-bromo-3-fluoroanilina (6,5 g, 34,17 mmol) y piridina (2,7 g, 34,17 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 , se agrega cloruro de cinamoilo (5,95 g, 35,88 mol) en 10 ml de CH_2Cl_2 por goteo y la mezcla se somete a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se lava con HCl diluido, solución saturada de Na_2CO_3 , agua, y se seca (Na_2SO_4). El solvente se elimina al vacío para dar 10,5 g de N-(2-bromo-3-fluorofenil)-3-

142

fenilacrilamida. A una solución de N-(2-bromo-3-fluorofenil)-3-fenilacrilamida (10,5 g, 32,8 mmol) en 70 ml de clorobenceno a 130 °C se agrega AlCl_3 (21,9 g, 0,164 mol) en porciones, la mezcla se agita a esta temperatura durante 2 h y se vuelca en hielo-agua. El precipitado se separa por filtración y se seca. Rendimiento 6,05 g (76 %). Se someten 6 g (24,8 mmol) de 8-bromo-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona a reflujo en 30 mL de POCl_3 durante 2 h, luego se vuelca sobre hielo, se extrae con benceno. El extracto en benceno se seca (Na_2SO_4) para dar 6,1 g de 8-bromo-2-cloro-7-fluoroquinolina después de la eliminación del solvente. A una mezcla de 10 ml de 10%-oleo y 1,4 g (22,2 mmol) de HNO_3 fumante se agrega 8-bromo-2-cloro-7-fluoroquinolina (4,8 g 18,5 mmol) en porciones. La mezcla se calienta a 100 °C durante 2 h. Se agrega más HNO_3 (0,17 g) y se agita durante otra 1 h. La mezcla de reacción se vuelca en hielo-agua, se extrae con EtOAc, se filtra a través de gel de sílice, y se cristaliza desde heptano-tolueno para dar 2,3 g (50 %) de 8-bromo-2-cloro-7-fluoro-5-nitroquinolina. Se calientan 2,3 g (7,54 mmol) de 8-bromo-2-cloro-7-fluoro-5-nitroquinolina a 100 °C durante 5 h en una solución que contenía 16 ml de CH_3COOH , 3,2 ml de H_2O y 5 ml de HCl conc. La mezcla se vuelca en agua, el precipitado formado se separa por filtración, se agita en EtOAc y se filtra para dar 1,71 g de 8-bromo-7-fluoro-5-nitro-1H-quinolin-2-ona. A una suspensión de 1,7 g (5,92 mmol) de 8-bromo-7-fluoro-5-nitro-1H-quinolin-2-ona y 2,3 g (35,5 mmol) de HCOONH_4 en 10 ml de

143

etanol se agregan 0,1 g de Pd-C 10 %, y se agita durante 2h a 60 °C. Un sólido desaparece y luego se forma nuevamente. El precipitado se separa por filtración, se disuelve en 3 ml de DMSO y se filtra a través de gel de sílice. Se agregan 15 ml de agua al eluato, el precipitado se separa por filtración y se seca para dar 0,5 g (47 %) de 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona. ^1H -RMN (DMSO- d_6); δ = 6,14 (dd, 1H), 6,20 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,27 (ancho, 2H), 8,06 (d, 1H), 11,50 (ancho, 1H).

5-[[(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil) (2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

A 1,6 g (9 mmol) de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 1,69 g (9 mmol) de 2-cloro-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído en 27 ml de tolueno y 8 ml de 1,4-dioxano se agregan 1,96 ml de ácido acético y 7 ml de ortotitanato de tetrabutilo. La mezcla se calienta a lo largo de 20 horas hasta 110°C, se enfría hasta temperatura ambiente y se vuelca sobre solución acuosa de fluoruro de amonio. Se agrega acetato de etilo y la mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora. Se separan las fases y la adición de acetato de etilo se repite dos veces mientras se agita bajo reflujo y se separan las fases en caliente. Las fases orgánicas combinadas se concentran y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo, luego metanol en diclorometano 15% a 20%) para dar 2,17 g de 5-[[1-(2cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)metiliden]-amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona. Se lavan 465 mg de NaH (55% en aceite mine-

144

ral, 9,7 mmol) con THF seco y se suspende junto con 2,6 g (7,5 mmol) de 5-([1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)metiliden]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona en 90 ml de THF. Se agrega cloruro de *t*-butildimetilsililo como sólido y la mezcla se agita durante 3,5 horas mientras se vuelve una solución transparente. En paralelo se enfrían 0,96 ml de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano en 24 ml de THF y 7 ml de hexano a -100°C y se agregan 4,5 ml de una solución de *n*-butillitio en hexano 2,5 M a lo largo de 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -95°C. Después de 10 minutos de la adición completa la solución de 1-(*t*-butildimetilsilil)-5-([1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)metiliden]amino)-7-fluoroquinolin-2-ona en THF preparada previamente se agrega a lo largo de 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -95°C. Después de 3 horas a -100°C se agregan 7,5 ml de dietiléter y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente a lo largo de una hora. La reacción se neutraliza por adición de solución saturada de cloruro de amonio. Después de agitar durante 30 minutos las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y luego se evapora. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 50 a 100%) da 2,14g de 5-([(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometiloxiranil)metil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona que se utiliza en algunos de los ejemplos siguientes para abrir el anillo oxirano con

¹H-RMN (DMSO-d₆); δ = 2,62 (m, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,49 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 11,63 (s, 1H).

^1H -RMN (CDCl_3); δ = 1,91 (s, 3H), 2,68 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,21 (d, 1H), 5,80 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H).

COc1cc2c(cc1F)nc(=O)c2N[C@@H](C(F)(F)F)C(O)CS

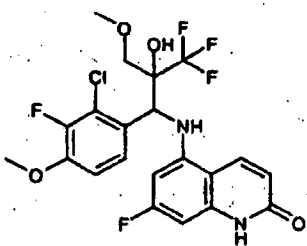
A 66 mg (0,14 mmol) de 5-{[(2-cloro-3-fluoro-4-

ceb

metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranyl)metil]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona obtenida en el Ejemplo 3 y 93 mg (0,29 mmol) de Cs₂CO₃ en 0,6 ml de DMF se agregan 16 µl (0,22 mmol) de etilmercaptano en DMF. La mezcla se agita vigorosamente durante 20 horas y se agrega agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía en capa delgada de gel de sílice (acetato de etilo) da 14 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃); δ = 1,07 (t, 3H), 2,27 (dq, 2H), 2,69 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,20 (d, 1H), 5,79 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H).

Ejemplo 5



5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

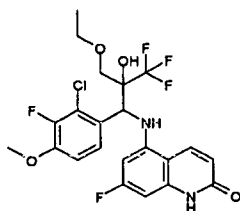
Se agitan 2,14 g (4,64 mmol) de 5-[[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranyl)metil]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona obtenida en el Ejemplo 3 con 2,57 g (7,9 mmol) de carbonato de cesio en 37 ml de metanol. Después de 3 días se agrega agua y la fase acuosa se extrae

147

con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía flash sobre gel de sílice (metanol en diclorometano 0 a 5 %) da 0,98 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD); δ = 3,07 (d, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 6,02 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H).

Ejemplo 6



5-([1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

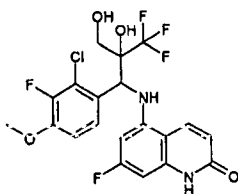
Se agitan 70 mg (0,15 mmol) de 5-([1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona obtenida en el Ejemplo 3 con 84 mg (0,26 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 ml de etanol. Después de 40 horas se agrega agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía preparativa en capa delgada de gel de sílice (acetato de etilo) da 22 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3); δ = 1,15 (t, 3H), 3,39 (dq, 1H), 3,42

748

(d, 1H), 3,51 (dq, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,26 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo 7

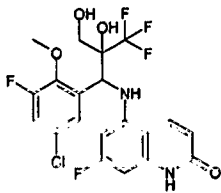


5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

Se agitan 250 mg (0,54 mmol) de 5-([1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranyl)metil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona con 353 mg (1,1 mmol) de carbonato de cesio en 3 ml de DMF, 1,9 ml de agua y 0,5 ml de DMSO. Se agrega agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía flash sobre gel de sílice (metanol en diclorometano 0 a 5 %) da 0,98 g del compuesto del título.

^1H -RMN (CD_3OD); δ = 3,60 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,96 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H).

