QF

Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA

DIVISION DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCION

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

06.9544

TITULO DERIVADOS DE PENTANOL HETEROCICLICAMENTE SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO ANTIINFLAMATORIOS

SOLICITANTE SCHERING ANTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN Mullerstrasse 178, 13342, Berlin Alemania

APODERADO J IAN RAISBECK

BOGOTA, Febrero 1 de 2006

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 06009544 00000000 Folios: 432
Fecha (AMD): 2006-02-01 17:15:02
Tramite : 011 PCT-PRIENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 01-02-2006

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Mullerstrasse 178, 13342, Berlin Alemania
Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA
Lugar de Constitución: ALEMANIA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006765 Fecha Junio 22, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/003098 Fecha Enero 13, 2005

(6) Título (54) DERIVADOS DE PENTANOL HETEROCICLICAMENTE SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU USO COMO ANTIINFLAMATORIOS.

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 237/30, 239/74, 277/64, 241/42, 471/04, 237/28, 231/56, 209/34, 235/06, 209/46, 209/08, A61K 31/4035, 31/404, 31/416, 31/4184. A61P 29/00, A61K 31/131

(8) Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	Julio 1, 2003	103 30 358.8
DE	Octubre 6, 2003	103 46 939.7

(9) Comprobante de pago No. 06-7.858 Fecha Enero 31, 2006

(10) **ANEXOS**

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[ ]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
[x]	Poderes, si fuere el caso.
[ ]	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)
[x]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[x]	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. Solicitud Internacional Modificada.
[x]	Otros Búsqueda Internacional

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/006765

Markus BERGER
Malplaquetstrasse 35
13347 Berlin, Alemania
de nacionalidad alémana

Stefan BÀURLE
Bootsbauerstrasse 18
40245 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Hartmut REHWINKEL
Blucherstrasse 13
10961 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Norbert SCHMEES
Alt-Wittenau 38G
10115 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Heike SCHÄCKE
Gartenstrasse 105
10115 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Manfred LEHMANN
Lutherstrasse 13
12305 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Konrad KROLIKIEWICZ
Ehrenpreisweg 33
12357 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Arndt J B. SCHOTTELIUS
11B Coce Road
Belvedere, CA 94920, USA
de nacionalidad alemana

Duy NGUYEN
Heinrich-Heine-Strasse 27
10179 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Anne MENGEL
Bredowstrasse 24
10551 Berlin, Alemania
de nacionalidad alémana

Stefan JAROCH
Niebuhrstrasse 66
10629 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06005544 00000000 Folios: 432
Fecha (AMD): 2006-02-01 17:15:02
Tramite : 011 PCI PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 7.858
FECHA : ENERO 31 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832368	31/01/2006	3,201,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Leg + Ap.

COLEGIO DE ESCRIBANOS • CIUDAD DE BUENOS AIRES CAPITAL FEDERAL REPUBLICA ARGENTINA
ACTUACIÓN NOTARIAL LEY 404
ESCRIBANA MARIA SILVINA LASARTE MATRICULA

N 004947041

FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTITRES** de **JUNIO** del año **DOS MIL CINCO**, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, **COMPARECE: Gerardo MESSERER**, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13 782.654, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1 134, Piso 10°, de esta Ciudad, persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe - **INTERVIENE:** por su propio derecho - **Y EXPRESA: PRIMERO:** Que la Sociedad **"SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT"**, con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y trascripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes - **TERCERO** En consecuencia **DICE:** Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **CARLOS REINALDO OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT"** actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten **exclusivamente** ante las autoridades de **COLOMBIA** que correspondan y realicen los

HAGO CONSTAR que la presente fotocopia concuerda fielmente con su original que he tenido a la vista. Que esta fotocopia se ha sacado en la fecha. 07 OCT 2005

N 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA - ESCRITURA NÚMERO CUARENTA Y CUATRO - .- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS MIL CINCO, ante mí , Escribana Autorizante, ..., COMPARECE Gerardo MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13 782.654, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad, persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE por su propio derecho Y 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 a su favor el día 7 de abril de 2 005, en Berlín, Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Mullerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el requirente bajo juramento - Yo, la Autorizante, hago constar a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, 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 el requirente tiene interés legítimo en su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice. "MOELLER & CO (sigue texto en idioma extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Mullerstraße 178 13353 Berlin, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a

HAGO CONSTAR
Que esta fotocopia concuerda fielmente con el documento que he tenido a la vista
COLOMBIA
NOTARIA

ACTUACIÓN NOTARIAL

N 004947042

GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades . .., sud y centroamericanas .. que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden Por otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran en . .., en Sudamerica, Centroamérica . . , con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad, en efecto podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, todo lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar

N. 004947042

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. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa. ppa Hay dos firmas ilegibles Dr Thomas Seuß Dr. Walter Klose" - ES COPIA FIEL, doy fe - En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) doy fe - A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma nacional la que transcripta textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los siguientes textos que traducidos dicen.).- La versión en inglés es para su información únicamente - Registro de Actas Nº R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, Nº 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por los siguientes:- Dr Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y el Dr. Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse [illegible]. Al mismo tiempo doy fe, 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 [illegible] de

Acta HR B 283, que el Dr Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín - Berlín, 7 de abril de 2005 - (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y sello en oblea aplicado sobre precinto.) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)- País. República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del Escribano -Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín con el Nº 9101 a E- F 1927/2005 – Sello (Hay un sello en oblea sobre precinto) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN– El Funcionario autorizado (Firmado y aclarado.) Bunning – Juez Principal del Tribunal Regional - ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005 - Hay una firma ilegible y un sello que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores Alemán- Francés Tomo II Folio 254 (Cap) Tomo III - 98- (La Plata) Inglés Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos Nº 173.".- ES COPIA FIEL, doy fe - A continuación hay un sello que dice "COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº T5-3258/05 Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGAL" Firma en el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS 24 5.05 LEGALIZACIONES $20.00 CTPBA UNIDAD Nº 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, .., que dice "Nº 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina Ley 20 305.

N 004947043

LEGALIZACIÓN Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor Publico· THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número 3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires . .- ES COPIA FIEL, doy fe - En este estado el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado apoderado - .- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe - GERARDO MESSERER. Ante mí. MARIA SILVINA LASARTE Escribana. Está mi sello CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello. María Silvina Lasarte Escribana Mat. 4413 " - **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**. Finalmente el compareciente expresa a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas y b) Que los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes - Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en

COLEGIO DE ESCRIBANOS • CIUDAD DE BUENOS AIRES • CAPITAL FEDERAL REPUBLICA ARGENTINA

ACTUACION NOTARIAL

N 004947044

el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe - GERARDO MESSERER. Ante mi MARIA SILVINA LASARTE. Escribana Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo PARA EL PODERDANTE. expido la presente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe -

ESCRIBANA NATARIA MARIA SILVINA LASARTE

LA SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

HACE CONSTAR

Que ésta fotocopia coincide con su original que se ha tenido a la vista

07 OCT 2005

NOTARIA

CECBA - LEY 404 GCBA
LEGALIZACION
050623226358
$20 00
23/06/2005 14 48 41

CECBA - LEY 404 GCBA
APOSTILLA
050623035431
$39 00
23/06/2005 14:48 49

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
CAPITAL FEDERAL REPUBLICA ARGENTINA

N 004947044

REPUBLICA DE COLOMBIA NULAKIA VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

HACE CONSTAR:

Que ésta fotocopia cincida con una copia auténtica que se ha tenido a la vista;

27 OCT 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA
María Eugenia Rojas de Urueta
NOTARIA
Notaría Veintisiete del Círculo de Bogotá

9

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
CAPITAL FEDERAL REPUBLICA ARGENTINA

LEGALIZACION

L 006549485

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 Nº** 050623226358/6 **La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES

Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2005

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZACION
CONSEJO DE BUENOS AIRES
CAPITAL FEDERAL REPUBLICA ARGENTINA

NOTARIA VEINTISIETE (27)
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

HACE CONSTAR:

Que ésta fotocopia coincide con una copia que se ha tenido a la vista

07 OCT 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA
27
NOTARIA
Distrito Capital

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1 PAÍS REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

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 23/06/2005

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: 050623035431

9 Sello / Timbre

10. Firma

ESC AUGUSTO M A ROSSI (n.)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

APOSTILLA

ESCRITURA NOTARIAL VEINTISIETE (27)
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

HACE CONSTAR:

Que ésta fotocopia coincide con una copia auténtica que se ha tenido a la vista

27 OCT 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA

27

María Eugenia Rojas de Urueta
NOTARIA

Círculo de Santafé de Bogotá D.C.

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Januar 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/003098 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 237/30, 239/74, 271/64, 241/42, 471/04, 237/28, 231/56, 209/34, 235/06, 209/46, 209/08, A61K 31/4035, 31/404, 31/416, 31/4184

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/006765

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juni 2004 (22.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 30 358.8 1. Juli 2003 (01.07.2003) DE
103 46 939.7 6. Oktober 2003 (06.10.2003) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: BERGER, Markus, Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE). BÄURLE, Stefan, Bootsbauerstrasse 18, 40245 Berlin (DE). REHWINKEL, Hartmut, Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). SCHMEES, Norbert, Alt-Wittenau 38G, 10115 Berlin (DE) SCHÄCKE, Heike, Gartenstrasse 105, 10115 Berlin (DE). LEHMANN, Manfred, Lutherstrasse 13, 12305 Berlin (DE) KROLIKIEWICZ, Konrad, Ehrenpreisweg 33, 12357 Berlin (DE). SCHOTTELIUS, Arndt, J., B., 11B Coce Road, Belvedere, CA 94920 (US). NGUYEN, Duy, Heinrich-Heine-Strasse 27, 10179 Berlin (DE) MENGEL, Anne, Bredowstrasse 24, 10551 Berlin (DE) JAROCH, Stefan, Niebuhrstrasse 66, 10629 Berlin (DE)

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

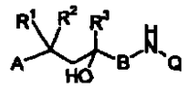
(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist, Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

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

(54) Title: HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED PENTANOL DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCH SUBSTITUIERTE PENTANOL-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ENTZÜNDUNGSHEMMER



(I)

(57) Abstract: The invention relates to pentanol derivatives of general formula (I), which are substituted by quinazoline, quinoxaline, cinnoline, indazole, phthalazine, naphthyridine, benzothiazole, dihydroindolone, dihydroisoindolone, benzimidazole, or indole, a method for the production thereof, and the use thereof as anti-inflammatory agents

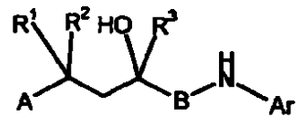
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft durch Chinazolin, Chinoxalin, Cinnolin, Indazol, Phthalazin, Naphthyridin, Benzothiazol, Dihydroindolon, Dihydroisoindolon, Benzimidazol oder Indol substituierte Pentanolderivate der allgemeinen Formel (I) ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

WO 2005/003098 A1

Heterozyklisch substituierte Pentanol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer

Die Erfindung betrifft heterozyklisch substituierte Pentanol-Derivate, insbesondere durch Chinazolin, Chinoxalin, Cinnolin, Indazol, Phthalazin, Naphthyridin, Benzothiazol, Dihydroindolon, Dihydroisoindolon, Benzimidazol oder Indol substituierte Pentanol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

Aus dem Stand der Technik WO 00/32584, DE 100 38 639 A1und WO 02/10143 sind Entzündungshemmer der allgemeinen Formel



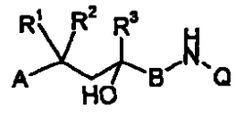
(I)

bekannt, wobei der Ar-Rest Phthalide, Thiophthalide, Benzoxazinone oder Phthalazinone umfasst. Diese Verbindungen zeigen im Experiment Wirkdissoziationen zwischen antiinflammatorischen und unerwünschten metabolischen Wirkungen und sind den bisher beschriebenen, nichtsteroidalen Glucocorticoiden überlegen oder weisen zumindest eine ebenso gute Wirkung auf.

Weiterhin sind aus WO03/059899 Verbindungen bekannt, worin Q einen aromatischen carbozyklischen Rest darstellt.

Die Selektivität der Verbindungen des Standes der Technik gegenüber den anderen Steroidrezeptoren ist jedoch noch verbesserungsbedürftig.
Daher war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, deren Selektivität gegenüber den anderen Steroidrezeptoren verbessert ist.

Diese Aufgabe wird von den Verbindungen gemäß der Patentansprüche gelöst.
Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

worin

A für eine Aryl-, eine Benzyl- oder eine Phenethylgruppe steht, wobei die Aryl-, Benzyl- oder Phenethylgruppe gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, -O-$(CH_2)_n$-O-, –O-$(CH_2)_n$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-, wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind, oder NR^4R^5, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen C_3-C_6-Cycloalkylring,

R^3 eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch einen oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkoxy substituierte C_1-C_8-Alkylgruppe, oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus C_2-C_8-Alkenyl, C_2-C_8-Alkinyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_3-C_7-Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, (C_1-C_8-Alkyl)C_3-C_8-Cycloalkyl, (C_1-C_8-Alkyl)Aryl, oder (C_1-C_8-Alkyl)Heteroaryl

B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe oder eine Carbonylgruppe und

Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Benzothiazolyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der

Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, oder NR^4R^5,
wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,
wobei Phthalazinone ausgenommen sind,

sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

Phthalazinone wurden angesichts des Standes der Technik WO 98/54159 und WO 00/32584 ausgenommen. Sie ergeben sich durch die Definition in Anspruch 1 von Q = Phthalazin in Kombination mit dem möglichen Substituenten Hydroxy, da Hydroxyphthalazine in einem Tautomerengleichgewicht mit Phthalazinonen liegen.

Ein Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I worin

A für eine Aryl-, eine Benzyl- oder eine Phenethylgruppe steht,
wobei die Aryl-, Benzyl- oder Phenethylgruppe gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro,
$-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^4R^5,
wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen C_3-C_6-Cycloalkylring,

R^3 eine C_1-C_3-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe,

B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe oder eine Carbonylgruppe und

Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, oder Benzothiazolylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, oder NR^4R^5, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können
wobei Phthalazinone ausgenommen sind,

sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I worin

A für eine Aryl-, eine Benzyl- oder eine Phenethylgruppe steht,
wobei die Aryl-, Benzyl- oder Phenethylgruppe gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro,
$-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^4R^5,
wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen C_3-C_6-Cycloalkylring,

R^3 eine C_1-C_3-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe,

B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe oder eine Carbonylgruppe und

Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Naphthyridinyl-, oder Benzothiazolylgruppe bedeutet,

die gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, oder NR^4R^5,
wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können
sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^3 eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch einen oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkoxy substituierte C_1-C_8-Alkylgruppe, oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe darstellt.
Ein besonderer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I worin R^3 eine C_1-C_3-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe ist. Bevorzugt sind die CF_3-Gruppe und die C_2F_5-Gruppe.

Die C_1-C_5-oder C_1-C_8-Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein und für eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl- oder n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylbutyl- oder 3-Methylbutylgruppe stehen. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.

Für eine teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe kommen beispielsweise die teilweise oder vollständig fluorierten geradkettigen oder verzweigten folgenden Gruppen in Betracht: Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluorethyl, 1,1-Difluorethyl, 1,2-Difluorethyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Tetrafluorethyl, Pentafluorethyl. Von diesen bevorzugt sind die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe.
Unter einer C_1-C_5-Perfluoralkylgruppe ist eine vollständig fluorierte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe zu verstehen wie z.B. CF_3, C_2F_5, C_3F_7, C_4F_9, C_5F_{11}.

Die Alkylreste R^1 und R^2 können zusammen mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen 3 bis 6-gliedrigen Ring bilden. Bevorzugt für R^1 und R^2 ist die Methyl- oder die Ethylgruppe.

Als Alkylreste R^4 und R^5 sind C_1-C_3-Alkyl bevorzugt, wobei die C_1-C_3-Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann.

Die C_1-C_5-Alkoxygruppen in A und Q können geradkettig oder verzweigt sein und zum Beispiel für eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxy-, 2,2-Dimethylpropoxy-, 2-Methylbutoxy- oder 3-Methylbutoxygruppe stehen. Eine Methoxy- oder Ethoxygruppe ist bevorzugt.

Die C_1-C_5-Alkylthiogruppen in A und Q können geradkettig oder verzweigt sein und für eine Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio-, iso-Propylthio-, n-Butylthio, iso-Butylthio, tert.-Butylthio- oder n-Pentylthio-, 2,2-Dimethylpropylthio-, 2-Methylbutylthio- oder 3-Methylbutylthiogruppe stehen. Eine Methylthio- oder Ethylthiogruppe ist bevorzugt.

Die Bezeichnung Halogenatom oder Halogen bedeutet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom. Bevorzugt ist ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

Die NR^4R^5-Gruppe kann beispielsweise NH_2, $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(H)(CO)CH_3$, $N(CH_3)(CO)CH_3$, $N[(CO)CH_3]_2$, $N(H)CO_2CH_3$, $N(CH_3)CO_2CH_3$, $N(CO_2CH_3)_2$, bedeuten.