Ejemplo 8



149

5-([1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-Cloro-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído

A 5 g (34 mmol) de 4-Cloro-2-fluorofenol y 416 mg (3,41 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 18 ml de THF se agregan 3,7 ml (37,5 mmol) de isocianato de isopropilo y la mezcla se calienta durante 20 horas a 60°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agrega HCl 2 M y la fase acuosa se extrae con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar 7,2 g de 4-cloro-2-fluorofeniléster de ácido isopropilcarbámico como producto crudo. A 7,2 g (31 mmol) de 4-cloro-2-fluorofeniléster de ácido isopropilcarbámico y 5,1 ml de tetrametilendiamina en 300 ml de dietiléter se agregan 5,9 ml (32,5 mmol) de (trimetilsilil)(trifluorometan)sulfonato a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla se enfría hasta -70°C, se agregan 10,2 ml de tetrametilendiamina y 27 ml de una solución de n-BuLi 2,5 M sucesivamente. Después de una hora a -70° se agregan 24 ml de DMF a -70°C y la mezcla se agita durante otra hora a -70°C. Se agregan 130 ml de etanol y 36 ml de solución acuosa de NaOH 2 M y la reacción se calienta a temperatura ambiente a lo largo de 18 horas. La mezcla de reacción se acidifica por adición de 100 ml de HCl acuoso 2 M y se particiona entre dietiléter y agua. La fase acuosa se extrae con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se

150

lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1,1 g de 5-cloro-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído. Se agitan 1,1 g (6,1 mmol) de 5-cloro-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1,56 g (11,3 mmol) de carbonato de potasio vigorosamente en 11 ml de DMF mientras se agregan 0,7 ml de yoduro de metilo. Se continúa la agitación durante 18 horas y se agrega agua. La fase acuosa se extrae con diétiléter, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 a 10%) para dar 570 mg de 5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3); δ = 4,10 (d, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 10,35 (s, 1H).

5-[(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)(2-trifluorometiloxiranil)metil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

A 0,54 g (3 mmol) de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 0,57 g (3 mmol) de 5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído en 9 ml de tolueno y 2,6 ml de 1,4-dioxano se agregan 0,65 ml de ácido acético y 2,4 ml de ortotitanato de tetrabutilo. La mezcla se calienta a lo largo de 17 horas a 110°C , se enfría hasta temperatura ambiente y se vuelca sobre solución acuosa de fluoruro de amonio. Se agrega acetato de etilo y la mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora. Se separan las fases y la adición de acetato de etilo se repite dos veces mientras se agita bajo reflujo y se separan las fases en caliente. Las fases orgánicas combinadas

151

se concentran y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo, luego metanol en diclorometano 10% a 20%) para dar 0,63 g de 5-([1-(5cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)metiliden]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona. Se lavan 57 mg de NaH (55% en aceite mineral, 1,4 mmol) con THF seco y se suspende junto con 0,63 g (1,8 mmol) de 5-([1-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)metiliden]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona en 22 ml de THF. Se agrega cloruro de *t*-butildimetilsililo como sólido y la mezcla se agita durante 2,5 horas mientras se vuelve una solución transparente. En paralelo se enfrían 0,24 ml de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano en 6 ml de THF y 2 ml de hexano a -100°C y se agregan 1,1 ml de una solución de *n*-butyllitio en hexano 2,5 M a lo largo de 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -95°C. Después de 10 minutos de la adición completa la solución de 1-(*t*-butildimetilsilil)-5-([1-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)metiliden]amino)-7-fluoroquinolin-2-ona preparada previamente en THF se agrega a lo largo de 20 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -95°C. Después de 3,5 horas a -100°C se agregan 2 ml de dietiléter y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente a lo largo de una hora. La reacción se neutraliza por adición de solución saturada de cloruro de amonio. Después de agitar durante 30 minutos las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y luego se evapo-

152

ra. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 a 100%) da 152 mg de 5-[[[(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)(2-trifluorometiloxiranil)metil]-amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

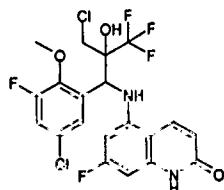
^1H -RMN (CDCl_3); δ = 2,48 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 4,11 (s, 3H), 5,13 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,88 (d, 1H) y 87 mg de 5-[[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

Se agitan 50 mg (0,11 mmol) de 5-[[[(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona con 67 μl de ácido perclórico (70%) en 0,55 ml de DMF durante 24 horas a 40°C. Se agregan 67 μl más de ácido perclórico (70%) y la mezcla se agita durante otras 48 horas a 40°C. Se agrega solución acuosa saturada de NH_4Cl y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía en capa delgada de gel de sílice (acetato de etilo) da 39 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (CD_3OD); δ = 3,49 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,14 (d, 3H), 5,48 (s, 1H), 6,12 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,10 (d, 1H).

Ejemplo 9

153

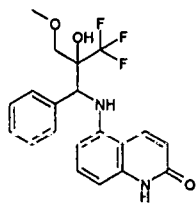


5-([1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-
3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-
quinolin-2-ona

Puede aislarse como producto de la síntesis de epóxido del ejemplo 8 después del tratamiento posterior con cloruro de amonio acuoso.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6); δ = 3,88 (d, 1H), 4,00 (d, 3H), 4,19 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,37 (d, 2H), 6,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

Ejemplo 10



5-([3,3,3-trifluoro-2-hidroximetil-2-
(metoximetil)-1-fenilpropil]amino)-1H-quinolin-1-ona

3,3,3-trifluoro-2-hidroximetil-2-metoximetilpropan-1-ona

Se enfrían 2,3 ml (26 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano en 30 ml de THF y 8 ml de hexano a -100°C y se agregan 6,3 ml de una solución de n-butililitio 2,5 M (16 mmol) en hexano a lo largo de 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -95°C . Después de 10 minutos de la adición completa se agregan 2,0 g (12 mmol) de N-metoxi-N-metilbenzamida en 38 ml de THF a lo largo de 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -95°C . Después de 5 horas a -100°C se agregan 12 ml de dietiléter y la mezcla

(54)

de reacción se calienta a temperatura ambiente a lo largo de 14 horas. La reacción se neutraliza por adición de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y luego se evapora para dar 2,59 g de Fenil-[2-(trifluorometil)oxiranil]metanona. ^1H -RMN (CDCl_3); δ = 3,07 (dq, 1H), 3,38 (d, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,65 (tt, 1H), 8,07 (d, 2H).

Se agitan 2,59 g (12 mmol) de Fenil-[2-(trifluorometil)oxiranil]metanona con 8,8 g (27 mmol) de carbonato de cesio en 94 ml de metanol. La reacción se neutraliza por adición de agua después de 3 días. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y luego se evapora para dar 2,87 g de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metoximetilpropan-1-ona. ^1H -RMN (CDCl_3); δ = 3,42 (s, 3H), 3,89 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,60 (t, 1H), 8,01 (d, 2H).

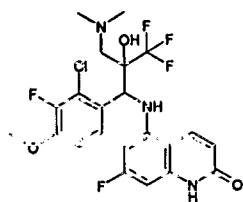
A 194 mg (1,2 mmol) de 5-amino-1*H*-quinolin-2-ona y 300 mg (1,2 mmol) de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metoximetilpropan-1-ona en 4 ml de tolueno y 1 ml de 1,4-dioxano se agregan 0,26 ml de ácido acético y 1 ml de ortotitanato de tetrabutilo. La mezcla se calienta a lo largo de 20 horas hasta 110°C, se enfría hasta temperatura ambiente y se vuelca sobre solución acuosa de fluoruro de amonio. Se agrega acetato de etilo y la mezcla se agita vigorosamente

(55)

durante 30 minutos. Se separan las fases y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentran para dar en forma cuantitativa 5-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metoximetil-1-fenilpropiliden)amino]-1*H*-quinolin-2-ona. Se enfrían 396 mg (1 mmol) de imina en 22 ml de metanol hasta 5°C y se agregan 700 mg de borohidruro de sodio en varias porciones a lo largo de 24 horas. La reacción se neutraliza por adición de solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con agua y acetato de etilo. Las fases se separan, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 a 80%) da 53 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (CD_3OD); δ = 3,45 (s, 3H), 3,47 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,58 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 8,05 (d, 1H).

Ejemplo 11



5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(diaminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

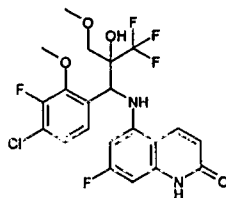
Se agitan 150 mg (0,33 mmol) de 5-[[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-

156

fluoro-1*H*-quinolin-2-ona obtenida en el Ejemplo 3 con 69 mg de perclorato de litio y tamices moleculares en 3,25 ml (6,5 mmol) de una solución en THF de dimetilamina 2 M en un recipiente de presión a 60°C. Después de 20 horas la mezcla de reacción se filtra y los sólidos se lavan con acetato de etilo. Después de la eliminación del solvente la cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 a 100%) da 129 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃); δ = 1,68 (ancho, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,36 (ancho, 3H), 2,77 (ancho, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,09 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

Ejemplo 12



5-([1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metanona.

Se enfría 1g (6,2 mmol) de 3-Cloro-2-fluoroanisol en 10 ml de THF a -70°C y se agregan 2,7 ml de una solución de *n*-butillitio en hexano 2,5 M. Después de 1,5 horas a -70° se agrega 1 g (6,9 mmol) de *N,N'*-dimetoxi-*N,N'*-dimetilurea en 6 ml de THF a -70°C y la mezcla se agita durante otra hora a -70°C. Se agregan 7,5 ml de HCl acuoso 2 M y la reacción se

57

calienta a temperatura ambiente a lo largo de 18 horas. La mezcla de reacción se particiona entre dietiléter y agua. La fase acuosa se extrae con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 a 30%) para dar 0,59 g de 4-cloro-3-fluoro-2,N-dimetoxi-N-metilbenzamida. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3); δ = 3,35 (ancho, 3H), 3,49 (ancho, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,99 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H).

Se enfrían 0,44 ml (5,1 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano en 7,5 ml de THF y 2,2 ml de hexano a -100°C y se agregan 2,03 ml de una solución de n-butilitio 2,5 M (5,1 mmol) en hexano a lo largo de 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -95°C . Después de 10 minutos de la adición completa se agregan 0,57g (2,3 mmol) de 4-cloro-3-fluoro-2,N-dimetoxi-N-metilbenzamida en 10 ml de THF a lo largo de 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -95°C . Después de 3 horas a -100°C se agregan 2,3 ml de dietiléter y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente a lo largo de 14 horas. La reacción se neutraliza por adición de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y luego se evapora para dar 570 mg de (4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metanona. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3); δ = 2,99 (dq, 1H), 3,37 (d, 1H), 4,14 (d, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m,

156

1H).

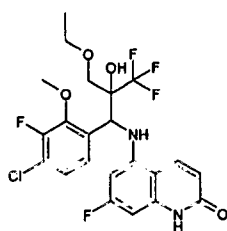
Se agitan 285 mg (0,95 mmol) de (4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metanona con 622 mg (1,9 mmol) de carbonato de cesio en 6,7 ml de metanol. La reacción se neutraliza por adición de agua después de un día. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y luego se evapora para dar 262 mg de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metoximetilpropan-1-ona. A 27 mg (0,15 mmol) de 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 50 mg (0,15 mmol) de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metoximetilpropan-1-ona en 0,45 ml de tolueno y 0,13 ml de 1,4-dioxano se agregan 33 µl de ácido acético y 0,12 ml de ortotitanato de tetra butilo. La mezcla se calienta a lo largo de 20 horas hasta 110°C, se enfría hasta temperatura ambiente y se vuelca sobre solución acuosa de fluoruro de amonio. Se agrega acetato de etilo y la mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos. Se separan las fases y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentran para dar en forma cuantitativa 5-{[1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metoximetilpropiliden]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona. La imina cruda en 4,2 ml de metanol se enfría hasta 5°C y se agregan 120 mg de borohidruro de sodio en varias porciones a lo largo de 72 horas. La reacción se neutraliza por adición de solución saturada de cloruro de amonio y se

154

diluye con agua y acetato de etilo. Las fases se separan, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía preparativa en capa delgada de gel de sílice (acetona en cloruro de metileno, 30%) da 9,5 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (CD_3OD); δ = 3,44 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 4,05 (d, 3H), 5,44 (s, 1H), 6,03 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H).

Ejemplo 13



5-([1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)- 3,3,3-trifluoro-2-etoximetil-2-hidroxipropan-1-ona

Se agitan 285 mg (0,95 mmol) de (4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)-oxiranil]metanona obtenida en el Ejemplo 12 con 622 mg (1,9 mmol) de carbonato de cesio en 8 ml de etanol. La reacción se neutraliza por adición de agua después de 1 día. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y luego se

160

evapora para dar 173 mg de 1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-etoximetil-2-hidroxipropan-1-ona. ^1H -RMN (CDCl_3); δ = 1,20 (t, 3H), 3,60 (dq, 1H), 3,62 (dq, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,97 (d, 3H), 4,09 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H).

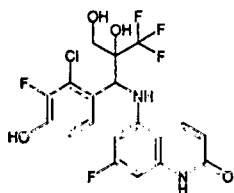
A 26 mg (0,15 mmol) de 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 50 mg (0,15 mmol) de 1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-etoximetil-2-hidroxipropan-1-ona en 0,44 ml de tolueno y 0,13 ml de 1,4-dioxano se agregan 30 μl ácido acético y 0,11 ml de ortotitanato de tetrabutilo. La mezcla se calienta a lo largo de 20 horas hasta 110°C , se enfría hasta temperatura ambiente y se vuelca sobre solución acuosa de fluoruro de amonio. Se agrega acetato de etilo y la mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos. Se separan las fases y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentran para dar en forma cuantitativa 5-([1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-etoximetil-2-hidroxipropiliden]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona. La imina cruda en 4,7 ml de metanol se enfría hasta 5°C y se agregan 180 mg de borohidruro de sodio en varias porciones a lo largo de 72 horas. La reacción se neutraliza por adición de solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con agua y acetato de etilo. Las fases se separan, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente la cromatografía

161

preparativa en capa delgada de gel de sílice (acetona en cloruro de metileno 30%) da 3,2 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (CD_3OD); δ = 1,25 (t, 3H), 3,58 (dq, 1H), 3,59 (dq, 1H), 3,68 (dq, 1H), 3,74 (d, 1H), 4,05 (d, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,02 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H).

Ejemplo 14



5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

A 100 mg (0,20 mmol) de 5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona del Ejemplo 5 en 8,6 ml de diclorometano a -30°C se agregan 1,6 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas en un rango de temperatura entre 0°C y 25°C . La mezcla de reacción se mezcla a 0°C con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la dilución con acetato de etilo la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, se agita durante 10 minutos y se separan las fases. La fase acuosa se acidifica con HCl 4 M y se extrae con 10 % metanol en diclorometano. Después de la eliminación del solvente la

162✓

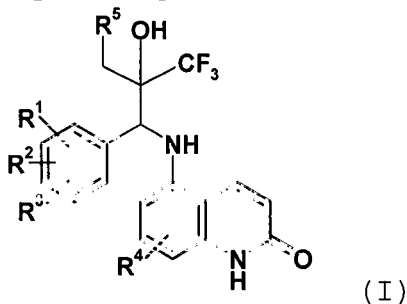
cromatografía preparativa en capa delgada de gel de sílice
(acetato de etilo / metanol 4 : 1) da 16 mg del compuesto
del título.

^1H -RMN (CD_3OD); δ = 3,62 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 5,32
(s, 1H), 5,99 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,87
(dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H).