Als Acylreste R^4 und R^5 sind (CO)-C_1-C_3-Alkyl bevorzugt, wobei der C_1-C_3-Alkylrest geradkettig oder verzweigt sein kann.

Die C_2-C_6- oder C_2-C_5-Alkenylgruppe ist geradkettig oder verzweigt, es kommt beispielsweise Vinyl, Propenyl, isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl in Frage.

Die C_2-C_6- oder C_2-C_5-Alkinylgruppe ist geradkettig oder verzweigt, es kommt beispielsweise C≡C, Propinyl, Isopropinyl, Butinyl, Isobutinyl in Frage.

Für eine Cycloalkylgruppe kommen beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cylohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, in Betracht.

Die C_1-C_8-Alkyl(C_3-C_8)Cycloalkylgruppe kann beispielsweise Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl sein. Die Verknüpfung mit der Kette erfolgt über die Alkylgruppe.

Die Heterocyclylgruppe ist nicht aromatisch und kann beispielsweise Pyrrolidin, Imidazolidin, Pyrazolidin, Piperidin sein.

Für eine Arylgruppe kommen Phenyl und Naphthyl, und für (C_1-C_8)Alkylaryl Benzyl und Homobenzyl in Betracht. Wenn die Arylgruppe für A steht, ist die Phenylgruppe bevorzugt .

Heteroaryl umfasst beispielsweise Furanyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazoyl, Triazolyl, Pyridyl und Pyrimidyl;

(C_1-C_8-Alkyl)Heteroaryl umfasst alle Kombinationen aus der oben gegebenen Definition von Alkyl mit monozyklischen aromatischen Heterozyklen, insbesondere den namentlich genannten Heterozyklen. Die Verknüpfung mit der Kette erfolgt über die Alkylgruppe, die ihrerseits an beliebiger chemisch möglicher Position des Heterozyklus verknüpft ist.

Die Substituenten der Gruppen in R^3 können sein C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_1-C_6-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, NR^4R^5.

Die substituierten Aryl, Benzyl- oder Phenethylgruppen tragen am Ring 1-4 oder 1 – 3 Substituenten, bevorzugt 2 Substituenten.

Die Substituenten für A können unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$ (wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind), oder NR^4R^5 (wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sind).
Bevorzugt werden C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$ und $-(CH_2)_{n+2}-$.
Besonders bevorzugt werden C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, $-O-(CH_2)_n-O-$, und $-O-(CH_2)_n-CH_2-$. Insbesondere sind Verbindungen, deren Substituenten von A ausgewählt sind aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen und Hydroxy ein Gegenstand der Erfindung.
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen, deren Substituenten von A ausgewählt sind aus der Gruppe $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$ und $-(CH_2)_{n+2}-$, bevorzugt $-O-(CH_2)_n-O-$, und $-O-(CH_2)_n-CH_2-$.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel 1, worin A einen Phenylrest bedeutet, dessen Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe Hydroxy, C_1-C_5-Alkoxy und Halogen.

Folgende Definition und Substitutionsmuster am Ring A sind ein besonderer Gegenstand der Erfindung: 2,5-disubstituierte Phenylderivate und 2,4-disubstituierte Phenylderivate.

Für den Rest B sind die unsubstituierte Methylengruppe und die Carbonylgruppe bevorzugt.

Ein besonderer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, worin B für eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe steht.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Indazolyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe bedeutet.
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Phthalazinyl- oder eine 1,7- oder 1,8-Naphthyridinylgruppe bedeutet .

Bevorzugte Reste Q sind Chinazolin, Benzothiazol, Naphthyridin, Indazol, Indolon, Benzimidazol, und Isoindolon. Besonders bevorzugt sind Chinazolin, Indazol und Benzimidazol.

Der Rest Q kann über jedes beliebige Ring-Kohlenstoffatom mit der (NH)-Gruppe der Kette verknüpft sein. Bevorzugt sind für den Chinazolinring, den Chinoxalinring, den Cinnolin- und den Phthalazinring die 5- und 8-Position, für den Naphthyridinring die 3- und 5-Position und für den Dihydroindolon-, Dihydroisoindolon-, Benzimidazol- Indazol-, Indol- und den Benzothiazolring die 7- und die 4-Position.

Der Ausdruck, dass Q „über jedes beliebige Ring-Kohlenstoffatom oder jede beliebige Position verknüpft sein kann" bedeutet im Sinne der Erfindung jede

chemisch mögliche Verknüpfung zwischen einem der Kohlenstoff-Atome des Heterozyklus Q und der NH-Gruppe der Verbindung der Formel I.

Q kann substituiert sein durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, oder NR^4R^5,
wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können.
Bevorzugt sind die C_1-C_3-Alkylgruppe, die C_1-C_5-Alkoxygruppe, die Hydroxygruppe, die C_1-C_5-Perfluoralkylgruppe und Halogenatome. Besonders bevorzugt sind die C_1-C_3-Alkylgruppe, die Hydroxygruppe und Halogenatome.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ergibt sich aus den in den Beispielen offenbarten Bedeutungen für A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, B und Q und allen daraus möglichen Kombinationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als unterschiedliche Stereoisomere vorliegen. Sowohl die Racemate als auch die getrennt vorliegenden Stereoisomere gehören zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ein besonderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung im Hinblick auf ihre Wirkstärke sind die getrennt vorliegenden Stereoisomere, d.h. (+)-Enantiomere und (-)-Enantiomere.

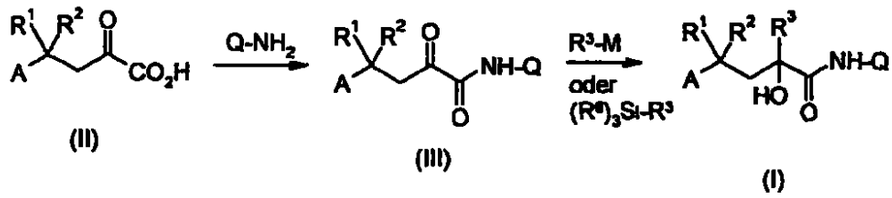
Im Falle, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I als Salze vorliegen, kann dies beispielsweise in der Form des Hydrochlorids, Sulfats, Nitrats, Phosphats, Pivalats, Maleats, Fumarats, Tartrats, Benzoats, Mesylats, Citrats oder Succinats sein, das nach dem Fachmann bekannten Methoden erhalten werden kann.

Die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen aus WO98/54159, WO00/32584 und WO02/10143 können auch für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden. Für die Anknüpfung der für die erfindungsgemäßen Verbindungen charakteristischen Benzothiazol-Chinazolin-, Chinoxalin-, Cinnolin-, Indazol-, Phthalazin-, 1,7- und 1,8-

Naphthyridin-, Dihydroindolon-, Dihydroisoindolon-, Benzimidazol- oder Indolgruppe können folgende Verfahrensschritte durchgeführt werden:

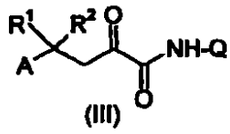
A1)

<u>für B = CO</u>



(II) (III) (I)

Eine □-Ketosäure der allgemeinen Formel (II), worin A, R^1 und R^2 die für Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, wird mit einem Aminobenzothiazol, Aminochinazolin, Aminochinoxalin, Aminocinnolin oder Aminophthalazin Derivat ($Q\text{-}NH_2$) ins □-Ketoamid (III), wobei A, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung zukommt, in der dem Fachmann bekannten Weise übergeführt. Beispielsweise wird unter Verwendung von dehydratisierenden Kupplungsreagenzien, wie sie aus der Peptidchemie bekannt sind, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, oder durch vorgeschaltete Umwandlung der Säure in ein Säurechlorid, z.B. mit Thionylchlorid oder $POCl_3$ und nachfolgende Umsetzung mit $Q\text{-}NH_2$ das □-Ketoamid (III) erhalten.



(III)

Verbindung (III) wird entweder mit einer Alkylmetallverbindung $R^3\text{-}M$, worin R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat und M für ein Alkalimetall (Lithium, Natrium oder Kalium) oder MgX oder ZnX mit X = Halogen (Chlor, Brom, Iod), oder durch Reaktion mit Verbindung (IV),

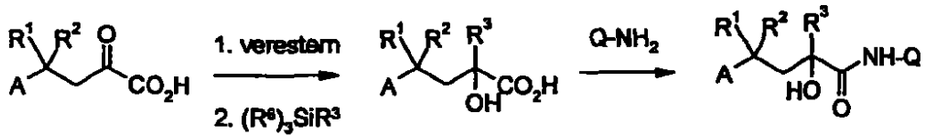
$$(R^6)_3Si\text{-}R^3$$

(IV)

wobei R^3 die oben angegebene Bedeutung hat und R^6 eine C_1-C_5-Alkylgruppe bezeichnet und die drei R^6-Gruppen nicht gleich sein müssen, in Gegenwart eines Katalysators, z.B. Fluorid-Salzen oder Basen, wie etwa Alkalicarbonaten (*J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393), zur Titelverbindung (I) umgesetzt.

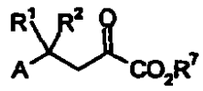
A2)

für B = CO



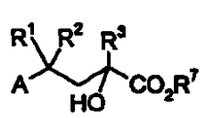
(II) (VIa) (I)

Alternativ können auch □-Ketosäuren (II) zu Verbindungen (V),



(V)

worin A, R^1 und R^2 wie oben beschrieben definiert sind und R^7 C_1-C_4-Alkyl ist, nach den üblichen Methoden, z.B. mit Thionylchlorid in Methanol oder Ethanol oder mit Methyliodid und Alkalicarbonat, verestert werden und in Analogie zur Reaktionsfolge A1) von (III) in (I) mit Alkylmetallverbindungen der Formel R^3-M worin R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat und M für ein Alkalimetall (Lithium, Natrium oder Kalium) oder MgX oder ZnX mit X = Halogen (Chlor, Brom, Iod) steht,
oder mit $(R^6)_3Si$-R^3 zur Verbindung (VI) umgesetzt werden.



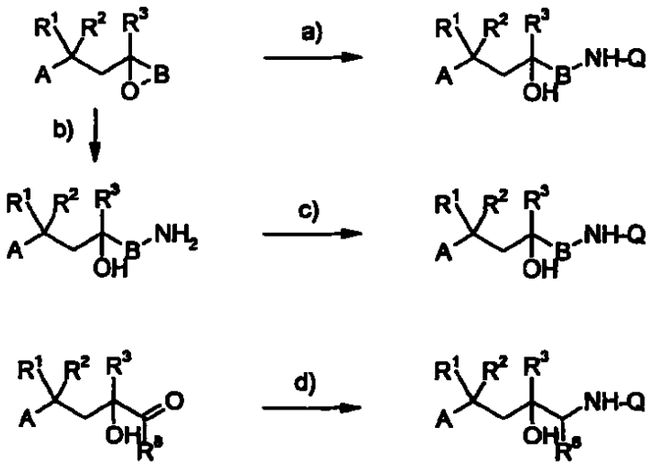
(VI)

Der Ester (VI) wird unter Standardbedingungen, etwa wäßriger Alkalihydroxidlösung, zur Säure (VIa; R^7 = H) verseift.

Die Säure (VIa) wird zur Kupplung mit einem Aminochinazolin, Aminochinoxalin, Aminocinnolin, Aminoindazol, Aminophthalazin, Aminonaphthyridin, Aminobenzothiazol Aminodihydroindolon-, Amoinodihydroisoindolon-, Aminobenzimidazol- oder Aminoindol unter Verwendung eines gängigen Aktivierungsreagenzes, z.B. Thionylchlorid, gegebenenfalls in der Gegenwart eines Katalysators wie Dimethylaminopyridin, zur Titelverbindung (I) umgesetzt.

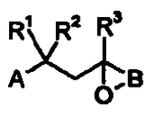
B)

<u>für B = eine gegebenenfalls durch Methyl oder Ethyl substituierte Methylengruppe</u>

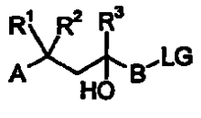


a)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII) oder (VIII),



(VII)



(VIII)

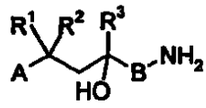
worin A, B und R^1, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben und LG eine beliebige Fluchtgruppe wie Halogenid oder Sulfonat bedeutet, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX) oder (X)

Q-NH-R^9 (IX) Q-N=C=O (X)

worin R^9 ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_5-Acylgruppe oder Alkoxy- oder Aryloxycarbonylgruppe bedeutet und Q die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, wobei der Rest R^9 abgespalten oder ein intermediär gebildetes Oxazolidinon (vgl. z.B. S.J. Brickner, D.K. Hutchinson, M.R. Barbachyn, P.R. Manninen, D.A. Ulanowicz, S.A. Garmon, K.C. Grega, S.K. Hendges, D.S. Toops, C.W. Ford, G.E. Zurenko *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 673) beispielsweise mit wäßrigen Alkalihydroxiden gespalten wird, um zur Titelverbindung (I) zu gelangen.

b)

Ein anderer Weg besteht darin, Verbindungen der Formel (VII) oder (VIII) mit Stickstoffnucleophilen, beispielsweise Azid-Salzen oder Ammoniak umzusetzen, wobei sich im ersten Falle eine Reduktion in der dem Fachmann bekannten Weise, z.B. mit komplexen Hydridreagenzien, wie Lithiumaluminiumhydrid, oder durch eine Übergangsmetall-katalysierte Hydrogenolyse anschließt, um zu Verbindungen der Formel (XI) zu gelangen.



(XI)

Den Resten R^1-R^3, A und B kommt die gleiche Bedeutung wie oben angegeben zu.

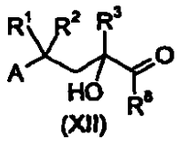
c)

Verbindung (XI) kann unter Basenkatalyse, z.B. in Gegenwart tertiärer Aminbasen oder Alkalicarbonaten oder -hydroxiden, oder unter Übergangsmetallkatalyse, z.B. Palladiumkatalyse (J.P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S.L. Buchwald *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805; J.F. Hartwig *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852), mit einem halogenierten Chinazolin, Chinoxalin,

Cinnolin, Indazol, Phthalazin, Naphthyridin, Benzothiazol Dihydroindolon, Dihydroisoindolon-, Benzimidazol- oder Indol in die Titelverbindung (I) übergeführt werden.

d)

Schließlich lässt sich die Titelverbindung (I) auch durch reduktive Aminierung einer Verbindung der Formel (XII), die nach dem Fachmann bekannten Methoden aus Verbindung (VI) mittels Reduktion oder Alkylierung erhalten werden kann, mit Q-NH_2 synthetisieren, wobei z.B Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Wasserstoff unter Palladium Katalyse als Reduktionsmittel in Betracht kommen.



(XII)

R^8 bedeutet Wasserstoff, Methyl oder Ethyl gemäß der für die Methylengruppe in B definierten Substituenten.

Im Falle, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I als Salze vorliegen, kann dies beispielsweise in der Form des Hydrochlorids, Sulfats, Nitrats, Phosphats, Pivalats, Maleats, Fumarats, Tartrats, Benzoats, Mesylats, Citrats oder Succinats sein.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen als racemische Gemische vorliegen, können sie nach dem Fachmann geläufigen Methoden der Racemattrennung in die reinen, optisch aktiven Formen aufgetrennt werden. Beispielsweise lassen sich die racemischen Gemische durch Chromatographie an einem selbst optisch aktiven Trägermaterial (CHIRALPAK AD®) in die reinen Isomere trennen. Es ist auch möglich, die freie Hydroxygruppe in einer racemischen Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer optisch aktiven Säure zu verestern. Die erhaltenen diastereoisomeren Ester können durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch getrennt werden. Die

getrennten Ester werden dann jeweils zu den optisch reinen Isomeren verseift. Als optisch aktive Säure kann beispielsweise Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Weinsäure verwendet werden.

Die Bindung der Substanzen an den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) und weitere Steroidhormon-Rezeptoren (Mineralcorticoid-Rezeptor (MR), Progesteron-Rezeptor (PR) und Androgen-Rezeptor (AR)) wird mit Hilfe rekombinant hergestellter Rezeptoren überprüft. Cytosolpräparationen von Sf9 Zellen, die mit rekombinanten Baculoviren, die für den GR kodieren, infiziert worden waren, werden für die Bindungsuntersuchungen eingesetzt. Im Vergleich zur Bezugssubstanz [^{3}H]-Dexamethason zeigen die Substanzen eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR.
Darüber hinaus zeigen die hier beschriebenen durch Chinazoline, Chinoxaline, Cinnoline, Indazole, Phthalazine, Naphthyridine, Benzothiazole, Dihydroindolone, Dihydroisoindolone, Benzimidazole und Indole substituierten Verbindungen der Formel (I) eine hohe Selektivität für den Glucocorticoid-Rezeptor. So zeigt Beispiel 2 z.B. folgendes Profil: IC_{50}(GR) = 1.8 nM; IC_{50}(MR), IC_{50}(PR), IC_{50}(AR) > 1 □M und die Verbindung aus Beispiel 52: IC_{50}(GR) = 10 nM; IC_{50}(MR), IC_{50}(PR), IC_{50}(AR) > 1 □M.