163

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que responden a la fórmula general I



R^1 y R^2 significan en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_{10}) -alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10}) -alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10}) -alquiltio, un grupo (C_1-C_5) -perfluoroalquilo, un grupo ciano, un grupo nitro, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}$, y $-NH-N=CH-$,

donde $p = 1$ o 2 , y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales están unidos a átomos de carbono del anillo directamente adyacente,

o NR^6R^7 , donde R^6 y R^7 , significan en forma independiente entre sí hidrógeno, C_1-C_5 -alquilo o $(CO)-(C_1-C_5)$ -alquilo,

R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo (C_1-C_{10}) -alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10}) -alcoxi, un grupo (C_1-C_{10}) -

169

R^4 alquiltio, o un grupo (C_1-C_5) -perfluoroalquilo, significa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, (C_1-C_5) -alquilo, (C_1-C_5) alcoxi, (C_1-C_5) -alquiltio, (C_1-C_5) -perfluoroalquilo, ciano, nitro, NR^6R^7 , $COOR^9$, $(CO)NR^6R^7$ o un grupo (C_1-C_5) -alquilen)-O-(CO)-(C₁-C₅)alquilo

R^5 significa un grupo se selecciona entre $-(C_1-C_{10})$ alquilo, que puede estar parcial o completamente halogenado,

$-(C_2-C_{10})$ alquenilo,

$-(C_2-C_{10})$ alquinilo,

(C_3-C_7) cicloalquil- (C_1-C_8) alquilo,

(C_3-C_7) cicloalquil- (C_1-C_8) alquienilo,

(C_3-C_7) cicloalquil- (C_2-C_8) alquinilo,

heterociclil- (C_1-C_8) alquilo,

heterociclil- (C_1-C_8) alquenilo,

heterociclil- (C_2-C_8) alquinilo,

$-R^8$, $R^8-(C_1-C_8)$ alquilo,

$R^8-(C_2-C_8)$ alquenilo,

$R^8-(C_2-C_8)$ alquinilo,

$-S-(C_1-C_{10})$ -alquilo,

$-SO_2-(C_1-C_{10})$ -alquil-S- R^8 ,

$-SO_2-R^8$,

-CN

-Hal,

$-O-(C_1-C_{10})$ -alquilo,

$-NR^6R^7$ donde R^6 , R^7 tienen el significado definido

165

precedentemente

-O-R⁸,

-OH,

con la excepción de -CH(CH₃)₂, o -C(CH₃)=CH₂,

R⁸ significa un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 hidroxí, halógeno, C₁-C₅-alquilo, C₁-C₅-alcoxi, ciano, CF₃, nitro, COO(C₁-C₅-alquil) o C(O)OCH₂-fenilo o un grupo heteroarilo donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos alquilo, hidroxí, halógeno, ciano o C₁-C₅-alcoxi

y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

2. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R¹ y R² significan en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxí, un átomo de halógeno, un grupo (C₁-C₁₀)-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₁₀)-alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₅)-perfluoroalquilo, un grupo ciano, o NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷, significan en forma independiente entre sí hidrógeno, C₁-C₅-alquilo o (CO)-(C₁-C₅)-alquilo,

R³ significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxí, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo (C₁-C₁₀)-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C₁-C₁₀)-alcoxi, o un grupo (C₁-C₅)-

166

perfluoroalquilo,

R^4 significa hidrógeno, C_1-C_3 -alquilo, C_1-C_3 -alcoxi, hidroxilo, halógeno,

R^5 significa un grupo se selecciona entre $-(C_1-C_{10})$ -alquilo, que puede estar parcial o completamente halogenado

$-(C_2-C_{10})$ -alqueno,

$-(C_2-C_{10})$ -alquino,

$-(C_3-C_7)$ cicloalquil- (C_1-C_8) alquilo,

$-(C_3-C_7)$ cicloalquil- (C_2-C_8) alqueno,

$-S-(C_1-C_{10})$ -alquilo,

$-SO_2-(C_1-C_{10})$ -alquilo,

$-CN$

$-Hal$,

$-O-(C_1-C_{10})$ -alquilo,

$-NR^6R^7$ donde R^6 , R^7 tienen el significado definido precedentemente

$-OH$

con la excepción de $-CH(CH_3)_2$, o $-C(CH_3)=CH_2$,

y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

3. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales

R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo ciano, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo hidroxilo

R^4 es hidrógeno, C_1-C_3 -alquilo, halógeno,

R^5 es un grupo hidroxilo, cloro, $-S-CH_3$, $-S-CH_2-CH_3$,

167

-S-CH₂-CH₂-CH₃, -O-CH₃ o -O-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₂-CH₃,
y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

4. Compuestos de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1-3, en forma enantioméricamente pura y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre la lista que consiste en

5-([1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-
([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1*H*-quinolin-2-ona

5-([2-([Etilsulfanil]metil)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,
3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino)-1*H*-quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1*H*-
quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsul-
fanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino)-
7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-
quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-
3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino)-7-fluoro-1*H*-
quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-
hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-
quinolin-2-ona

5-([1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-

[68]

hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-([3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metoximetil]-1-fenilpropil]amino)-1H-quinolin-1-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(diaminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

6. Compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre la lista que consiste en

5-((1S, 2R) [1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-1H-quinolin-2-ona

5-((1S, 2R) [2-([Etilsulfanil]metil)-1-(2-fluoro-4-metoxi-

169

fenil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]amino}-1H-
quinolin-2-ona

5-((1S, 2R) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-tri-
fluoro-2-idroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]ami-
no)-1H-quinolin-2-ona

5-((1S, 2R) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2- ([etil-
sulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-
idroxiopropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-((1S, 2S) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-
trifluoro-2-idroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-
fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-((1S, 2S) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoxime-
til)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]amino)-7-fluoro-
1H-quinolin-2-ona

5-((1S, 2S) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-tri-
fluoro-2-idroxi-2-(idroxiometil)propil]amino)-7-
fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-((1S, 2S) [1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-tri-
fluoro-2-idroxi-2-(idroxiometil)propil]amino)-7-
fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-((1S, 2R) [1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(cloro-
metil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]amino)-7-
fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-((1S, 2S) [3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-([metoximetil)-1-
fenilpropil]amino)-1H-quinolin-1-ona

5-((1S, 2R) [[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(dia-
minometil)-3,3,3-trifluoro-2-idroxiopropil]amino)-7-

fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-{{{(1*S*, 2*S*) [1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

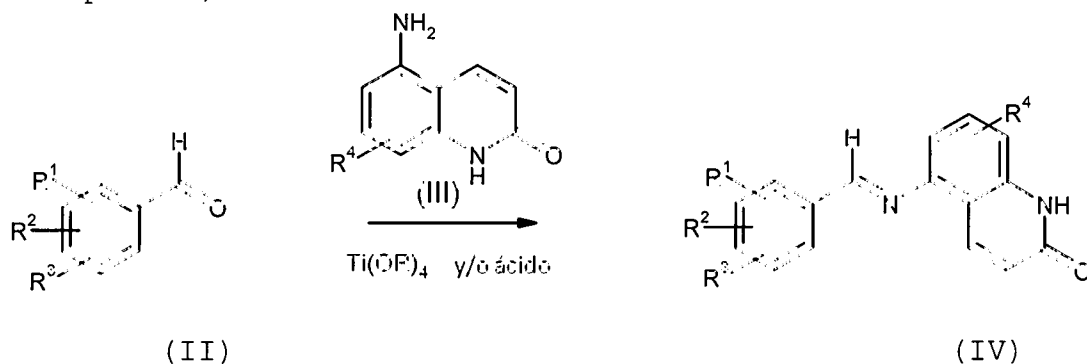
7. Uso de los compuestos de acuerdo a la fórmula I de al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de agentes farmacéuticos.

8. Uso de los compuestos de acuerdo a la fórmula I de al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de agentes farmacéuticos para tratar enfermedades inflamatorias.

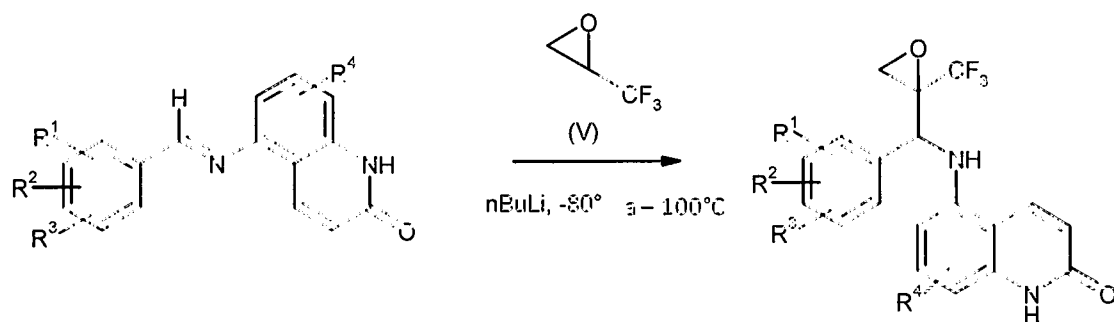
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable para su uso farmacéutico según se define en las reivindicaciones 1 a 6, y un adyuvante, diluyente o vehículo aceptable para su uso farmacéutico.

10. Proceso para la fabricación de los compuestos de fórmula general I de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual se llevan a cabo los siguientes pasos:

paso a):



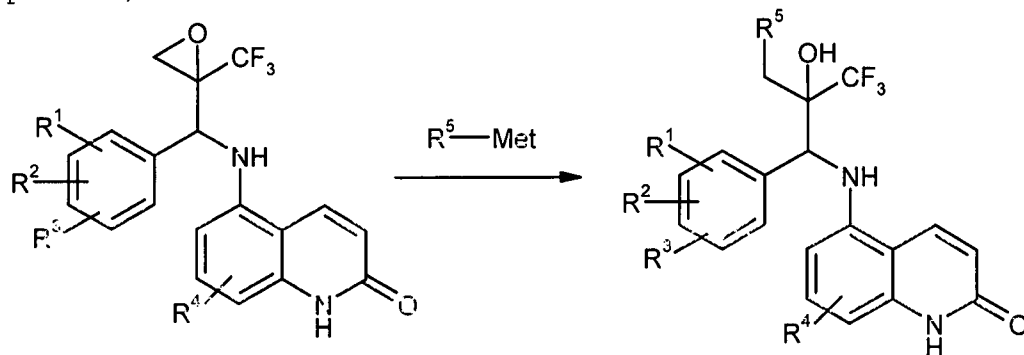
paso b):



(IV)

(VI)

paso c):

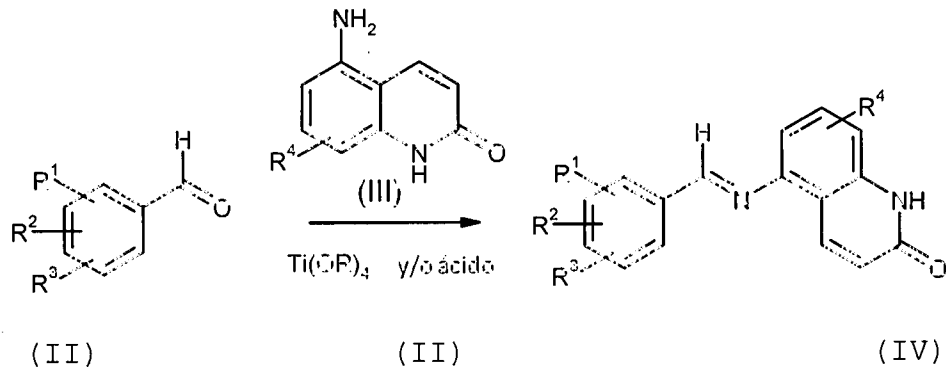


(VI)

(I)

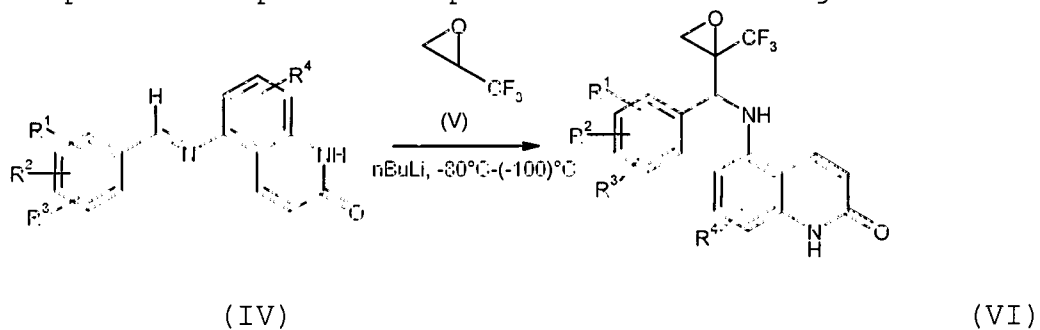
en donde todos los residuos tienen las definiciones según se dieron en la reivindicación 1 y R es C₁-C₄-alquilo y Met significa metales alcalinos, metales alcalinotérreos, aluminio, cobre, silicio o estaño.

11. El paso a) del proceso de acuerdo a la reivindicación 10 para la fabricación de intermediarios de fórmula general IV, CARACTERIZADO porque los benzaldehídos de fórmula general II se hacen reaccionar con aminoquinolonas sustituidas de fórmula III para dar iminas de fórmula general IV en presencia de ácidos de Lewis y/o bajo condiciones ácidas,



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados que se dieron en la reivindicación 1 y R es C_1 - C_4 -alquilo.

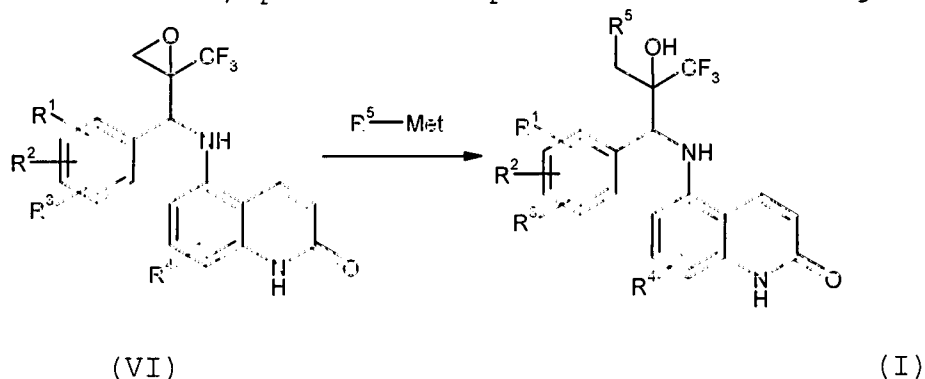
12. El paso b) del proceso de acuerdo a la reivindicación 10 para la fabricación de intermediarios de fórmula general VI, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar trifluoroepoxipropano V metalizado, opcionalmente en su forma enantioméricamente pura, con iminas de fórmula IV a bajas temperaturas para dar epóxidos de fórmula general VI



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados que se dieron en la reivindicación 1 y en forma opcional se lleva a cabo una separación subsiguiente de los diastereoisómeros.

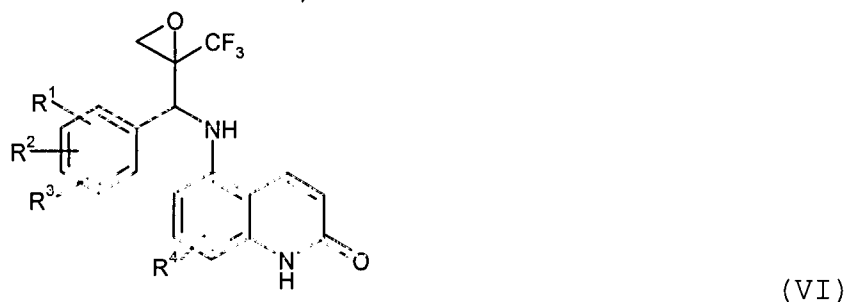
13. El paso c) del proceso de acuerdo a la reivindicación 10 para la fabricación de compuestos de fórmula general I, CARACTERIZADO porque se hacen reaccionar los epóxidos de fórmula general VI opcionalmente en su forma enantioméricamente pura con compuestos de fórmula general R^5 -Met en donde Met significa metales alcalinos, metales

alcalinotérreos, aluminio, cobre, silicio o estaño y R^5 tiene las definiciones que se dieron en la reivindicación 1, en presencia de ácidos de Lewis, o los mismos se abren directamente mediante cianuros, aminas, alcoholes, tioalcoholes, halogenuros y/o agua en presencia de bases o ácidos próticos fuertes, para dar compuestos de fórmula general I



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados que se dieron en la reivindicación 1 y en forma opcional se lleva a cabo una separación subsiguiente de los diastereoisómeros.