Als wesentlicher, molekularer Mechanismus für die antiinflammatorische Wirkung von Glucocorticoiden wird die durch den GR vermittelte Hemmung der Transkription von Cytokinen, Adhäsionsmolekülen, Enzymen und anderer pro - inflammatorischen Faktoren angesehen. Diese Hemmung wird durch eine Interaktion des GR mit anderen Trankriptionsfaktoren, z.B. AP-1 und NF-kappa-B, bewirkt (zur Übersicht siehe Cato, ACB and Wade E, BioEssays 18, 371-378 1996).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die durch Lipopolysacchard (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzellline THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt.

Die antiinflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden im Tierexperiment durch Testen in der Crotonöl - induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet (J. Exp Med. (1995), **182**, 99-108). Hierzu wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung topisch auf die Ohren appliziert. Die Testsubstanzen wurden gleichzeitig oder zwei Stunden vor dem Crotonöl ebenfalls topisch oder systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem, die Peroxidaseaktivität als Maß für die Einwanderungen von Granulozyten und die Elastaseaktivität als Maß für die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen in diesem Test sowohl nach topischer, als auch nach systemischer Applikation die drei oben genannten Entzündungsparameter.

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Glucocorticoid - Therapie ist der sogenannte "Steroiddiabetes" [vgl. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. Ursache hierfür ist die Stimulation der Gluconeogenese in der Leber durch Induktion der hierfür verantwortlichen Enzyme und durch freie Aminosäuren, die aus dem Abbau von Proteinen (katabole Wirkung der Glucocorticoide) entstehen. Ein Schlüsselenzym des katabolen Stoffwechsels in der Leber ist die Tyrosin-aminotranferase (TAT). Die Aktivität dieses Enzyms kann photometrisch aus Leberhomogenaten bestimmt werden und stellt ein gutes Maß für die unerwünschten metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide dar. Zur Messung der TAT - Induktion werden die Tiere 8 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT - Aktivität im Homogenat gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I induzieren in diesem Test in Dosen, in denen sie antiinflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringem Maße die Tyrosinaminotransferase.

Aufgrund ihrer antiinflammatorischen und zusätzlichen anti-allergischen, immun-suppressiven und anti-proliferativen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Medikamente zur Behandlung oder

Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen verwendet werden: Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG" für die folgenden Indikationen:

(i) Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale
- Bronchitis unterschiedlicher Genese
- Alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis,
- Alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem
- Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck

(ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica
- Reaktive Arthritis
- Entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese
- Arthritische Symtome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen)
- Traumatische Arthritiden
- Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis- Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom

(iii) Allergien, die mit entzündlichen, und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., Anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontakdermatitis

(iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)

- Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Erythema nodosum

(v) Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Atopische Dermatitis (vor allem bei Kindern)
- Psoriasis
- Pityriasis rubra pilaris
- Erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedlichen Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.
- Bullöse Dermatosen
- Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises,
- Pruritus (z. B. allergischer Genese)
- Seborrhoisches Ekzem
- Rosacea
- Pemphigus vulgaris
- Erythema exsudativum multiforme
- Balanitis
- Vulvitis
- Haarausfall wie Alopecia areata
- Cutane T – Zell - Lymphome

(vi) Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Nephrotisches Syndrom
- Alle Nephritiden

(vii) Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- akuter Leberzellzerfall
- akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, arzneimittelinduziert
- chronisch aggressive und / oder chronisch intermittierende Hepatitis

(viii) Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- regionale Enteritis (Morbus Crohn)
- Colitis Ulcerosa
- Gastritis

- Refluxoesophagitis
- Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue

(ix) Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen

- Analekzem
- Fissuren
- Hämorrhoiden
- idiopathische Proktitis

(x) Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- allergische Keratitis, Uveitis, Iritis,
- Konjunktivitis
- Blepharitis
- Neuritis nervi optici
- Chorioditis
- Ophtalmia sympathica

(xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- allergische Rhinitis, Heuschnupfen
- Otitis externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.
- Otitis media

(xii) Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem
- Multiple Sklerose
- akute Encephalomyelitis
- Meningitis
- verschieden Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe

(xiii) Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Erworbene hämolytische Anämie
- Idopathische Thrombocytopenia

(xiv) Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen·

- Akute lymphatische Leukämie
- Maligne Lymphome
- Lymphogranulomatosen
- Lymphosarkome
- Ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma- Bronchial- und Prostatakarzinom

(xv) Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Endokrine Orbitopathie
- Thyreotoxische Krise
- Thyreoiditis de Quervain
- Hashimoto Thyreoiditis
- Morbus Basedow

(xvi) Organ- und Gewebstransplantationen , Graft-versus-host-disease(xvii) Schwere Schockzustände, z.B anaphylaktischer Schock , systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

(xviii)Substitutionstherapie bei:

- angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom
- erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitits, postinfektiös, Tumoren, Metastasen etc.
- angeboren sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopitutitarismus
- erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren etc.

(xix) Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen: •

- z.B. in Kombination mit einem 5-HT3-Antagonisten bei Zytostika - bedingten Erbrechen.

(xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Therapie und Prophylaxe weiterer oben nicht genannter Krankheitszustände eingesetzt werden, für die heute synthetische Glucocorticoide verwendet werden (siehe dazu Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Alle zuvor genannten Indikationen (i) bis (xx) sind ausführlich beschrieben in Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

Für die therapeutischen Wirkungen bei den oben genannten Krankheitszuständen ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der Wirkstärke der Verbindung der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände, sowie der Verwendung als Prophylaktikum oder Therapeutikum ab.

Die Erfindung liefert weiterhin

(i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I oder deren Gemisch zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von einer ERKRANKUNG;

(ii) ein Verfahren zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welches Verfahren eine Verabreichung einer Verbindungsmenge gemäß der Erfindung umfasst, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Verbindungsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;

(iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welche Behandlung eines der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfasst.

Im allgemeinen sind bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 1 µg bis 100.000 µg der erfindungsgemäßen Verbindung pro kg Körpergewicht umfassen Bei größeren Säugetieren, beispielsweise dem Menschen, liegt eine empfohlene tägliche Dosis im Bereich von 1 µg bis 100.000 µg pro kg Körpergewicht. Bevorzugt ist eine Dosis von 10 bis 30.000 µg pro kg Körpergewicht, mehr bevorzugt eine Dosis von 10 bis 10.000 µg pro kg Körpergewicht. Zum Beispiel wird diese Dosis zweckmäßigerweise mehrmals täglich verabreicht. Zur Behandlung eines akuten Schocks (z.B. anaphylaktischer Schock) können Einzeldosen gegeben werden, die deutlich über den oben genannten Dosen liegen.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Füllstoffen, Zerfallsbeeinflussern, Bindemitteln, Feuchthaltemitteln, Gleitmitteln, Absorptionsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien, Färbemitteln usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation sind Injektion- und Infusionszubereitungen möglich.

Für die intraartikulären Injektion können entsprechend zubereitet Kristallsuspensionen verwendet werden.

Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entprechende Depotpräparationen verwendet werden.

Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z B. in Form von Klysmen) und Salben sowohl zur systemischen, als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

Zur pulmonalen Applikation der neuen Verbindungen können diese in Form von Aerosolen und Inhalaten verwendet werden.

Für die lokale Anwendung an Augen, äußerem Gehörgang, Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen können die neuen Verbindungen als Tropfen, Salben und Tinkturen in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden.

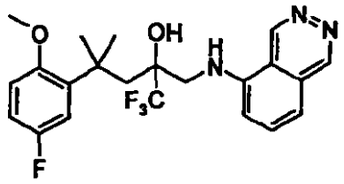
Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Milch und Tinkturen möglich. Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0.01% - 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

Die Erfindung umfasst ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff.
Weiterhin gehören zur Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen und annehmbaren Hilfsstoffen und Trägerstoffen. Ebenfalls umfasst die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine oder mehrere der pharmazeutisch aktiven, erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch oder deren pharmazeutisch verträgliches Salz oder pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und Trägerstoffe enthält.

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie darauf beschränken zu wollen Die Synthesen von wichtigen Vorstufen, die im Rahmen des experimentellen Teils nicht offenbart sind, sind bereits Stand der Technik, und können zum Beispiel aus der WO 98/54159 , (WO 00/32584) oder WO 02/10143 entnommen werden.

Experimenteller Teil

Beispiel 1



4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(phthalazin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

4-(5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal

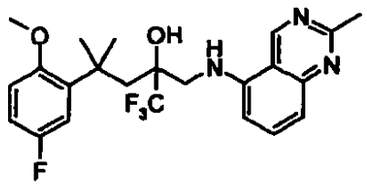
0.81ml (8.67 mmol) Oxalylclorid werden in 15 ml Dichlormethan auf -60°C gekühlt und mit 1.6 ml (22.6 mmol) Dimethylsulfoxid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Nach 15 min werden 1.0 g (3.22 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentan-1,2-diol (WO 00/32584) in 10 ml Dichlormethan zugeben und die Mischung wird für eine Stunde bei -60°C gerührt. Es werden 4 1 ml (29 mmol) Triethylamin zugegeben und man läßt die Mischung über 30 min auf RT erwärmen. Man gießt in 50 ml Wasser und extrahiert mit CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-30 %) werden 600 mg des Produkts erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.38 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.23 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.77 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 9.05 (s, 1H).

Zu 70 mg (0.48 mmol) 5-Aminophthalazin (I.A. Shaikh, F. Johnson, A.P. Grollman J. Med. Chem.1986, 26, 1329-1340) in 2 ml Essigsäure werden 200 mg (0.65 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal in 5 ml Toluol gegeben. Die Reaktionslösung wird 6 Stunden zum Rückfluss unter Wasserabscheidung erhitzt und weitere 4 Stunden über Molsieb (4 A) refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und Reste Essigsäure werden durch azeotrope Codestillation mit Toluen beseitigt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 40 mg

4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(phthalazin-5-ylimino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol erhalten. Zu 10 mg Imin in 10 ml Ethylacetat und 1 ml Triethylamin werden 20 mg Palladium auf Kohle gegeben und man schüttelt 2 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration vom Katalysator befreit und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 4 mg des gewünschten Produktes erhalten ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ = 1.44 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

Beispiel 2



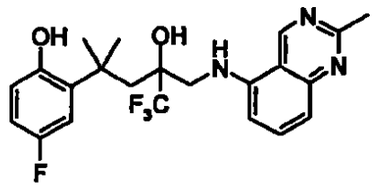
4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methychinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

5-Amino-2-methychinazolin

12,7g (mmol) 2-Methyl-5-nitro-3H-chinazolin-4-on (M.T. Bogert, V.J. Chambers *J. Org Chem.* **1905**, 649-658) und 37,5g Phosphorpentachlorid werden in 75 ml Phosphorylchlorid über 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ges. $NaHCO_3$ Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 14g 4-Chlor-2-methyl-5-nitrochinazolin, von denen 4.5 g (20.2 mmol) in 225 ml Ethylacetat und 22.5 ml Triethylamin gelöst werden. Man gibt 2 g Palladium auf Kohle zu und rührt bei Eiskühlung 4 Stunden unter einer Wasserstoff-atmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration über Celite vom Katalysator befreit, wobei mit 200 ml Ethanol nachgewaschen wird, und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester-Ethanol (0-10%) werden 530 mg des Produkts erhalten.^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.87 (s, 3H), 4.52 (br., 2H), 6.77 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 9.40 (s, 1H).

180 mg (0.48 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 50 mg 5-Amino-2-methychinazolin werden in 20 ml Dichlorethan und 2 ml Essigsäure unter kontinuierlichem langsamen Entfernen des Lösungsmittels über 5 Stunden auf 5 ml aufkonzentriert. Das restliche Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und Reste Essigsäure werden durch azeotrope Codestillation mit Toluen beseitigt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 58 mg 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methychinazolin-5-ylimino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol erhalten. Zum Imin in 10 ml Ethylacetat und 1 ml Triethylamin werden 20 mg Palladium auf Kohle gegeben und man schüttelt 2 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration vom Katalysator befreit und eingedampft. Man nimmt in 5 ml Chloroform auf und gibt 200 mg aktiviertes Mangandioxid zu und rührt 30 min. Es wird über Celite filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 22 mg des Produkts erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.47 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.38 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 2,83 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.70 (br., 1H), 6.05 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.88 (ddd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 9.16 (s, 1H).

Beispiel 3



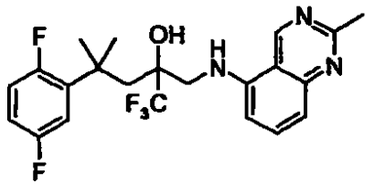
4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methychinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

103 mg (0.23 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methychinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol in 10 ml CH_2Cl_2 werden bei 0 °C mit 5 ml 1M Bortribromid-CH_2Cl_2-Lösung versetzt. Nach 10 h werden weitere 5 ml 1M Bortribromid-CH_2Cl_2-Lösung zugegeben und bei Raumtemperatur wird der Ansatz nach 72 h in gesättigte $NaHCO_3$ gegossen, 20 Minuten gerührt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte

werden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Chromatographie mit Hexan-2-Propanol (0-20 %) an Kieselgel liefert 80 mg des Produkts.

'H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1 51 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.37 (d, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 5.05 (br., 1H), 6.20 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

Beispiel 4



4-(2,5-Difluorphenyl)-4-methyl-1-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

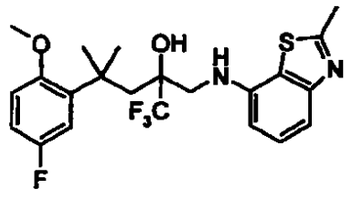
4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal

5.4 g (15.5 mmol) 4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-valeriansäureethylester (WO 02/10143) werden bei 0°C in Diethylether gelöst und innerhalb von 20 min mit 1.76 g (46.5 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt Man lässt bei RT 4 h lang rühren, gibt vorsichtig soviel gesättigte $NaHCO_3$-Lösung zu, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird. Die Mischung wird mit Essigester verdünnt, noch 15 min gerührt und dann der gebildete Niederschlag abfiltriert. Man engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (50 %). Man erhält 2.45 g 2,5-Difluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol als schwach gelbliches kristallisierendes Öl. 800 mg (2.8 mmol) 4-(2,5-Difluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol werden in 20 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C 9.5 ml DMSO und 1.95 ml Triethylamin zugegeben. Die Lösung wird langsam mit 1.34 g (8.4 mmol) SO_3-Pyridin-Komplex versetzt und 2 h bei 0°C gerührt. Die Mischung wird zwischen ges. Ammoniumchloridlösung und MTBE verteilt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit $NaSO_4$ getrocknet. Man engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit

Hexan/Essigester (30%). Man erhält 710 mg des gewünschten Produkts. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.41 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.39 (d, 2H), 3.02 (d, 1H), 3.61 (s, 1H), 6.84-7.18 (m, 3H), 9.23 (s, 1H).

240 mg (0.84 mmol) 4-(2,5-Difluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal und 200 mg (1.26 mmol) 5-Amino-2-methyl-chinazolin werden zunächst analog Beispiel 2 umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) erhält man 80 mg 4-(2,5-Difluorphenyl)-4-methyl-1-(2-methylchinazolin-5-ylimino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol, die in Essigester / Ethanol 1:1 wieder aufgenommen und mit 10 mg Palladium-Katalysator (10% auf Aktivkohle) unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert werden. Nach 5 Stunden bei RT wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Man nimmt den Rückstand in Chloroform wieder auf und setzt analog Beispiel 2 mit Braunstein um. Nach chromatographischer Reinigung erhält man 15 mg des gewünschten Produkts als rotbraunen Film. MS (ESI): 440 (M+H); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.61 (d, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.19-3.35 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 9.14 (d, 1H).

Beispiel 5

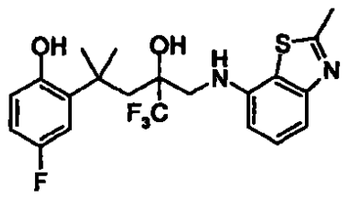


4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methylbenzothiazol-7-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

200 mg (0,65mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal und 126 mg (0,77 mmol) 7-Amino-2-methylbenzothiazol (Libeer et al. *Bull.Soc.Chim.Belg.*; **1971**; *80*; 43-47) werden in 8 ml Essigsäure über 5 h auf 125°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit 214 mg (1.01 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und lässt 16 h rühren. Nach der Zugabe von weiteren 100 mg (0.47 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 2 Stunden Rühren gibt man Toluol zu und engt im Vakuum ein. Der

Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat und ges. Natriumchlorid Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-50 %) werden 221 mg des Produkts erhalten ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.45 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.82 (s, 3H), 3 14 (s, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.28 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.23 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.96 (ddd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.42 (d, 1H).