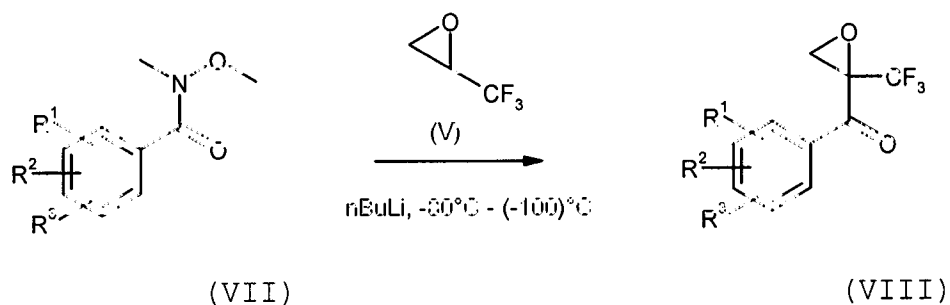
14. Compuestos de fórmula general VI de acuerdo a la reivindicación 12,



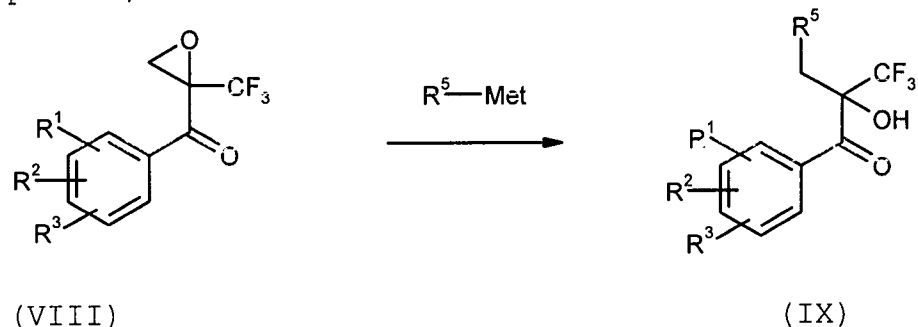
en la forma de una mezcla racémica o como isómero enantioméricamente puro.

15. Proceso para la fabricación de los compuestos de fórmula general I de acuerdo a la reivindicación 1, en el cual se llevan a cabo los siguientes pasos:

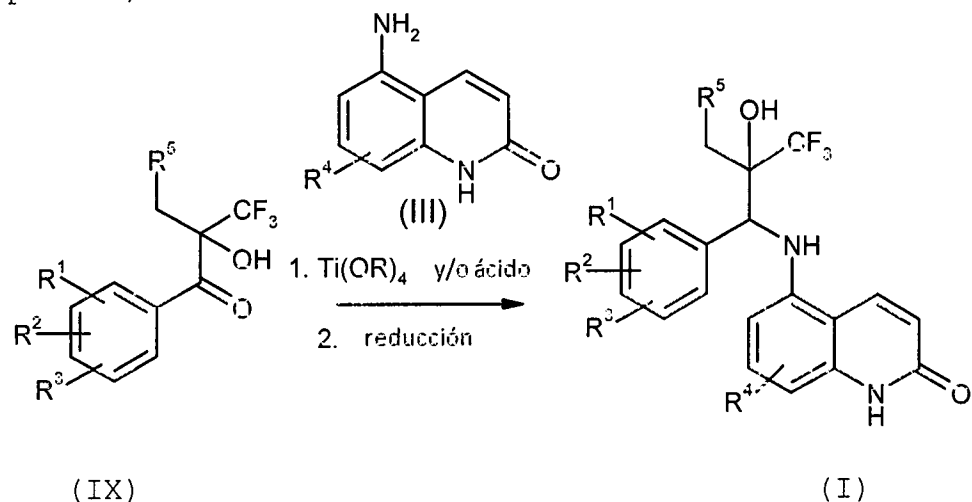
paso a):



paso b):



paso c):

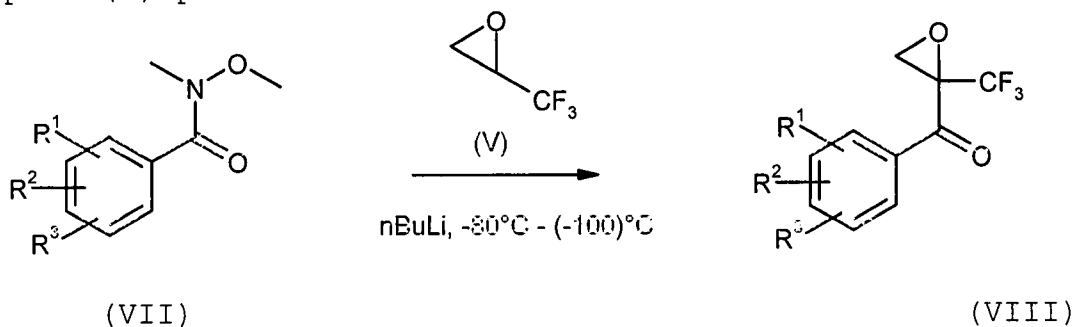


en donde todos los residuos tienen el significado según se definieron en la reivindicación 1, Met significa metales alcalinos, metales alcalinotérreos, aluminio, cobre, silicio o estaño y R es C₁-C₄-alquilo.

16. El paso a) del proceso de acuerdo a la reivindicación 15 para la fabricación de intermediarios de fórmula general VIII, CARACTERIZADO porque se hacen reaccionar N-metoxi-N-metilamidas de fórmula general VII con el epóxi-

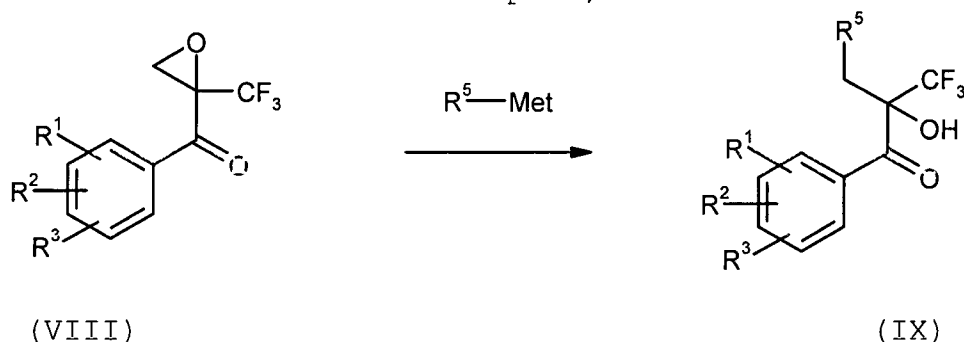
MS

do con litio opcionalmente en su forma enantioméricamente pura (V) para dar



los compuestos del tipo VIII en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados que se dieron en la reivindicación 1 y opcionalmente se lleva a cabo una separación subsiguiente de los enantiómeros.

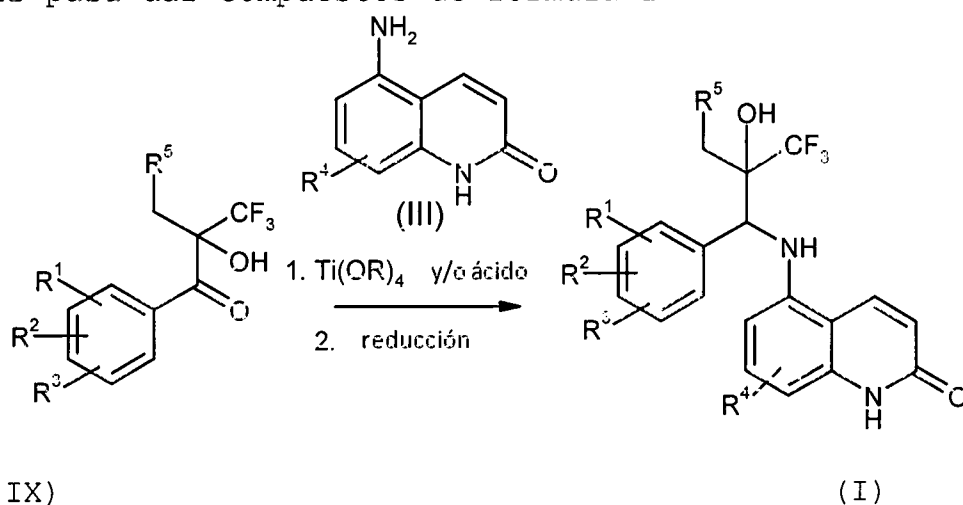
17. El paso b) del proceso de acuerdo a la reivindicación 15 para la fabricación de intermediarios de fórmula general IX, en un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I, CARACTERIZADO porque se hacen reaccionar epóxidos de fórmula general VIII, opcionalmente en su forma enantioméricamente pura, con



los compuestos de fórmula general R^5 -Met en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 tienen los significados que se dieron en la reivindicación 1 y Met tiene el significado que se le definió en la reivindicación 13, y opcionalmente se lleva a cabo una separación subsiguiente de los enantiómeros.

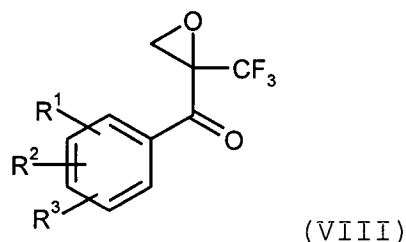
76

18. El paso c) del proceso de acuerdo a la reivindicación 15 para la fabricación de compuestos de fórmula general I, CARACTERIZADO porque se pueden condensar cetonas del tipo (IX), opcionalmente en su forma enantioméricamente pura, con aminoquinolonas sustituidas del tipo (III) para dar iminas y subsiguientemente o simultáneamente se pueden reducir para dar compuestos de fórmula I



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R como se definió en la reivindicación 11, y opcionalmente se puede llevar a cabo una separación subsiguiente de los diastereoisómeros.