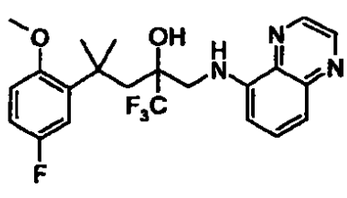
Beispiel 6



4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methylbenzothiazol-7-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog zu Beispiel 3 werden 150 mg (0.13 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methylbenzothiazol-7-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol in 15 ml CH_2Cl_2 mit 6.8 ml 1M Bortribromid-CH_2Cl_2-Lösung umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 102 mg des Produkts erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.50 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.31 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.11 (br., 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.82 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.40 (d, 1H).

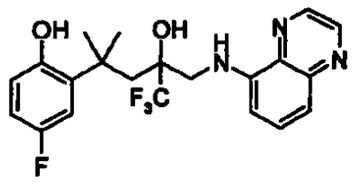
Beispiel 7



1-(Chinoxalin-5-ylamino)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Zu 80 mg (0.55 mmol) 5-Aminochinoxalin (J. Salon, V. Milata, N. Pronayova, J. Lesko *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 293-299)in 2 ml Essigsäure werden 140 mg (0.46 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal, gelöst in 5 ml Dichlorethan gegeben. Die Reaktionslösung wird 5 Stunden über Molsieb (4 A) refluxiert. Die Mischung wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt und extrahiert (CH_2Cl_2). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (ges. NaCl-Lösung), getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (0-50%) erhält man 82 mg 1-(Chinoxalin-5-ylimino)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol, die in 3 ml Methanol aufgenommen und mit 100 µl Essigsäure und 10 mg (0.26 mmol) $NaBH_4$ versetzt werden. Die Reaktionsmischung wird 2 Tage bei RT gerührt, dabei werden zwei mal jeweils weitere 10 mg $NaBH_4$ zugesetzt. Die Mischung wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt und extrahiert (CH_2Cl_2). Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (ges. NaCl-Lösung), getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (10-50%) gereinigt. Man erhält 40 mg des gewünschten Produkts, das aus Hexan/Diethylether rekristallisiert werden kann. MS (ESI): 438 (M+H); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.46 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.99 (s, 1H), 3.22-3.49 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.07 (d, 1H), 6 81 (dd, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.80 (d, 1H).

Beispiel 8

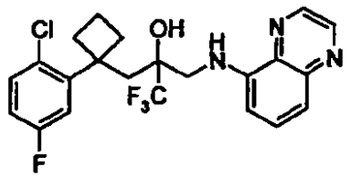


1-(Chinoxalin-5-ylamino)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog zu Beispiel 3 werden 30 mg (68 µmol) 1-(Chinoxalin-5-ylamino)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol, gelöst in 3 ml

Dichlormethan mit 3 ml Bortribromid-Lösung (1 M in CH_2Cl_2) umgesetzt und bei RT 24 h gerührt Die Mischung wird zwischen Essigester und ges. $NaHCO_3$-Lösung verteilt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen (ges. NaCl-Lösung), getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (20%) gereinigt. Man erhält 15 mg des gewünschten Produkts. MS (ESI). 424 (M+H); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.46 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.28 (d, 1H), 2.58 (d, 1H), 2.97 (br, 1H), 3.30-3.56 (m, 4H), 6.18 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.76-6.83 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

Beispiel 9



□-[(Chinoxalin-5-ylamino)methyl]-1-(2-chlor-5-fluorphenyl)-□-(trifluormethyl) cyclobutanethanol

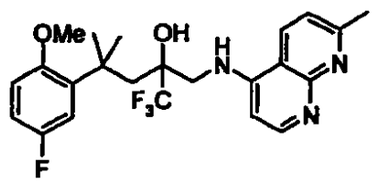
1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-□-hydroxy-□-(trifluormethyl)cyclobutanpropanal

3.1 g (8.7 mmol) 1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-□-hydroxy-□-(trifluormethyl) cyclobutanpropionsäureethylester (WO 02/10143) werden analog Beispiel 4 mit 990 mg (26.1 mmol) Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt. Man erhält 1.80 g 1-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-□-(hydroxy)-□-(trifluormethyl)cyclobutanpropanol als schwach gelbliches Öl. In 20 ml Dichlormethan werden 493 µl (2.56 mmol) Oxalylchlorid vorgelegt. Bei –75°C werden 802 µl (11.3 mmol) DMSO und nach 15 min rühren eine Lösung von 800 mg (2.56 mmol) des 1-[(Chlor-5-fluorphenyl)-□-(hydroxy)-□-(trifluormethyl)cyclobutanpropanol in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Nach weiteren 15 min werden 2.20 ml (15.8 mmol) Triethylamin zugetropft und weitere 30 min bei –60°C und 30 min bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet, die Phasen getrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit $NaSO_4$ getrocknet. Man engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit

Hexan/Essigester (30%). Man erhält 810 mg des gewünschten Produkts. MS (CI): 342 ($M+NH_4$); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.74-1.92 (m, 1H), 2.00-2.70 (m, 5H), 2.86 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.52 (s, 1H), 6.79-6.93 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 2H), 8.94 (s, 1H).

Zu 325 mg (0.96 mmol) 5-Aminochinoxalin (J. Salon, V. Milata, N. Pronayova, J. Lesko *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 293-299) in 3 ml Essigsäure werden 200 mg (0.64 mmol) 1-[2-Chlor-5-fluorphenyl)-□-hydroxy-□-(trifluormethyl)cyclobutanpro-panal in 2 ml Toluol gegeben und 24 h bei RT gerührt. Die Lösung wird zwischen Toluol und Wasser verteilt, die wässrige Phase mit Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösemittel entfernt. Das rohe □-[(Chinoxalin-5-ylimino)methyl]-1-(2-chlor-5-fluorphenyl)-□-(trifluor-methyl)cyclobutanethanol wird in Methanol/Essigsäure 1:1 aufgenommen und mit 100 mg (2.66 mmol) $NaBH_4$ versetzt. Nach 6 Stunden rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung abgebrochen und die Mischung mit Dichlormethan verdünnt. Nach Extraktion mit Dichlormethan werden die vereinigten organischen Phasen gewaschen (ges. NaCl-Lösung), getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösemittel entfernt. Man erhält 280 mg Produkt als dunkelrotes Harz, das aus Hexan/Diethylether kristallisiert werden kann. MS (ESI): 454 (M+H).

Beispiel 10



4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-1,8-naphthyridin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

1-Amino-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)propan-2-ol

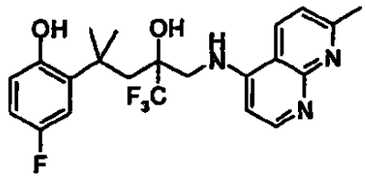
1.0 g (3.4 mmol) 2-[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl-2-methylpropyl]-2-(trifluormethyl)oxiran (WO 00/32584) in 68 ml THF werden mit 1.1 g Natriumazid und 180 mg Ammoniumchlorid in 14 ml Wasser und 26 ml Ethanol 6 h unter

Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird eingeengt, mit Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-15 %) liefert 950 mg 1-Azido-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)propan-2-ol. Diese werden in 29 ml THF gelöst und bei 0 °C portionsweise mit 270 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach 1 h wird der Ansatz mit Essigester und Wasser behandelt und über Celite filtriert. Die Essigesterphase wird getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. 920 mg Amin werden erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.4 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.15 (d, 1H), 2.45 (d, 1H), 2.55 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.80 (m), 3.8 (s, 3H), 6.8 (dd, 1H), 6.9 (td, 1H), 7.05 (dd, 1H)

202 mg (1,13 mmol) 5-Chlor-2-methyl-1,8-naphthyridin (E.V. Brown, *J. Org. Chem* **1965**, 1607-1609) werden zu 350 mg (1,13 mmol) 1-Amino-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und 128 mg (1,13 mmol) DABCO gegeben. Man erhitzt die für 1,5 h auf 150°C. Nach Chromatographie der erkalteten Schmelze an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (0-10%) erhält man 385 mg gewünschtes Produkt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.46 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.72 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.86 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.92 (ddd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.50 (d, 1H).

Beispiel 11

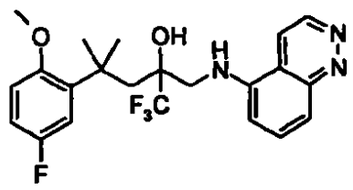


4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-1,8-naphthyridin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog zu Beispiel 3 werden mg (0.13 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-1,8-naphthyridin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol in 15 ml CH_2Cl_2 mit ml 1M Bortribromid-CH_2Cl_2-Lösung umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 102 mg des Produkts erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.50 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.31 (d,

1H), 2.79 (d, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.11 (br., 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.82 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7. (d, 1H).

Beispiel 12

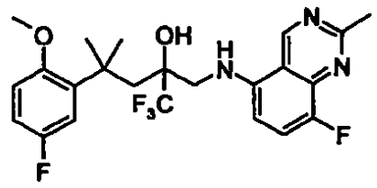


1-(Cinnolin-5-ylamino)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

240 mg (0.78 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal und 170 mg (1.17 mmol) 5-Aminocinnolin (J.R. Elkins, E.V. Brown *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, 639-646) werden in 10 ml Dichlorethan gelöst. Man setzt 1 ml Essigsäure und 30 mg gepulvertes Molsieb (4 A) zu, und refluxiert 6 h über Molsieb (4 A). Die Reaktionsmischung wird zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. $NaHCO_3$-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Man engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Hexan/Essigester (20 bis 50%). Man erhält 70 mg 1-(Cinnolin-5-ylimino)-4-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol, von dem 30 mg in THF aufgenommen und mit 10 mg (0.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid und 100 µl Essigsäure versetzt werden. Nach 6 h rühren bei RT verteilt man zwischen Wasser und CH_2Cl_2 und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Chloroform wieder auf, setzt eine Spatelspitze aktiviertes Mangandioxid hinzu und rührt 2 h bei RT. Dann wird der Braunstein abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan/Essigester (20 bis 50%) chromatographiert. Man erhält 3.3 mg des gewünschten Produkts als roten Film. MS (ESI): 438 (M+H); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.59 (dd, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.24

(dd, 1H), 3 37 (dd, 1H), 3 89 (s, 3H), 4.80-4.84 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 7 05 (dd, 1H), 7.76-7.87 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 9.08 (d, 1H).

Beispiel 13



4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin

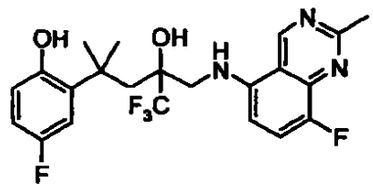
Zu einer Lösung von 3.35 g (20.25 mmol) Chloralhydrat und 21.27 g (149.7 mmol) Natriumsulfat in 72 ml Wasser wird eine 50°C warme Lösung von 2.4 g (18.6 mmol) 2,5-Difluoranilin in 11 ml Wasser und 1.6 ml konz. Salzsäure (37%) gegeben, die bei dieser Temperatur vorher 1 h gerührt wurde. Man rührt weitere 30 min bei RT und erhitzt nach der Zugabe von 4.09 g (58.9 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 19 ml Wasser über 45 min auf 125°C und hält diese Temperatur für 5 min. Nach dem Abkühlen und einer weiteren Stunde wird der ausgefallene hellbraune Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 3.0g (15.0 mmol) des Hydroxylimins als Zwischenprodukt, die portionsweise in 15 ml konz. Schwefelsäure bei 60°C gelöst werden. Nach vollständiger Zugabe erhitzt man 2 Stunden auf 80°C und 4h auf 90°C. Man läßt abkühlen und gießt die Lösung auf 100g Eis. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-45 %) werden 1,2 g (7.1 mmol) des 4,7-Difluorisatins erhalten. Zum Isatin in 30 ml einer 1 molaren Natronlauge werden über 10 min 1.8 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid Lösung getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei RT wird auf 0°C gekühlt und es werden 5 ml einer 4 molaren Salzsäure zugegeben und mit 50 ml Wasser verdünnt. Man extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat, engt ein und erhält so quantitativ 1.27 g der 3,6-Difluoranthranilsäure, die ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

Die 3,6-Difluoranthranilsäure wird in 8 ml Essigsäureanhydrid 45 min lang auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die entstandene Essigsäure und überschüssiges Essigsäureanhydrid azeotrop mit Toluol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 40 ml einer 25%igen Ammoniaklösung verstzt und 72 Stunden gerührt. Man verdünnt mit Wasser und säuert mit Essigsäure an. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Die so erhaltenen 1,03 g (5.25 mmol) 5,8-Difluor-2-methyl-3H-chinazolin-4-on und 6 g Phosphorpentachlorid werden in 20 ml Phosphorylchlorid über 12 h auf 125°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ges. $NaHCO_3$ Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält quantitativ 1.7g 4-Chlor-5,8-difluor-2-methylchinazolin, die in 60 ml Ethylacetat und 5 ml Triethylamin gelöst werden. Man gibt 600 mg Palladium auf Kohle zu und schüttelt 2 h (480 ml Wasserstoffaufnahme) unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration über Celite vom Katalysator befreit, wobei mit 100 ml Ethanol nachgewaschen wurde, und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester-Ethanol (0-40 %) werden 550 mg 5,8-Difluor-2-methylchinazolin erhalten. Zu 240 mg (1.3 mmol) 5,8-Difluor-2-methylchinazolin, 300 mg (1.13 mmol) 18-Krone-6 in 10 ml DMF werden 890 mg (13.7 mmol) Natriumazid gegeben und man erhitzt die Mischung über 8 h auf 125°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man chromatographiert an Kieselgel mit Ethylacetat und erhält 52 mg Produkt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.92 (s, 3H), 4.31 (br., 2H), 6.67 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H).

Zu 200 mg (0.48 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 40 mg (0.23 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin werden in Dichlorethan 50 mg Natriumacetat, 0,05 ml Trifluoressigsäure und 0,1 ml Essigsäure gegeben. Man erhitzt unter Rückfluss und entfernt nach 4 Stunden das Lösungsmittel im Vakuum unter Zusatz von Toluol. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 58 mg 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol erhalten. Zum Imin in

10 ml Ethylacetat und 1 ml Triethylamin werden 20 mg Palladium auf Kohle gegeben und man schüttelt 1 h unter einer Wassestoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration vom Katalysator befreit und eingedampft. Man nimmt in 5 ml Chloroform auf und gibt 200 mg aktiviertes Mangandioxid zu und rührt 30 min. Es wird über Celite filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 12 mg des Produkts erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.46 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.37 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 2,90 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.50 (br., 1H), 5.94 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 9.16 (s, 1H).

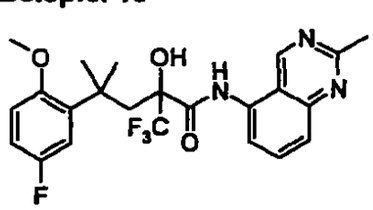
Beispiel 14



4-(5-Fluor-2-hydroxyoxyphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog zu Beispiel 3 werden 20 mg (43 µmol) 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol in 4 ml CH_2Cl_2 mit 2 ml 1M Bortribromid-CH_2Cl_2-Lösung umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/2-Propanol (10 %) werden 17 mg des Produkts erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.50 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.35 (d, 1H), 2.86 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 4.72 (br., 1H), 6.08 (dd, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.68 (ddd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 9.19 (s, 1H).

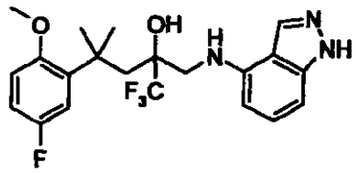
Beispiel 15



N-(2-Methylchinazolin-5-yl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentansäureamid

104 mg (0.41 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentansäure (WO 00/32584) und 100 mg (0.63 mmol) 5-Amino-2-methylchinazolin in 2 ml DMF werden bei RT unter Argon mit 102 mg (4.49 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man lässt 3 Sunden bei Raumtemperatur rühren, gießt die Reaktionsmischung in Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet (Na_2SO_4). Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70%) werden 64.9 mg N-(2-Methylchinazolin-5-yl)-4-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentansäureamid erhalten, die in 2.2 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt werden. Die Lösung wird mit 0.18 ml (Trifluormethyl)trimethylsilan und 243 mg Cäsiumcarbonat versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser hinzu, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das eingeengte Zwischenprodukt wird in 2 ml THF aufgenommen und 100 µl einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid werden zugegeben. Man rührt 30 Minuten, gibt Wasser zu, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-65%) werden 14.7 mg Produkt erhalten ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.44 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.85 (d, 1H), 2.91 (s, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

Beispiel 16



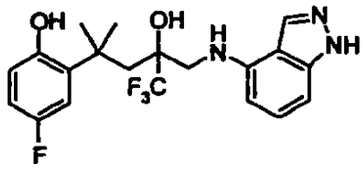
4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

154 mg 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 80 mg 1H-Indazol-4-ylamin (v. Auwers *Chem.Ber.*, **1920**, *53*, 1213) werden in 10 ml Toluol und 1,5 ml Essigsäure gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, die Ethylacetatphase zweimal mit

Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat(1.5+1) werden 172 mg 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylimino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol erhalten. MS(EI$^+$): 423/424.

148 mg Imin werden in 5 ml Methanol und 0.5 ml Essigsäure gelöst, mit 60 mg Natriumcyanoborhydrid vereinigt, 2 Stunden bei 0°C und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, die Ethylacetatphase zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat(1.5+1) werden 130 mg 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)- 4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol erhalten. MS(EI$^+$): 425/426, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.45 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.27 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.35 (d, 1H),), 3,85 (s, 3H), 5.67 (d, 1H), 6 83 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.86 (br, 1H).

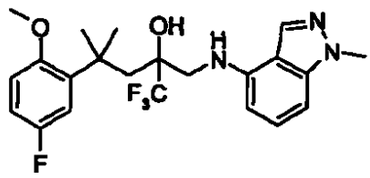
Beispiel 17



4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog zu Beispiel 3 werden 127 mg 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol mit 10 ml 1M Bortribromid-CH_2Cl_2-Lösung umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (40%) werden 60 mg 4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)- 4-methyl -2-(trifluormethyl)pentan-2-ol erhalten. Fp.: 164-165°C, MS(EI$^+$): 411/412 ^{1}H-NMR (D6-DMSO); δ = 1.37 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.92 (d, 1H), 2.92 (dd, 1H), 3.03-3.18 (2H), 5.16 (t(br), 1H), 5.58 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.85 (ddd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 12.7 (s, 1H)

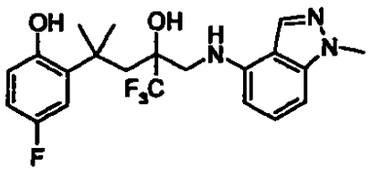
Beispiel 18



4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1-methyl-1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

154 mg 4-(5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 91 mg 1-Methyl-1H-indazol-4-ylamin (Sureau *Chimia*, **1961**, *15*, 195) werden wie im Beispiel 15 beschrieben zu 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1-methyl-1*H*-indazol-4-ylimino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol umgesetzt MS(EI$^+$): 437/438 und weiter mit Natriumcyanoborhydrid zu 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)- 4-methyl-1-(1-methyl-1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol reduziert. MS(EI$^+$): 439/440, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.46 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.27 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 3.05-3.20 (3H), 3.38 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.60 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.95 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H).

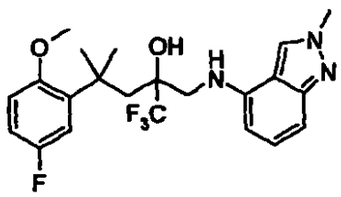
Beispiel 19



4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1-methyl-1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 3 werden aus 84 mg 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1-methyl-1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol 22 mg 4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1-methyl-1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol erhalten Fp.: 193-194°C, MS(EI$^+$): 425/426, ^{1}H-NMR (D6-DMSO); δ = 1.40 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.09-3.20 (2H), 3.90 (s, 3H), 5.26 (t(br), 1H),), 5.62 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.85 (ddd, 1H), 6.99-7.05 (2H), 7.93 (s, 1H), 9.75 (s, 1H)

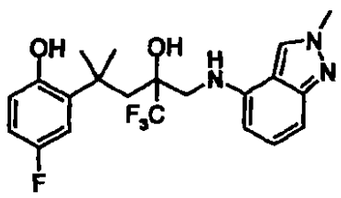
Beispiel 20



4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-2*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

154 mg 4-(5-Fluor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 91 mg 2-Methyl-2H-indazol-4-ylamin (Sureau *Chimia*, **1961**, *15*, 195) werden wie im Beispiel 15 beschrieben zu 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)- 4-methyl-1-(2-methyl-2*H*-indazol-4-ylimino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol umgesetzt [Fp.: 92-94°C, MS(EI$^+$): 437/438] und weiter mit Natriumcyanoborhydrid zu 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-2*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol reduziert. MS(EI$^+$): 439/440, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.47 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.29 (d(br), 1H), 3.33 (s(br), 1H), 3.75 (s(br), 1H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 5 55 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.95-7 07 (2H), 7.10 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H)

Beispiel 21

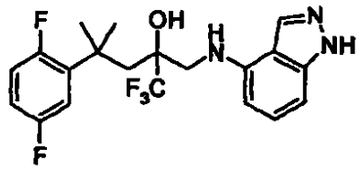


4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-2*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 3 werden aus 132 mg 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-2*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol 100 mg 4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-2*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol erhalten Fp.: 182°C, MS(EI$^+$): 425/426, ^{1}H-NMR (D6-DMSO); δ = 1.40 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.05-3.17

(2H), 4.07 (s, 3H), 5.00 (t(br), 1H), 5.38 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.72-6.90 (4H), 6.99 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)

Beispiel 22

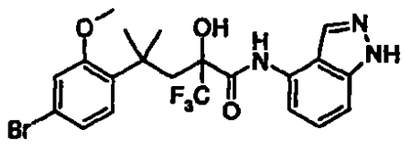


4-(2,5-Difluorphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 3 werden 207 mg (0.73 mmol) 4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal mit 150 mg (1.10 mmol) 1H-Indazol-4-ylamin (v. Auwers *Chem.Ber.*, **1920**, *53*, 1213) umgesetzt. Man erhält 110 mg 4-(2,5-Difluorphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylimino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol. 50 mg (0.12 mmol) davon werden analog Beispiel 7 mit 27 mg (0.72 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (20-30%) erhält man 18 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): □ = 1.48 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.27 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 3.23-3.38 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 6.83-7.01 (m, 3H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.89 (s, 1H)

Beispiel 23

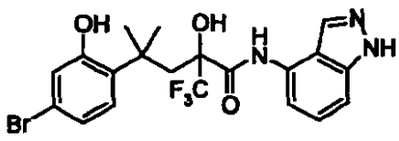


4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy- N-(1*H*-indazol-4-yl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentansäureamid

122 mg 4-Dimethylaminopyridin werden in der Wärme in 3 ml Sulfolan® gelöst, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 0.0525 ml Thionylchlorid vereinigt. Nach 45 Minuten bei Raumtemperatur wird mit 192 mg 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentansäure (WO 98/54159) versetzt und

erneut 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 90 mg *1H*-Indazol-4-ylamin (v. Auwers *Chem.Ber.*, **1920**, *53*, 1213) versetzt , 1 Stunde auf 80°C erwärmt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat vereinigt. Die Ethylacetatphase wird viermal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (50%) werden 150 mg 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-(*1H*-indazol-4-yl)- 4-methyl -2-(trifluormethyl)pentansäureamid erhalten MS(EI$^+$): 499/501 'H-NMR (D6-DMSO); δ = 1.38 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.17 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 13.1 (s, 1H)

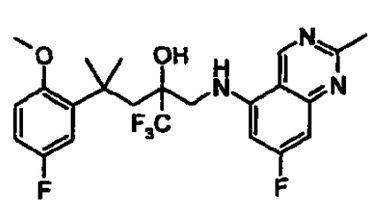
Beispiel 24



4-(4-Brom-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-(*1H*-indazol-4-yl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentansäureamid

Analog Beispiel 3 werden aus 100 mg 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-(*1H*-indazol-4-yl)- 4-methyl -2-(trifluormethyl)pentansäureamid 55 mg 4-(4-Brom-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-(*1H*-Indazol-4-yl)- 4-methyl -2-(trifluormethyl)pentansäureamid erhalten. MS(EI$^+$): 485/487, ^{1}H-NMR (D6-DMSO); δ = 1.42 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.23 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 13.12 (s, 1H)

Beispiel 25



4-(5-Fluor-2-methoxyoxyphenyl)-4-methyl-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

5-Amino-7-fluoro-2-methychinazolin

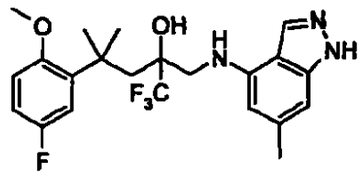
17 g (70,5 mmol) 3,6-Difluor-2-N-pivaloylaminobenzaldehyd (L. Florvall, I Fagervall, L.-G- Larsson, S.B. Ross, *Eur J. Med. Chem.* 34 (1999) *137-151*) , 9,2 g Acetamidin Hydrochlorid, 13,4g Kaliumcarbonat und 10,4 g Molekularsieb (4A) werden in 70 ml Butyronitril zusammengegeben. Man erhitzt unter heftigem Rühren 17 Stunden auf 145°C und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Chromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (0-70%) erhält man 4,5 g 7-Fluoro-5-N-pivaloylamino-2-methychinazolin.

1g (3,82 mmol) 7-Fluoro-5-N-pivaloylamino-2-methychinazolin werden in 74 ml Toluen gelöst und auf –70°C gekühlt. Über 30 min werden 9,5 ml (11,4 mmol) einer 1,2 M Disobutylaluminiumhydrid Lösung in Toluol zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung auf –40°C erwärmen und rührt 4 Stunden bei –40°C. Es wird langsam Wasser zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt bis sich ein Niederschlag bildet, der mittels Filtration durch Cellite entfernt wird Man trennt die Phasen, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-100%) werden 64 mg des Produkts erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.83 (s, 3H), 4.67 (br., 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H).

Zu 22 mg (0.07 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal und 11 mg (0.06 mmol) 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin in 4 ml Toluen werden 0.1 ml Titantetraethylat gegeben und die Mischung wird über 2,5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Cellite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das so roh erhaltene 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol wird in 8 ml Ethylacetat in 5 ml Ethylacetat und 0.5 ml Triethylamin werden 20 mg Palladium auf Kohle gegeben und man schüttelt 1 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration vom Katalysator befreit und eingedampft. Man nimmt in 5 ml Chloroform auf, gibt 50 mg aktiviertes Mangandioxid zu und rührt 20 min. Es wird über Cellite filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach

Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 18 mg des Produkts erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.47 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.44 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.97 (br., 1H), 5.83 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.92 (ddd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 8.98 (s, 1H).

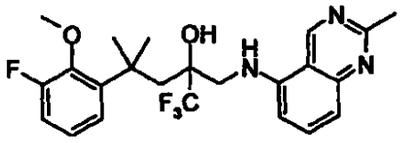
Beispiel 26



4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(6-methyl-1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 16 wird aus 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 6-Methyl-1H-indazol-4-ylamin (v. Auwers *Chem.Ber.*, **1920**, 53, 1213) das gewünschte Produkt erhalten. ^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.45 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.01 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.78 (d, 1H), 3 01 (d, 1H), 3.21 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).

Beispiel 27



4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormetyl)pentan-2-ol

2,6-Difluoranisol

20 g (153,74 mmol) 2,6-Difluorphenol werden in 200 ml Aceton gelöst und unter Stickstoff mit 42,5 g (307,48 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach Zugabe von 19,1 ml Methyliodid (2 Equivalente) wird dreieinhalb Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch filtriert, der Filterrückstand mit Aceton gewaschen und das Filtrat bis zur trockene einrotiert.

Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Es werden 17,27 g (77,9 %) des gewünschten Produkts erhalten. Es ist zu beachten, dass das Produkt leicht flüchtig ist. Die Badtemperatur sollte 30° C nicht überschreiten und das Vakuum des Rotationsverdampfers ist anzupassen.

2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropannitril

10 g (69,39 mol) 2,6-Difluoranisol werden in 200 ml Toluol gelöst und bei Raumtemperatur mit 5,75 g (83,27 mmol) Isobuttersäurenitril versetzt. Innerhalb von 35 Minuten werden 166,5 ml einer 0,5 molaren Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol zugetropft. Dabei erfolgt ein leichter Temperaturanstieg auf 27,5° C. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser und 400 ml Ethylacetat versetzt und mit 10%iger Schwefelsäure bis pH 4 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat geschüttelt (200 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole geschüttelt. Nach dem Trocknen, Filtrieren und dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 7,66 g (57,1 %) der gewünschten Verbindung.

2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropanal

7,66 g (39,64 mmol) des oben beschriebenen Nitrils werden in 158 ml Toluol gelöst. Bei –65 bis –60°C werden innerhalb von 40 Minuten 49,5 ml einer 1,2 molaren Lösung von DIBAH in Touluol zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei dieser Temperatur wird begonnen, 493 ml einer 10%igen L-(+)-Weinsäurelösung zuzutropfen. Nach 100 Millilitern ist die Temperatur auf –10° C gestiegen. Der Rest der Weinsäurelösung wird schnell zugegeben und der Ansatz zwei Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit je 400 ml Diethylether geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der erhaltene Rückstand (7,8 g = 102 %) wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

(E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäureethylester

Zu einer Lösung von 9,87 g (39,75 mmol) 2-Ethoxy-phosphonoessigsäuretriethylester in 40 ml absolutem THF werden bei 0° C 21,3 ml einer 2 molaren LDA-lösung in THF zugetropft. Nach 30minütigem Rühren bei 0° C werden 7,8 g (39,75 mmol) 2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropanal, gelöst in 26 ml THF, zügig bei 0° C zugetropft. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da Reaktinsgemsich wird auf Wasser gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoloiert werden 8,39 g (68,2 %) der gewünschten Verbindung.

(E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäure

8,39 g (27,03 mmol) (E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäureethylester werden mit 270 ml einer 1 N NaOH in Ethanol/Wasser (2:1) versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand zweimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen und nach DC Kontrolle verworfen. Die Wasserphasen werden mit conz. Salzsäure bis pH 3 angesäuert und zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand (5,89 g = 77,2 %) roh in die nächste Stufe eingesetzt.

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure

5,89 g (20,86 mmol) (E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäure werden bei Raumtemperatur mit 126 ml einer 1 molaren Schwefelsäure versetzt und nach Zugabe von 21 ml Eisessig 15 Stunden bei 90° C Badtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eisbadkühlung vorsichtig (schäumt stark) mit festem Kaliumcarbonat bis pH 9 versetzt. Es wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser

gewaschen und nach DC verworfen. Die vereinigten Wasserphasen werden mit conc. Salzsäure bis pH 4 angesäuert und zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Da der Rückstand noch Essigsäure enthält, wird er zweimal mit je 100 ml Toluol abrotiert. Der verbleibende Rückstand (4,14 g = 78,1 %) wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäurethylester

4,14 g (16,28 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure werden in 97 ml Ethanol gelöst, mit 1,79 ml Schwefelsäure versetzt und vier Stunden am Rückfluß gekocht Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand vorsichtig mitgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bis pH 9 versetzt. Es wird zweimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und anschließend mit Sole gewaschen. Nach Trocken, Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einrotieren des Lösemittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 4,16 g (90,6 %) der gewünschten Verbindung.

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-2-trimethylsilyloxy-pentansäureethylester

4,16 g (14,74 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester werden in 24 ml THF gelöst und bei 0° C mit 2,51 g (17,68 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan und 36,1 mg Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach zweieinhalb Rühren zwischen 0 und 5° C wird der Ansatz auf 50 ml Eiswasser gegossen. Es wird zweimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 5,24 g (83,8 %) der gewünschten Verbindung erhalten.

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-2-trimethylsilyloxy-pentan-1-ol

5,24 g (12,34 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-2-trimethylsilyloxy-pentansäurethylester werden in 45 ml Diethylether gelöst und bei 0 bis 5° C portionsweise mit 936,9 mg (24,69 mmol) $LiAlH_4$ versetzt. Nach viereinhalbstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch unter Eisbadkühlung vorsichtig mit gesättigter $NaHCO_3$ versetzt, eine Stunde in der Kälte und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem üblichen Aufarbeiten werden 4,11 g (87,1 %) eines Gemisches aus der gewünschten Verbindung und der Verbindung erhalten, bei der der Silylether gewandert ist. Das Gemisch wird roh in die nächste Stufe eingesetzt werden.

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol

4,11 g (10,75 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-2-trimethylsilyloxy-pentan-1-ol werden in 61 ml THF gelöst, mit 3,39 g (10,746 mmol) Bu_4NF trihydrat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden wie üblich mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen, Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einrotieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 2,71 g (81,4 %) der gewünschten Verbindung.

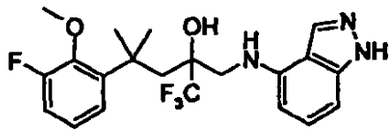
4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal

In einen ausgeheizten Kolben werden 765 mg (6,03 mmol) Oxalylchlorid in 13 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei –78° C werden 0,855 ml DMSO, gelöst in 2,5 ml Dichlormethan, zugetropft und der Ansatz fünf Minuten nachgerührt. Anschließend werden 1,7g (5,48 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol, gelöst in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 15minütigem Rühren wird der Ansatz vorsichtig mit 3,79 ml (27,40 mmol) Triethylamin versetzt, fünf Minuten bei –78° C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur kommen lassen. Es werden 20 ml Wasser zugegeben und der Ansatz eine weiter Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit 100 ml Dichlormethan geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit

1%iger Schwefelsäure, 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen. Nach dem üblichen Prozedere werden 1,617 g (96,2 %) des Aldehyds erhalten, der roh in die nachste Stufe eingesetzt wird.