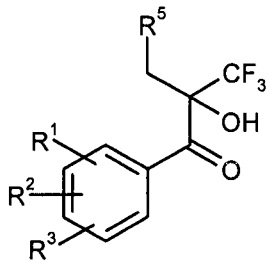
19. Compuestos de fórmula general VIII de acuerdo a la reivindicación 16



en forma de una mezcla racémica o como isómero enantioméricamente puro.

20. Compuestos de fórmula general IX de acuerdo a

la reivindicación 17



(IX)

en forma de una mezcla racémica o como isómero enantioméricamente puro.

21. Una combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo aceptable para su uso farmacéutico, y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

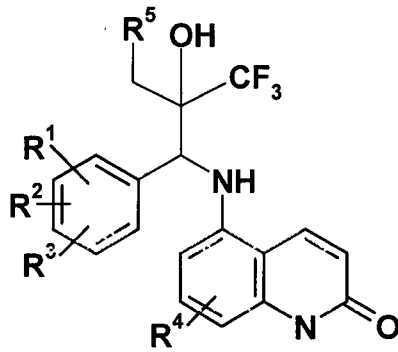
- un inhibidor de PDE4, que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un agonista selectivo del adrenoceptor beta.sub2 tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, rterbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, pirbuterol o indacaterol;
- un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- un modulador de la función del receptor de quimioquina (tal como un antagonista del receptor CCR1); o
- un inhibidor de la función de la quinasa p38.

Título:

5-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-arylpropil)amino]-1*h*-quinolin-2-onas, un proceso para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios

Resumen

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,



(I)

a procesos para su producción y a su uso como agentes antiinflamatorios.

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Telefax N°: 0-0041 22 338 8270

Cantidad de páginas: 1

OFICINA INTERNACIONAL DE WIPO

34, Chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20

Suiza

08 ABRIL 2010 (sellado)

Re.: PCT/EP 2008/009440
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft et al.

Solicitud de corrección de acuerdo con la regla PCT 91.

El domicilio correcto del solicitante ASTRAZENECA AB es

SE-151 85 Södertälje, SE

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

(firmado)

(firmado)

Patents & Licensing

Patents & Licensing

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Telefax No.: 00041 22 338 8270

No. of Page(s): 1

INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20

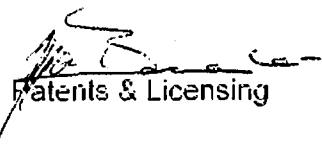
Switzerland

Re.: PCT/EP2008/009440
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft et al

Request for correction according to rule 91 PCT:

The correct address of the applicant ASTRAZENECA AB is:
SE-151 85, Södertälje, SE

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft


Patents & Licensing


Patents & Licensing

08. April 2010

Kla/Ko/kd

53689A

Bayer Schering Pharma
Aktiengesellschaft

Patents & Licensing

Postal address:
13342 Berlin, Germany
Visitor's address:
Müllerstraße 178
13352 Berlin, Germany

Tel. +49 (0)214-30-4 35 83
Fax +49 (0)30-462-1 20 58
www.bayerscheringpharma.de

Board of Management:
Andreas Fibig,
Chairman of the Board
Andreas Busch
Ulrich Köstlin
Kemal Malik
Bernd Metzner

Chairman of the
Supervisory Board:
Richard Pott

Registered Office:
Berlin
Local Court Charlottenburg
HRB 263 B

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2008/009440												
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. C07D215/38 C07D303/32 C07D405/12 C07C49/233 A61K31/4704 A61P29/00 Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC														
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) C07D C07C Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPC-Internal, CHEM ABS Data														
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría</th> <th>Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes</th> <th>Referente a la reivindicación N°</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005/035515 A (SCHERING AG [DE]) 21 de abril de 2005 (2005-04-21) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1, 2, 5-7; ejemplo 18</td> <td>1, 2, 8, 9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 02/10143 A (SCHERING AG [DE]) 7 de febrero de 2002 (2002-02-07) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1-7; ejemplos</td> <td>1, 8, 9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>& DE 100 55 659 A1 (SCHERING AG [DE]) 21 de febrero de 2002 (2002-02-21) mencionado en la solicitud</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°	X	WO 2005/035515 A (SCHERING AG [DE]) 21 de abril de 2005 (2005-04-21) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1, 2, 5-7; ejemplo 18	1, 2, 8, 9	A	WO 02/10143 A (SCHERING AG [DE]) 7 de febrero de 2002 (2002-02-07) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1-7; ejemplos	1, 8, 9	A	& DE 100 55 659 A1 (SCHERING AG [DE]) 21 de febrero de 2002 (2002-02-21) mencionado en la solicitud	
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°												
X	WO 2005/035515 A (SCHERING AG [DE]) 21 de abril de 2005 (2005-04-21) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1, 2, 5-7; ejemplo 18	1, 2, 8, 9												
A	WO 02/10143 A (SCHERING AG [DE]) 7 de febrero de 2002 (2002-02-07) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1-7; ejemplos	1, 8, 9												
A	& DE 100 55 659 A1 (SCHERING AG [DE]) 21 de febrero de 2002 (2002-02-21) mencionado en la solicitud													
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo												
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada		"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "Z" publicación que es miembro de la misma familia												
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 30 de enero de 2009		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 09.04.2009												
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office - P.E. 5315 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Hass, Christian												

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2008/009440

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°
A	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO US; XP002487275 Recuperado de SIN Acceso a base de datos N° 1940:31025 resumen	10, 11
A	—S. DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO US; XP002487376 Recuperado de SIN Acceso a base de datos N° m = 860404-70-2	
A	—S. L. MONTI ET AL: GAZZETTA CHIMICA ITALIANA vol. 69, 1939, páginas 745-749	
A	YAMAUCHI ET AL.: Trifluoromethyl-stabilized optically active oxtranyl and azindinyl anions for stereospecific syntheses of trimethylated compounds" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL vol. 59, N° 49, 1 de diciembre de 2003 (2003-12.01), pp. 9839-9847 XP004474421 ISSN: 0040-4020	15-18
A	WO 03/082787 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA PHARMA [US]) 9 de octubre de 2003 (2003-10-09) página 102, esquema II, última fórmula IA, en conexión con la página 3, renglón 3-22	15-18
A	G. TAKIKAWA ET AL.: "Preparation and synthetic application of a novel ketene Silyl Acetal of Methyl Trifluoropyruvate" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY vol. 70, N° 22, 2005, pp. 8311-8316, XP002467274	15-18

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2008/009440

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:
2. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones N°:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en conformidad con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

ver hoja adicional

1. ☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°:
4. ☒ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones N°:

1-15, 18, 21

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante y, cuando correspondía, el pago de la tasa de protesta
- ☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante pero la tasa de protesta solicitada no fue pagada en el plazo especificado en la intimación
- ☐ El pago de las tasas de búsqueda adicionales no fue acompañado por ninguna protesta.