Analog Beispiel 25 wird aus 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 5-Amino-2-methylchinazolin das gewünschte Produkt erhalten. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): □ = 1.45 (3H), 1.57 (3H), 2.35 (1H), 2.75 (1H), 2.82 (3H), 3.00-3.40 (3H), 4.00 (3H), 4,75 (1H), 6.10 (1H), 6.90-7.02 (2H), 7.05-7.18 (1H), 7.25 (1H), 7.55 (1H), 9.10 (1H).

Beispiel 28

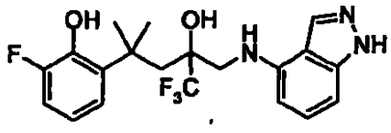


4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 16 wird aus 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 1H-Indazol-4-ylamin das gewünschte Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): □ = 1.49 (3H), 1.60 (3H), 2.30 (1H), 2.71 (1H), 3.18 (1H), 3.30 (1H), 4.05 (3H), 5,75 (1H), 6.85 (1H), 6.90-7.20 (4H), 7.80 (1H).

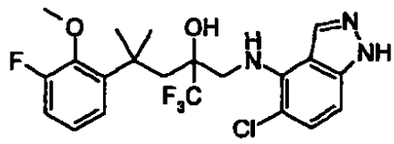
Beispiel 29



4-(3-Fluor-2-hydroxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 3 erhält man aus 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol das gewünschte Produkt.^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ = 1.42 (3H), 1.59 (3H), 1.95 (1H), 2.85-2.95 (1H), 3.03-3.18 (2H), 5.15 (1H), 5.55 (1H), 5.80 (1H), 6,65 (1H), 6.70-6.80 (1H), 6.90 (1H), 6.90-7.13 (2H), 7.95 (1H), 9.80 (1H), 12.70 (1H).

Beispiel 30



2-[(5-Chlor-1*H*-indazol-4-ylamino)-methyl]-1,1,1-trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpentan-2-ol

5-Chlor-4-nitro-1H-indazol

In 100 mL Essigsäure werden 2.24 g (12 mmol) 4-Chlor-2-methyl-3-nitrophenylamin, hergestellt nach Literatur (Mori et al., Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 4859ff. sowie Brand und Zöller, Chem. Ber. 1907, 3324ff.), gelöst. Bei 10°C werden 6.0 mL einer 2 molaren wässrigen Natriumnitritlösung zugetropft. Man gibt anschließend die Suspension innerhalb von 15 Minuten zur siedenden Essigsäure (150 mL) zu und lässt das Reaktionsgemisch 4 Stunden refluxieren. Nach Entfernen der Essigsäure im Vakuum nimmt man den Rückstand in Ethylacetat und gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung auf. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt (1.81 g, 76%) weiter umgesetzt.

^{1}H-NMR(300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.65 (d, 1H), 7 97 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 13.97 (s, 1H).

5-Chlor-1H-indazol-4-ylamin

Eine Lösung aus 5-Chlor-4-nitro-1*H*-indazol (872 mg, 4.41 mmol) wird mit 150 mg Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach 45 Minuten wird der Katalysator über eine Fritte abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand in 200 mL Ethylacetat aufgenommen und erwärmt. Nach erneutem Absaugen und Einengen des Filtrats erfolgt die Reinigung an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (100-33% Hexan). Man erhält 296 mg (40% der Theorie) des Produkts.

^{1}H-NMR(300 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.97 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).

2-[(5-Chlor-1H-indazol-4-ylimino)-methyl]-1,1,1-trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-pentan-2-ol

Eine Lösung aus 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylpentanal (278 mg, 0.9 mmol) und 5-Chlor-1H-indazol-4-ylamin (121 mg, 0.72 mmol) in 20 mL Xylol wird mit Titan(IV)ethylat (0.42 mL, 2.0 mmol) versetzt und für 10 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Xylol abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (30-100% Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 123 mg (37% der Theorie) des Produkts.

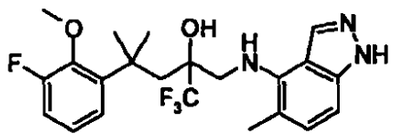
^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.38 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.94 (d, 3H), 4.91 (s, 1H), 6.41-6.52 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 10.26 (br, 1H).

2-[(5-Chlor-1H-indazol-4-ylamino)-methyl]-1,1,1-trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpentan-2-ol

Eine Lösung aus 2-[(5-Chlor-1H-indazol-4-ylimino)-methyl]-1,1,1-trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpentan-2-ol (49 mg, 0.11 mmol) in 5.0 mL Methanol wird mit 15 mg Natriumborhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden innerhalb 4 Tagen insgesamt 300 mg Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit 10%iger Essigsäure neutralisiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat aufgenommen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum sowie Reinigung des Rückstands mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (50% Ethylacetat) erhält man 24 mg (47%) des Produkts.

^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.39 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.01 (d, 3H), 4.80-4.84 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.86-6.98 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.70 (s, 1H).

Beispiel 31



1,1,1-Trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-[(5-methyl-1*H*-indazol-4-ylamino)-methyl]-pentan-2-ol

5-Methyl-1H-indazol-4-ylamin

Zu einer Lösung aus 2,4-Dimethylanilin (12.4 mL, 100 mmol) in 80 mL konzentrierter Schwefelsäure wird bei 0°C mit 5.0 mL rauchender Salpetersäure versetzt und 20 Minuten bei 4°C, anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 mL Eiswasser gegossen, mit 5N Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 15.72 g (95% der Theorie) 2,4-Dimethylnitrophenylamin als Gemisch der Regioisomere.

In Analogie zur Darstellung von 5-Chlor-4-nitro-1*H*-indazol wurden bei der Umsetzung von 2,4-Dimethylnitrophenylamin (2.0 g, 12 mmol) mit 6.0 mL einer 2 molaren wässrigen Natriumnitritlösung in Essigsäure (250 mL) 1.14 g (57% der Theorie) des Produkts als Gemisch der beiden Regioisomere erhalten.

MS (ES+, Acetonitril/Wasser 1:1 + 0.01% Ameisensäure): m/z(%) 178 (M+1, 100).

In Analogie zur Darstellung von 5-Chlor-1*H*–indazol-4-ylamin wird das Regioisomeren-gemisch der vorherigen Reaktion (1.0 g, 5.64 mmol) mit 100 mg Palladium auf Kohle in Methanol unter Wasserstoffatmosphäre 16 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Reinigung an Kieselgel mit Hexan /Ethylacetat (33% Hexan, dann 100% Ethylacetat) erhält man 53 mg (6% der Theorie) 5-Methyl-1*H*-indazol-4-ylamin.

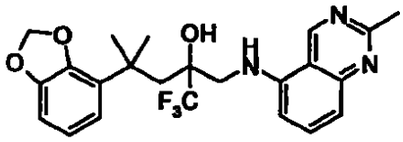
^{1}H-NMR(300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.12 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.5 (s, 1H).

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluor-methylpentanal (308 mg, 1.0 mmol) und 5-Methyl-1*H*-indazol-4-ylamin (148 mg, 1.0 mmol) werden in 15.0 mL Xylol vorgelegt und mit Titan(IV)ethylat (0.42 mL, 2.0 mmol) versetzt. Nach 3 Stunden unter Rückfluss lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Zugabe von Ethylacetat und gesättigter

Natriumchloridlösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur heftig gerührt. Man saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, trennt die wässrige Phase ab und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Die Reinigung erfolgt mittels Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (30-40% Ethylacetat). Man erhält 345 mg (79% der Theorie) des 1,1,1-Trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-[(5-methyl-1*H*-indazol-4-ylimino)methyl]-pentan-2-ols.

Eine Lösung aus 1,1,1-Trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-[(5-methyl-1*H*-indazol-4-ylimino)-methyl]-pentan-2-ol (151 mg, 0.34 mmol) in 20 mL Methanol gelöst, mit 30 mg Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach 20 Stunden fügt man 30 mg Palladium auf Kohle hinzu und lässt die Reaktionsmischung für weitere 28 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Nach Einengen des Filtrats sowie Reinigung des Rückstands mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (50% Ethylacetat) erhält man 28 mg (19% der Theorie) des Produkts. ^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.37 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 3.48 (s, 2H), 4.00 (d, 3H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.67 (s, 1H).

Beispiel 32



4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1-(2-methychinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

1-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-1-methylethanol

25,5 g 4-Acetylbenzo[1,3]dioxol werden mit 57,2 ml Methylmagnesiumchlorid Lösung (3M in THF) in 375 ml THF bei RT unter Argon versetzt. Es wird 16 h bei RT gerührt und auf Eis / 2H Salzsäure gegeben. Es wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase mit Wasser und Sole gewaschen und es wird getrocknet (Na_2SO_4). Man erhält 27,89 g 1-[Benz(1,3)dioxol-4-yl]-1-methylethanol als braunes Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.6 (s, 6H), 5.95 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.91 (dd, 1H)

4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester

5.0 g 1-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-1-methylethanol und 7.8 g 2-Trimethylsilyloxy-acrylsäure-ethylester werden in 100 ml Dichlormethan bei -70 °C mit 2.4 ml Zinn(IV)chlorid versetzt. Nach 5 Minuten wird die Lösung auf Kaliumcarbonatlösung gegeben und stark gerührt. Es wird durch Kieselgur filtriert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 10%) erhält man 3.4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.25 (t, 3H), 1.44 (s, 6H), 3.31 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.7 - 6.82 (m, 3H)

4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentansäureethylester

4.42 g 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester und 6.9 ml Trifluormethyl-trimethylsilan in 95 ml THF werden bei -70°C langsam mit 3.2 ml TBAF-Lösung (1H in THF) versetzt.Es wird 1 h bei -70°C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt und eine Spatelspitze festes Tetrabutylammoniumfluorif (TBAF) zugegeben. Nach 1 h Rühren wird auf 0.1 N Salzsäure gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 10%) erhält man 4.55 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.19 (t, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 3.59 (dq, 1H), 4.05 (dq, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.68 - 6.85 (m, 3H)

4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanol

2.92 g 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentansäureethylester in 100 ml Diethylether werden portionsweise bei 0°C mit 478 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach Rühren für 10 h wird auf

gesättigte Bicarbonat Lösung gegeben und durch Kieselgur filtriert. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 10%) erhält man 2.44 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.42 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.22 (d, 1H), 2.36 (d, 1H), 2.9 (bs, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.69 - 6.85 (m, 3H)

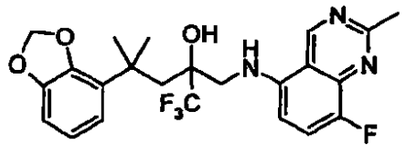
4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal

0,650 ml Oxalylchlorid in 16.0 ml Dichlormethan werden bei -78°C mit 1.2 ml DMSO in 3.0 ml Dichlormethan versetzt. Nach 5 min. werden 2 g 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanol in 7.0 ml Dichlormethan bei -78°C zugetropft. Nach 15 min. wird mit 4.6 ml Triethylamin versetzt und langsam auf RT erwärmt. Es wird mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 5%) erhält man 1.64 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.40 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.24 (d, 1H), 3.1 (d, 1H), 3.64 (bs, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.67 - 6.9 (m, 3H), 9.05 (s, 1H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 2 wird aus 125 mg 5-Amino-2-methychinazolin und 237 mg 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal das entsprechende Imin erhalten und mit Palladium auf Aktivkohle reduziert Die Reoxidation wird durch Erhitzen des Produktes in Xylol in Anwesenheit von Palladium auf Aktivkohle an der Luft erreicht. Man erhält 61 mg der Titelverbindung.^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.48 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.35 (d, 1H), 2.53 (d, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 4.74 (bt, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 9.21 (s, 1H)

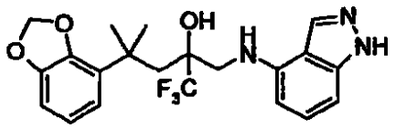
Beispiel 33



4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog Beispiel 25 werden 90 mg 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 50 mg 5-Amino-8-fluor-2-methychinazolin in 10 ml Toluen umgesetzt . Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 58 mg 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1-(2-methychinazolin-5-ylimino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol erhalten. Zum Imin in 10 ml Ethylacetat und 1 ml Triethylamin werden 20 mg Palladium auf Kohle gegeben und man schüttelt 2 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration vom Katalysator befreit und eingedampft. Man nimmt in 5 ml Chloroform auf und gibt 200 mg aktiviertes Mangandioxid zu und rührt 10 min. Es wird über Celite filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-70 %) werden 15 mg des Produkts erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.26 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.34 (d, 1H), 2.54 (d, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H), 3.34 (dd, 1H), 4.58 (br., 1H), 5.89 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 6.05 (dd, 1H), 6.71-6.85 (m, 3H), 7.32 (dd, 1H), 9.27 (s, 1H).

Beispiel 34



4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 168 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 383 mg 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal erhalten und weiter mit 488 mg

Natriumcyanoborhydrid zu 240 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.44 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.27 (d, 1H), 2.54 (d, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 4.01-4.17 (m, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.92 s, 2H), 6.73-6.99 (m, 4H), 7.12 (t, 1H), 7.88 (s, 1H)

Beispiel 35 und 36

(-)-4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und (+)-4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

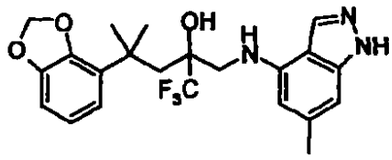
Trennung von (+/-)-4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol:

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vvv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (esi): M^++1 = 422, $[□]_D$ -50.9° °(c = 1.0, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (esi): M^++1 = 422, $[□]_D$ +54.3° °(c = 1.0, $CHCl_3$)

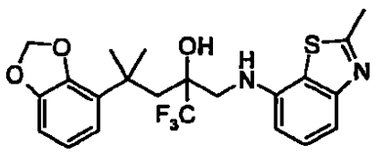
Beispiel 37



4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-1-(6-methyl-1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 16 wird aus 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 6-Methyl-1H-Indazol-4-ylamin (v. Auwers *Chem.Ber.*, **1920**, *53*, 1213) das gewünschte Produkt erhalten. ^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.44 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.06 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.8 (d, 2H), 3.09 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).

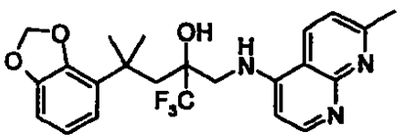
Beispiel 38



4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1-(2-methyl-benzothiazol-7-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 100 mg 7-Amino-2-methylbenzothiazol (Libeer et al. *Bull.Soc.Chim.Belg.*; **1971**; *80*; 43-47) und 154 mg 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal erhalten und weiter mit 63 mg Natriumcyanoborhydrid zu 8 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.42 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.01 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 5.29 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.63-6.82 (m, 3H), 7.18-7.30 (m, 2H)

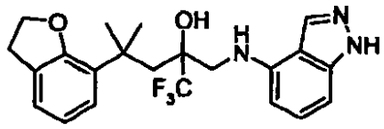
Beispiel 39



4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1-(2-methyl-1,8-naphthyridin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog Beispiel 10 wird 1-Amino-4-(benz[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)propan-2-ol mit 5-Chlor-2-methyl-1,8-naphthyridin zum gewünschten Produkt umgesetzt. ^{1}NMR ($CDCl_3$) □ (ppm) = 1.49 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.41 (d, 1H), 2.49 (d, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.32 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.06 (d, 1H), 6.76-6.92 (m, 3H), 7.23 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.61 (d, 1H)

Beispiel 40



4-(2,3-Dihydrobenzofuranyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

4-(2,3-Dihydrobenzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

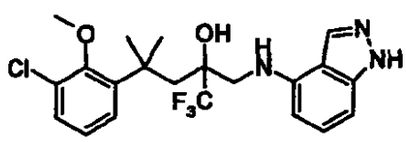
In Analogie zum beschriebenen Syntheseweg von 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanol (Beispiel 32) erhält man ausgehend von 513 mg 4-(2,3-Dihydrobenzofuranyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester *(WO 00/32584)* 142 mg 4-(2,3-Dihydrobenzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol als Fraktion 2 und 84 mg der Titelverbindung als Fraktion 1 als farbloses Öl.