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/ 210

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

1. reivindicaciones: 1-15, 18, 21

Compuestos de la fórmula (I), uso de estos compuestos como medicamentos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, opcionalmente juntos con otros agentes, procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), procedimientos para la preparación de intermediarios de la fórmulas (IV) y (VI), e intermediarios de la fórmula (VI) como tales

2. reivindicaciones: 16, 19

Procedimiento (otro) independiente para la preparación de compuestos de la fórmula (VIII), conocido en el estado de la técnica, y compuestos (VIII) como tales

3. reivindicaciones: 17, 20

Procedimiento (otro) independiente para la preparación de compuestos de la fórmula (IX), conocido en el estado de la técnica, y compuestos (IX) como tales

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL					Referencia Internacional	
Detalles de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes					PCT/EP 2008/009440	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de la publicación	
WO 2005035513 A	21-04-2005	AT 345334 T	15-12-2006			
		AU 2004279533 A1	21-04-2005			
		BR P10415203 A	05-12-2006			
		CA 2539878 A1	21-04-2005			
		CN 1367555 A	22-11-2006			
		DE 10347335 A1	12-05-2005			
		DK 1670778 T3	26-03-2007			
		EC SP066540 A	17-10-2006			
		EP 1670778 A1	21-06-2006			
		ES 2277296 T3	01-07-2007			
		JP 2007506269 T	05-04-2007			
		KR 20060120659 A	27-11-2006			
		MX PA06003999 A	05-07-2006			
		US 2005131226 A1	16-06-2005			
WO 0210143 A	07-02-2002	AU 8200901 A	13-02-2002			
		AU 2001282009 B2	22-06-2006			
		BG 107438 A	31-07-2003			
		BR 0112786 A	01-07-2003			
		CA 2417444 A1	07-02-2002			
		CN 1444570 A	24-09-2003			
		CN 1915231 A	21-02-2007			
		CZ 20030216 A3	14-05-2003			
		DE 10038639 A1	21-02-2002			
		EE 200300043 A	15-10-2004			
		EP 1309571 A1	14-05-2003			
		HR 20030148 A2	31-10-2005			
		HU 0301344 A2	28-08-2003			
		JP 2004505068 T	19-02-2004			
		MX PA02012933 A	22-09-2003			
		NO 20030406 A	27-03-2003			
		NZ 523822 A	27-01-2006			
		PL 366336 A1	24-01-2005			
		SK 512003 A3	01-07-2003			
		TW 232336 B	11-06-2007			
		UA 77657 C2	15-07-2003			
		US 2006040933 A1	23-02-2006			
		US 2002077386 A1	20-06-2002			
		YU 5503 A	25-05-2006			
		ZA 200301639 A	22-06-2004			
DE 10038639 A1	21-02-2002	AU 8200901 A	13-02-2002			
		AU 2001282009 B2	22-06-2006			
		BG 107438 A	31-07-2003			
		BR 0112786 A	01-07-2003			
		CA 2417444 A1	07-02-2002			
		CN 1444570 A	24-09-2003			
		CN 1915231 A	21-02-2007			
		CZ 20030216 A3	14-05-2003			
		EE 200300043 A	15-10-2004			
		WO 0210143 A1	07-02-2002			
		EP 1309571 A1	14-05-2003			
		HR 20030148 A2	31-10-2005			
		HU 0301344 A2	28-08-2003			
		JP 2004505068 T	19-02-2004			
		MX PA02012933 A	22-09-2003			
		NO 20030406 A	27-03-2003			
		NZ 523822 A	27-01-2006			

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2008/009440

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
DE 10038639 A1		FL 366336 A1	24-01-2005
		SK 812002 A3	01-07-2003
		TW 282336 B	11-06-2007
		UA 77657 C2	15-07-2003
		US 2006040933 A1	23-02-2006
		US 2002077356 A1	20-06-2002
		YU 5503 A	25-05-2006
		ZA 200301639 A	22-06-2004
WO 03082787 A	09-10-2003	AU 2003230700 A1	13-10-2003
		CA 2477764 A1	09-10-2003
		EP 1490317 A1	29-12-2004
		JP 2005521717 T	21-07-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/009440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D215/38 C07D303/32 C07D405/12 C07C49/233 A61K31/4704
A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/035518 A (SCHERING AG [DE]) 21 April 2005 (2005-04-21) cited in the application claims 1,2,5-7; example 18 -----	1,2,8,9
A	WO 02/10143 A (SCHERING AG [DE]) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application claims 1-7; examples	1,8,9
A	& DE 100 38 639 A1 (SCHERING AG [DE]) 21 February 2002 (2002-02-21) cited in the application ----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2009

Date of mailing of the international search report

09/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/009440

1568

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002487275 retrieved from STN Database accession no. 1940:31025 abstract	10,11
A	-& DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002487276 retrieved from STN Database accession no. RN = 860404-70-2	
A	& L. MONTI ET AL: GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, vol. 69, 1939, pages 745-749,	
A	YAMAUCHI Y ET AL: "Trifluoromethyl-stabilized optically active oxiranyl and aziridiny anions for stereospecific syntheses of trifluoromethylated compounds" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 49, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 9839-9847, XP004474421 ISSN: 0040-4020	15,18
A	WO 03/082787 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 9 October 2003 (2003-10-09) page 102, scheme II, last formula IA in connection with page 8, lines 3-22	15,18
A	G. TAKIKAWA ET AL: "Preparation and Synthetic Application of a Novel Ketene Silyl Acetal of Methyl Trifluoropyruvate" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 70, no. 22, 2005, pages 8811-8816, XP002487274	15,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/009440

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-15, 18, 21

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15, 18, 21

Compounds of formula (I), use of these compounds as pharmaceuticals, pharmaceutical compositions containing these compounds, optionally together with other agents, processes for the preparation of compounds of formula (I), processes for the preparation of intermediates of formulae (IV) and (VI), and intermediates of formula (VI) as such

2. claims: 16, 19

Independent (further) process for the preparation of compounds of formula (VIII), which are known in the art, and compounds (VIII) as such

3. claims: 17, 20

Independent (further) process for the preparation of compounds of formula (IX), which are known in the art, and compounds (IX) as such

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/009440

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005035518 A	21-04-2005	AT 345334 T	15-12-2006
		AU 2004279583 A1	21-04-2005
		BR PI0415203 A	05-12-2006
		CA 2539878 A1	21-04-2005
		CN 1867555 A	22-11-2006
		DE 10347385 A1	12-05-2005
		DK 1670778 T3	26-03-2007
		EC SP066540 A	17-10-2006
		EP 1670778 A1	21-06-2006
		ES 2277296 T3	01-07-2007
		JP 2007508269 T	05-04-2007
		KR 20060120659 A	27-11-2006
		MX PA06003999 A	05-07-2006
		US 2005131226 A1	16-06-2005
WO 0210143 A	07-02-2002	AU 8200901 A	13-02-2002
		AU 2001282009 B2	22-06-2006
		BG 107488 A	31-07-2003
		BR 0112786 A	01-07-2003
		CA 2417444 A1	07-02-2002
		CN 1444570 A	24-09-2003
		CN 1915231 A	21-02-2007
		CZ 20030216 A3	14-05-2003
		DE 10038639 A1	21-02-2002
		EE 200300043 A	15-10-2004
		EP 1309571 A1	14-05-2003
		HR 20030148 A2	31-10-2005
		HU 0301344 A2	28-08-2003
		JP 2004505068 T	19-02-2004
		MX PA02012933 A	22-09-2003
		NO 20030406 A	27-03-2003
		NZ 523822 A	27-01-2006
		PL 366336 A1	24-01-2005
		SK 812003 A3	01-07-2003
		TW 282336 B	11-06-2007
		UA 77657 C2	15-07-2003
		US 2006040933 A1	23-02-2006
		US 2002077356 A1	20-06-2002
		YU 5503 A	25-05-2006
		ZA 200301639 A	22-06-2004
DE 10038639 A1	21-02-2002	AU 8200901 A	13-02-2002
		AU 2001282009 B2	22-06-2006
		BG 107488 A	31-07-2003
		BR 0112786 A	01-07-2003
		CA 2417444 A1	07-02-2002
		CN 1444570 A	24-09-2003
		CN 1915231 A	21-02-2007
		CZ 20030216 A3	14-05-2003
		EE 200300043 A	15-10-2004
		WO 0210143 A1	07-02-2002
		EP 1309571 A1	14-05-2003
		HR 20030148 A2	31-10-2005
		HU 0301344 A2	28-08-2003
		JP 2004505068 T	19-02-2004
		MX PA02012933 A	22-09-2003
		NO 20030406 A	27-03-2003
		NZ 523822 A	27-01-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/009440

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10038639	A1	PL 366336 A1	24-01-2005
		SK 812003 A3	01-07-2003
		TW 282336 B	11-06-2007
		UA 77657 C2	15-07-2003
		US 2006040933 A1	23-02-2006
		US 2002077356 A1	20-06-2002
		YU 5503 A	25-05-2006
		ZA 200301639 A	22-06-2004
WO 03082787	A	09-10-2003	
		AU 2003230700 A1	13-10-2003
		CA 2477764 A1	09-10-2003
		EP 1490317 A1	29-12-2004
		JP 2005521717 T	21-07-2005



No. 10-061149- -00000-0000

Fecha: 2010-05-21 16:56:34
Tra: 11 PATENTE IYI
Act: 4-11 PRESENTACION

Dep: 2020 DIR.NUEVA SCR.
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 192

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILII

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 061149
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/009440
	Fecha inicio fase nacional	22/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 0938,71

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

30 JUL 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11