Fraktion 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) =1.39 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.18 (d, 1H), 3.19 (t, 2H), 3.34 (d, 1H), 3.62 (bs, 1H), 4.51 - 4.63 (m, 2H), 6.8 (t, 1H), 6.91 (d , 1H), 7.11 (d, 1H), 8.96 (s, 1H)

Fraktion 2: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.41 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.48 (d, 1H), 3.2 (t, 2H), 3.42 (bs, 1H), 4.56 (t, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.06 - 7.15 (m, 2H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 32 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 75 mg 4-(2,3-Dihydrobenzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 134 mg Natriumcyanoborhydrid zu 64 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.45 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.31 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.21 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 4.48-4.63 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.05-7.23 (m, 3H), 7.85 (s, 1H)

Beispiel 41



4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluor-methyl)pentan-2-ol

3-Chlor-2-methoxybenzylcyanid

Zu 31,6 g (201,7mmol) 3-Chlor-2-methoxytoluen in 500 ml CCl_4 werden 39,4 g (221,3 mmol) NBS und 100 mg Benzoylperoxid gegeben. Man erhitzt über 16 Stunden unter Rückfluß, lässt abkühlen und filtriert Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit und und in214 ml Dimethylformamid und 142 ml Wasser gelöst. Man gibt bei 0°C 20,9g (322,1 mmol) Kaliumcyanid zu und rührt über 16 Stunden. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mehrfach mit *tert*-Butyl-methylether extrahiert. Man wäscht die organische Phase mehrfach mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 20%) erhält man 29,7g Produkt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.76 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.08 (t, 1H), 7 31 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)

4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol

29,7 g (163,7 mmol) 4-Chlor-2-methoxybenzylcyanid und 46.5 g (327,4 mmol) Methyliodid in 260 ml DMF werden bei 0°C portionsweise mit 13.2 g (327.4 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Öl) versetzt. Es wird über Nacht gerührt und dann mit Wasser und Essigester versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Essigester extrahiert. Es wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 95:5) erhält man 32.4 g 2-(4-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-methylpropionitril als farbloses Öl. 7 g (33.4 mmol) des Nitrils werden in Toluol bei - 78°C langsam mit 41.6 ml (50.1 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid Lösung (20% in Toluol) versetzt und nach 3 h bei -78°C werden 5.55 ml Isopropanol zugetropft. Man lässt auf -5°C erwärmen und gibt 380 ml einer 10%igen wässrigen Weinsäure Lösung zu. Nach Verdünnen mit Ether wird kräftig gerührt, die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Ether extrahiert. Es wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 95:5) erhält man 7.1 g 2-(4-Chlor-methoxy-phenyl)-2-methylpropanal als farbloses Öl. Eine Lösung von

8.95 g (33.4mmol) 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäure-ethylester in 30 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung innerhalb von 20 Minuten mit 19 ml (38 mmol) einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran-Heptan-Toluol versetzt und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wird eine Lösung von 7.1 g (33.4 mmol) 2-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropanal in 27 ml Tetrahydrofuran bei 0°C zugetropft Nach 20 Stunden bei RT wird Wasser zugegeben und mehrfach mit Ether und Ethylacetat extrahiert. Man wäscht mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung, trocknet (Na_2SO_4) und engt ein. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10%) gereinigt und man erhält 8.5 g 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-ethoxy-2-en-valeriansäureethylester. Das Zwischenprodukt wird mit 80 ml 3 M Natronlauge / 160 ml Ethanol verseift. Man erhält 5.3 g Säure, die mit 80 ml 2 N Schwefelsäure bei 90°C über 16 Stunden gerührt werden. Nach dem Abkühlen stellt man mit Kaliumcarbonat basisch, wäscht mit Ether und säuert mit Salzsäure an. Nach Extraktion mit Ethylacetat, Waschen mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und Entfernen des Lösungsmittels werden 4.0 g 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten. 6.6 g (24.3 mmol) 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure und 2.74 ml (51.4 mmol) Schwefelsäure (96%ig) werden in 150 ml Ethanol 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung aufgenommen. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10%) erhält man 5.9 g 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure-ethylester. Dieser Ester und 3.4 g (23.8 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan in 34 ml THF werden mit 49 mg Tetrabutylammoniumfluorid bei 0°C versetzt. Es wird 16 h bei RT gerührt und anschließend wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegeben. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 2.98 g 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester als gelbes Öl. Dieses Öl wird in 24 ml Diethylether bei

0°C mit 510 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt und noch 4 Stunden bei RT gerührt. Zum Ansatz werden bei 0°C vorsichtig 20 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung gegeben und es wird 1 Stunde kräftig nachgerührt. Man extrahiert mehrfach mit tert-Butylmethylether, wäscht mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird in 33 ml THF mit 1.83 (5.79 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat versetzt und 16 Stunden gerührt. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mehrfach mit tert-Butylmethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 25%) erhält man 1.81g 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.21 (d, 1H), 2.54 (d, 1H), 2.91 (s, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.42 (d, 1H), 4 01(s, 3H), 7.00 (t, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H)

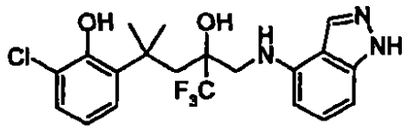
4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal

Zu 1.2 g (3.7 mmol) Diol in 24 ml Dichlormethan und 6 4 ml DMSO gibt man 1.87g (18.5 mmol) Triethylamin und portionsweise über 10 min 1.17 g (7.4 mmol) Pyridin SO_3 Komplex. Man rührt über 5 Stunden und gibt 30 ml ges. Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit tert.-Butylethylether extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat, 0-50%) erhält man 0.98 g Produkt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.44 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.29 (d, 2H), 3.28 (d, 1H), 3.55 (s, 1H), 4.01 (s, 3H) 6.95 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H).

Analog Beispiel 16 wird aus 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 1H-Indazol-4-ylamin das gewünschte Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): □ = 1.49 (3H), 1.68 (3H), 2.03 (1H), 3.00 (1H), 3.25 (1H), 3.35 (1H), 3 95 (3H), 5.60 (1H), 6.73-6.83 (2H), 7.03 (1H), 7.18 (1H), 7.30 (1H), 7.95 (1H).

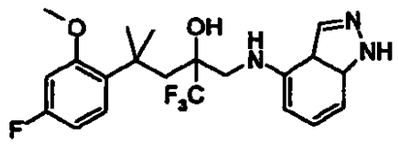
Beispiel 42



4-(3-Chlor-2-hydroxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 3 erhält man aus 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol das gewünschte Produkt ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): □ = 1.50 (3H), 1.70 (3H), 2.03 (1H), 3.00 (1H), 3.25 (1H), 3.35 (1H), 5.60 (1H), 6.73-6.83 (2H), 7.03 (1H), 7.18 (1H), 7.30 (1H), 7.95 (1H).

Beispiel 43



4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol und *4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol*

Beide Produkte werden analog zum Syntheseweg von 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol und 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol (Beispiel 45) aus 3-Fluoranisol und 2-Hydroxy-4-methylen-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester und der anschließenden Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten. Die Trennung erfolgt wurch Chromatographie an Kieselgel.

1. Fraktion: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.40 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.83 (bs, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.54 - 6.69 (m, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 1H)

2. Fraktion: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.41 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.17 (d, 1H), 2.3 (d, 1H), 2.89 (bs, 1H), 3.34 (bd, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.58 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H)

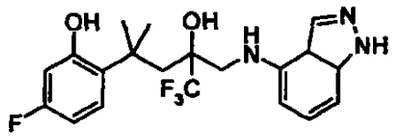
4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

Analog zur Synthese von 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhält man ausgehend von 3 g 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol 1.81 g der Titelverbindung als trübes Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.19 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.55 - 6.64 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H)

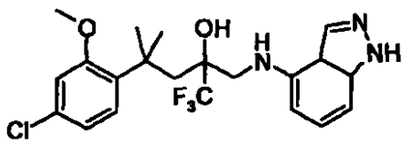
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 64 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 150 mg 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 141 mg Natriumcyanoborhydrid zu 53 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.44 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.64 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.71 (dt, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H)

Beispiel 44



4-(4-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 werden aus der Reaktion von 45 mg 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und 1.65 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) 4 mg der Titelverbindung erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.48 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 4.23 (bs, 1H), 5.72 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.64 (dt, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7 33 (dd, 1H), 7 96 (s, 1H)

Beispiel 45



4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol und *4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol*

Eine Lösung von 3 g 2-Hydroxy-4-methylen-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester in 22 ml 3-Chloranisol werden bei RT portionsweise mit Aluminiumtrichlorid versetzt. Es wird 48 h gerührt und dann mit 2 N Salzsäure und Hexan versetzt und 1 h gerührt. Es wird mit 2 N Salzsäure und Wasser gewaschen und überschüssiges 3-Chloranisol im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0-10%) gereinigt. Man erhält 2.85 g eines Gemisches von 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methy-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester und 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methy-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester als gelbes Öl. Dieses Substanzgemisch wird in 90 ml Ether bei 0°C mit 445 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 12 h gerührt. Der Ansatz wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, durch Kieselgur filtriert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Es wird mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 95:5) erhält man als 1. Fraktion 1.87 mg 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol und als 2. Fraktion 160 mg 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol als Farblose Öle.

1. Fraktion: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.41 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.24 (d, 1H), 2.51 (d, 1H), 2.84 (bs, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H)

2. Fraktion: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.52 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.18 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.93 (bs, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)

4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

0,425 ml Oxalylchlorid in 10 ml Dichlormethan werden bei -78°C mit 0.77 ml DMSO in 2.0 ml Dichlormethan versetzt. Nach 5 min. werden 1.38 g 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol in 6.0 ml Dichlormethan bei -78°C zugetropft. Nach 15 min. wird mit 2.9 ml Triethylamin versetzt und langsam auf RT erwärmt. Es wird mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 98:2) erhält man 1.16 g 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal als farbloses Öl. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) =1.38 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.21 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 9.02 (s, 1H)

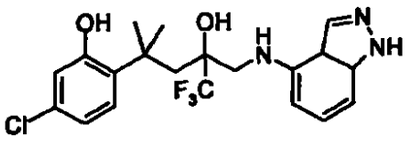
In Analogie zur Herstellung von 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methylphthalazin-1-on-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol (Beispiel 27) wird das entsprechende Imin aus 168 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 410 mg 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 580 mg Natriumcyanoborhydrid zu 303 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.44 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.08 (bs, 1H), 5.53 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.86 (s, 1H)

Beispiel 46 und 47

(-)-4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und (+)-4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol Trennung von (+/-)-4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol:

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (80 : 20, vvv) getrennt. Man erhält so das
(-)-Enantiomer: MS (esi): M^++1 = 442/444, $[\alpha]_D$ -60.8° (c = 1.0, $CHCl_3$) und das
(+)-Enantiomer: MS (esi): M^++1 = 442/444, $[\alpha]_D$ +43.0° (c = 1.0, $CHCl_3$)

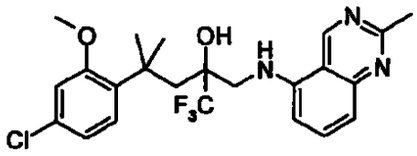
Beispiel 48 und 49



(-)-4-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 werden aus der Reaktion von 100 mg (-)-4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und 3.6 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) 11 mg der Titelverbindung erhalten.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1.49 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.95 (s, 1H)

(+)-4-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 werden aus der Reaktion von 5.3 g (+)-4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und 190 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) 2.17 g der Titelverbindung erhalten.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1.49 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.95 (s, 1H)

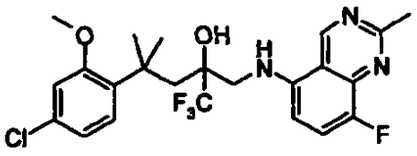
Beispiel 50



4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methychinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 2 wird aus 395 mg 5-Amino-2-methychinazolin und 299 mg 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal das entsprechende Imin erhalten und mit Palladium auf Aktivkohle reduziert. Die Reoxidation wird durch Erhitzen des Produktes in Xylol in Anwesenheit von Palladium auf Aktivkohle an der Luft erreicht. Man erhält 11 mg der Titelverbindung. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.50 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.08 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 9.11 (s, 1H)

Beispiel 51



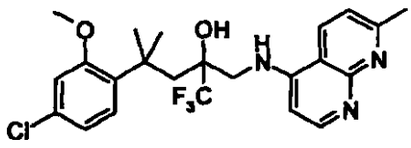
4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-1-(8-fluor-2-methychinazolin-5-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

1 72 g (5.30 mmol) 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal und 0.85 g (4.80 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methyl-chinazolin werden zunächst analog Beispiel 2 in 64 ml Dichlorethan und 13 ml Essigsäure umgesetzt. Man erhält 600 mg gereinigtes Zwischenprodukt.

200 mg (0.42 mmol) dieses Imins werden 7 ml THF gelöst und bei 0°C 60 mg (0.84 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugesetzt. Nach 1 h werden einige Tropfen Methanol /Essigsäure (1:1) sowie weitere 15 mg (0.21 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wird

durch Zugabe von ges. Ammoniumchloridlösung abgebrochen und analog Beispiel 26 aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent Hexan/Ethylacetat 20%). Dieses Produkt wird in wenig Chloroform aufgenommen, mit einer Spatelspitze Mangandioxid versetzt und 1 h gerührt. Der Braunstein wird abfiltriert, das Filtrat wird eingeengt und über wenig Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat 20-50% chromatographiert. Man erhält 5 mg des gewünschten Produkts. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.49 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.92 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 9.19 (s, 1H); MS (CI): 486/488 (M+H).

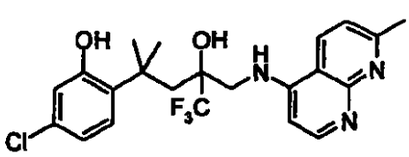
Beispiel 52



4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-1,8-naphthyridin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 10 wird 1-Amino-4-(4-chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)propan-2-ol mit 5-Chlor-2-methyl-1,8-naphthyridin zum gewünschten Produkt umgesetzt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.46 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.46 (d, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.89 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.58 (s, 1H).

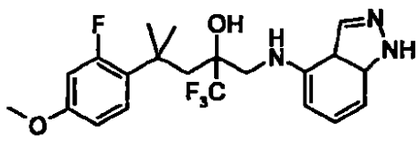
Beispiel 53



4-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-1,8-naphthyridin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog Beispiel 3 wird 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-1,8-naphthyridin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol zum gewünschten Produkt umgesetzt. ^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.47 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.02 (d, 1H), 2.18 (d, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.14 (d, 1H), 3.24 (dd, 1H), 5.94 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.35 (s, 1H).

Beispiel 54



4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

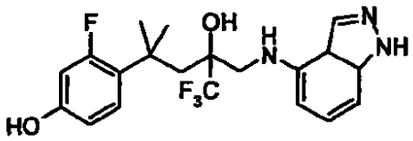
4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

Analog zur Synthese von 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal (Beispiel 45) erhält man ausgehend von 3 g 4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol (Beispiel 47) 1.73 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.52 - 6.65 (m, 2H), 7.03 (t, 1H), 9.04 (s, 1H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 82 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 192 mg 4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 281 mg Natriumcyanoborhydrid zu 152 mg der Titelverbindung reduziert.^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.23 (d, 1H), 2.50 (d, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.00-4.11 (m, 1H), 5.70 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.90 (s, 1H)

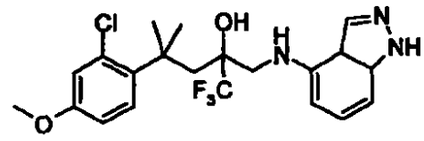
Beispiel 55



4-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 werden aus der Reaktion von 80 mg 4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und 3 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) 76 mg der Titelverbindung erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.44 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.22 (d, 1H), 2.49 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.88 (s, 1H)

Beispiel 56



4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

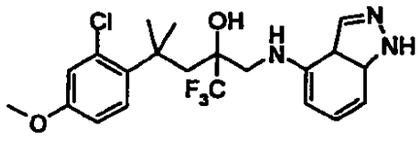
4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

Analog zur Synthese von 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal (Beispiel 45) erhält man ausgehend von 150 mg 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol 101 mg der Titelverbindung als gelbes Öl. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.52 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.24 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.72 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 9.11 (s, 1H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 36 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 90 mg 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 114 mg

Natriumcyanoborhydrid zu 54 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.56 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 2.19 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.56 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.90 (s, 1H)

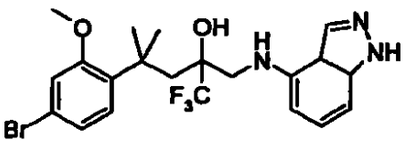
Beispiel 57



4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 werden aus der Reaktion von 27 mg 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und 0.93 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) 11 mg der Titelverbindung erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.54 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.19 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 3.25-3.46 (m, 2H), 4.01 (bs, 1H), 5.75 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.86 (s, 1H)

Beispiel 58



4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol

2,55 g (6,17 mmol) 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentansäureethylester (synthetisiert in zwei Stufen ausgehend von 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-oxopentansäure (WO 98/54159) werden in 102 ml Diethylether gelöst, bei 0 bis –5°C portionsweise mit 351,3 mg (9,256 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und dreieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei Eisbadkühlung

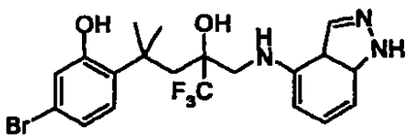
tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, 15 Minuten bei 5°C und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Neben 308 mg des Aldehyds (siehe nächste Stufe) werden 2,025 g (88,4%) des Diols erhalten.

4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal

2,03 g (5,442 mmol) 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol werden nach Swern wie in Beispiel 49 beschrieben zum Aldehyd oxydiert. Isoliert werden 1,839 g (91,4%) der gewünschten Verbindung. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): □ = 1.39 (3H), 1.45 (3H), 2.23 (1H), 3.35 (1H), 3.58 (1H), 3 90 (3H), 6.93-7.09 (3H) 9.03 (1H).

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 181 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 500 mg 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 334 mg Natriumcyanoborhydrid zu 190 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.44 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.24 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.01-4.10 (m, 1H), 5.52 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.88 (s, 1H)

Beispiel 59

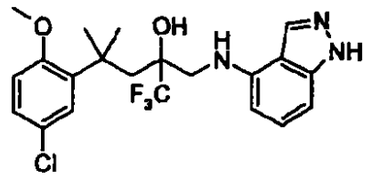


4-(4-Brom-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 werden aus der Reaktion von 90 mg 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und 3.8 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) 14 mg der Titelverbindung erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.48 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.22 (d, 1H), 2.86 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 4.22 (bs, 1H), 5.65 (d,

1H), 6.83 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.95 (s, 1H)

Beispiel 60



4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

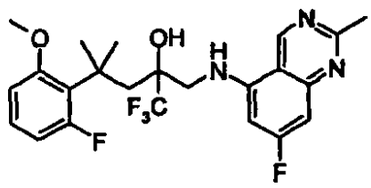
4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

2 g (6,12 mmol) 4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol werden mit 854,6 mg (6,733 mmol) Oxalylchlorid und1,05 ml (14,812 mmol) DMSO wie im Beispiel 49 beschrieben nach Swern oxydiert Nach dem Aufarbeiten werden 1,95 g (98,4%) des gewünschten Aldehyds erhalten, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wird. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): □ = 1.39 (3H), 1.49 (3H), 2.27 (1H), 3.32 (1H), 3.59 (1H), 3 88 (3H), 6.78 (1H), 7.10 (1H), 7.20 (1H), 9.09 (1H).

Analog Beispiel 16 wird aus 4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 1H-Indazol-4-ylamin das gewünschte Produkt erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): □ = 1.45 (3H), 1.60 (3H), 2.25 (1H), 2.78 (1H), 3.13 (1H), 3.35 (1H), 3.83 (3H), 5,60 (1H), 6.82 (1H), 6.87 (2H), 7.15 (1H), 7.25 (1H), 7.40 (1H), 7.86 (1H).

Beispiel 61

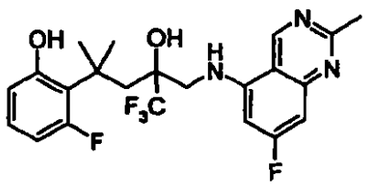


4-(6-Fluor-2-methoxyoxyphenyl)-4-methyl-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog Beispiel 25 wird 4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal mit 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin zum

gewünschten Produkt umgesetzt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.59 (d, 3H), 1.69 (d, 3H), 2.35 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.02 (br., 1H), 5.89 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.14 (ddd, 1H), 8.98 (s, 1H).

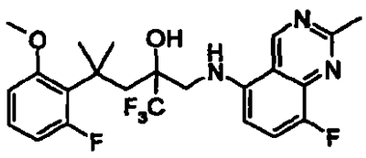
Beispiel 62



4-(6-Fluor-2-hydroxyoxyphenyl)-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 3 wird 4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol zum gewünschten Produkt umgesetzt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.64 (d, 3H), 1.73 (d, 3H), 2.40 (d, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.32 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.84 (s, 1H), 5.13 (br., 1H), 5.98 (dd, 1H), 6 48 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.93 (ddd, 1H), 8.97 (s, 1H).

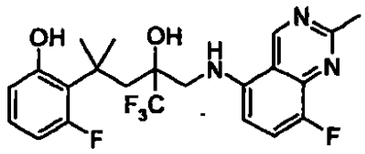
Beispiel 63



4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog Beispiel 25 wird 4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal mit 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin zum gewünschten Produkt umgesetzt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.58 (d, 3H), 1.68 (d, 3H), 2.35 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.56 (br., 1H), 6.05 (dd, 1H), 6.58-6.68 (m, 2H), 7.14 (ddd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 9.17 (s, 1H).

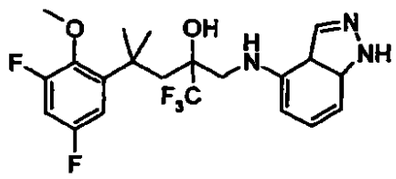
Beispiel 64



4-(6-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog Beispiel 3 wird 4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol zum gewünschten Produkt umgesetzt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.62 (d, 3H), 1.74 (d, 3H), 2.26 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2 63 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.32 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 4.64 (br., 1H), 6.10 (dd, 1H), 6.46-6.58 (m, 2H), 6.93 (ddd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 9.22 (s, 1H).

Beispiel 65



4-(3,5-Difluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

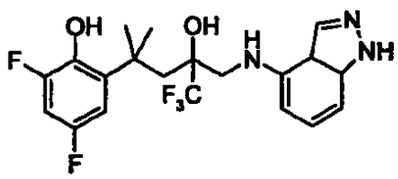
4-(3,5-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

In Analogie zum beschriebenen Syntheseweg von 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal erhält man 90 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.39 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.33 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.98 (d, 3H), 6.15 (dm, 1H), 6.72 - 6.82 (m, 1H), 9.24 (s, 1H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 35 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 85 mg 4-(3,5-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 99 mg Natriumcyanoborhydrid zu 43 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR

($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.45 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 4.01 (d, 3H), 5.81 (d, 1H), 6.78 (ddd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.93 (ddd, 1H), 7.15 (t, 1H), 7 90 (s, 1H)

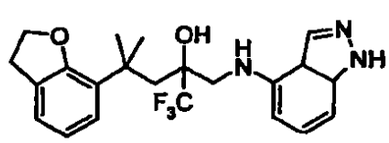
Beispiel 66



4-(3,5-Difluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 werden aus der Reaktion von 37 mg 4-(3,5-Difluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und 1.3 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) 14 mg der Titelverbindung erhalten. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.50 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 6.78 (dt, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.94 (dt, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.89 (s, 1H)

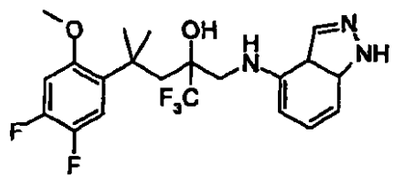
Beispiel 67



4-(2,3-Dihydrobenzofuranyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 32 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 75 mg 4-(2,3-Dihydrobenzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 134 mg Natriumcyanoborhydrid zu 64 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.45 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.31 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.21 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 4.48-4.63 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.05-7.23 (m, 3H), 7.85 (s, 1H)

Beispiel 68



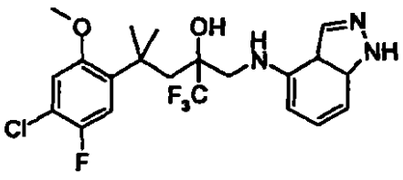
4-(4,5-Difluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

4-(4,5-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

In Analogie zum beschriebenen Syntheseweg von 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal erhält man 695 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.38 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.23 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.76 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 9.08 (s, 1H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 82 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 200 mg 4-(4,5-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 319 mg Natriumcyanoborhydrid zu 155 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.44 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.24 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.32 (bd, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.63 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H)

Beispiel 69



4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

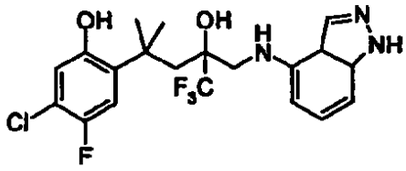
In Analogie zum beschriebenen Syntheseweg von 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanol erhält man 1.55 g 4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal als Fraktion 1 und 1.32 g 4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol als Fraktion 2.

Fraktion 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.28 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 9.11 (s, 1H)

Fraktion 2: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.4 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.23 (d, 1H), 2.47 (d, 1H), 2.91 (s, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.5 dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 7.1 (d, 1H)

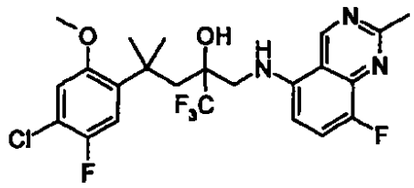
In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 78 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 200 mg 4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 280 mg Natriumcyanoborhydrid zu 116 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.43 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.23 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.31 (bd, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.55 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.88 (s, 1H)

Beispiel 70



4-(4-Chlor-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 werden aus der Reaktion von 100 mg 4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und 3.3 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) 30 mg der Titelverbindung erhalten. Fp. = 171 - 173°C

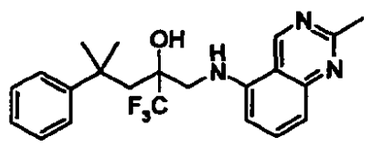
Beispiel 71



4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyoxyphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog Beispiel 25 wird 4-(4-Chlor-5-fluor-2methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal mit 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin zum gewünschten Produkt umgesetzt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.45 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.48 (br., 1H), 5.88 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 9.20 (s, 1H).

Beispiel 72



4-Methyl-1-(2-methychinazolin-5-ylamino)- 4-phenyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluoromethyl-pentanal

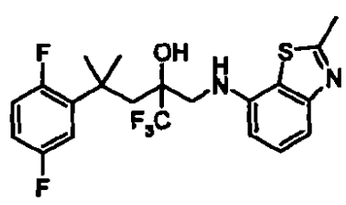
10.4 g 4-Methyl-2-oxo-4-phenylpentansäure (WO98/54159) in 250 ml Dimethylformamid werden bei –5 °C mit 4.1 ml Thionylchlorid und nach 15 min mit 4 ml Methanol versetzt. Nach 15 h bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt, wobei 9.3 g 4-Methyl-2-oxo-4-phenylpentansäure-methylester erhalten werden. Diese werden in 558 ml DMF bei –5°C mit 15.5 ml (104.63 mmol) (Trifluormethyl)trimethylsilan und 20.5 g (63.28 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser hinzu, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet (Na_2SO_4). Das eingeengte Zwischenprodukt wird in 200 ml THF aufgenommen und 50 ml

einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF werden zugegeben. Man rührt 2 Stunden, gibt Wasser zu, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet (Na_2SO_4). Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-30%) werden 8.35 g 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormetyl)pentansäure-methylester erhalten. Der Ester (8.3 g, 28.59 mmol) wird in 180 ml THF gelöst, und über einen Zeitraum von 2,5 Stunden werden 1.52 g (36.20 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in kleinen Portionen zugegeben. Nach vollständigem Umsatz werden 5 ml Ethylacetat zugetropft und nach weiteren 10 min werden vorsichtig 10 ml Wasser zugegeben. Man filtriert vom gebildeten Niederschlag ab und wäscht sorgfältig mit Ethylacetat. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-35%) werden 5.40 g 4-Methyl-4-phenyl-2-(trifluormetyl)pentan-1,2-diol erhalten. Zu 2.5g (9.53 mmol) Diol in 75 ml Dichlormethan und 28 ml DMSO gibt man 5.7 ml (40.3 mmol) Triethylamin und portionsweise über 20 min 5 g Pyridin SO_3 Komplex. Man rührt über 2 Stunden und gibt 40 ml ges. Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält 3 g Produkt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.34 (d, 2H), 2.66 (d, 1H), 3.64 (s, 1H), 7.03-7.41 (m, 4H), 8.90 (s, 1H).

Analog Beispiel 25 wird 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluoromethyl-pentanal mit 5-Amino-2-methylchinazolin zum gewünschten Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.46 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.37 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 4.70 (br., 1H), 6.12 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.58 (t, 1H), 9.22 (s, 1H).

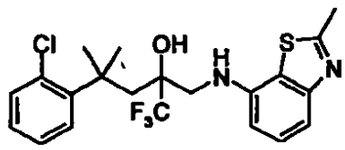
Beispiel 73



4-(2,5-Difluorphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-benzothiazol-7-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

110 mg (0.66 mmol) 2-Methyl-benzothiazol-7-ylamin in 1 ml Essigsäure werden mit 150 mg (0.53 mmol) 4-(2,5-Difluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal, gelöst in 10 ml Dichlorethan, versetzt, 4 h über Molsieb (4 A) refluxiert und weitere 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen gewaschen (ges. NaCl-lösung), getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (20%) erhaltene Zwischenprodukt (97 mg) wird in Essigsäure aufgenommen, mit 10 mg $NaBH_4$ versetzt und die Mischung 4 h bei RT gerührt. Man verteilt zwischen Wasser und Dichlormethan, extrahiert, wäscht die vereinigten organischen Phasen (ges. NaCl-lösung), trocknet (Na_2SO_4) und engt ein. Man erhält 90 mg Produkt, das aus Hexan/Diethylether kristallisiert werden kann. MS (Cl): 445 (M+H); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.61 (s, br, 6H), 2.26 (d, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 3.27 (d, br, 2H), 3.49 (m, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.82-7.02 (m, 2H), 7 10-7.25 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H).

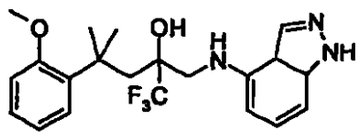
Beispiel 74



4-(2-Chlorphenyl)-4-methyl-1-(2-methyl-benzothiazol-7-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zu Beispiel 5 wird aus 7-Amino-2-methylbenzothiazol (Libeer et al. *Bull.Soc.Chim.Belg* ; 1971; *80*; 43-47) und 4-(2-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal das gewünschte Produkt erhalten. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): □ = 1.60 (3H), 1.73 (3H), 2.20 (1H), 2.80 (3H), 3.09 (1H), 3.18 (1H), 3.23 (4H), 5,78 (1H), 7.13 (1H), 7.20-7.35 (2H), 7.37-7.45 (2H), 7.60 (1H).

Beispiel 75



4-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

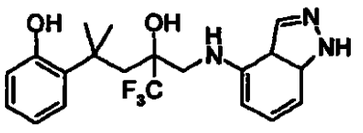
4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

In Analogie zum beschriebenen Syntheseweg von 4-(Benz[1,3]dioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal (Beispiel 32) erhält man ausgehend von 28.6 g 4-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester (*WO 98/54159)* 7.9 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.40 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.2 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.83 - 6.94 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.24 (dt, 1H), 8.94 (s, 1H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 139 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 300 mg 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und weiter mit 627 mg Natriumcyanoborhydrid zu 310 mg der Titelverbindung reduziert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.48 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.33 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.98-4.08 (m, 1H), 5.66 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.04 (dt, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H)

Beispiel 76



4-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 3 werden aus der Reaktion von 20 mg 4-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-

pentan-2-ol und 0.75 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) 15 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.52 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.32 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.22 (bs, 1H), 5.75 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.04-7.16 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.93 (s, 1H)

Beispiel 77 und 78

(-)-4-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol und (+)-4-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

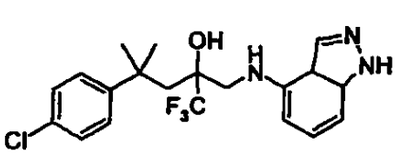
Trennung von (+/-)-4-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (70 : 30, vvv) getrennt. Man erhält so das

Enantiomer A: MS (ei) M^+ = 392 und das

Enantiomer B: MS (ei) M^+ = 392

Beispiel 79



4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1-(1*H*-indazol-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

2-(4-Chlorphenyl)-2-methylpropanal

10 g 4-Chlorbenzylcyanid und 14.3 ml Methyliodid in 140 ml DMF werden bei 0°C potionsweise mit Natriumhydrid (60%ig in Öl) versetzt. Es wird über Nacht gerührt und dann mit Wasser und Essigester versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert.

Es wird gründlich mit Wasser extrahiert, mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel

(Hexan / Essigester 95:5) erhält man 11.73 g 2-(4-Chlorphenyl)-2-methylpropionitril als farbloses Öl. Dieser wird in Toluol bei - 78°C langsam mit 55.4 ml Diisobutylaluminiumhydrid Lösung (20% in Toluol) versetzt und nach 4 h bei -78°C wurden 50 ml Essigester zugetropft. Er wird unter Erwärmung auf RT über Nacht gerührt und Wasser zugegeben. Nach filtrieren durch Kieselgur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Es wird mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 95:5) erhält man 10.2 g 2-(4-Chlorphenyl)-2-methylpropanal als farbloses Öl. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.46 (s, 6H), 7.20 (d, 1H), 7.29-7.43 (m, 3H), 9.48 (s, 1H)

4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure

Eine Lösung von 15.04 g 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäure-ethylester in 50 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung innerhalb von 20 Minuten mit 30 ml einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran-Heptan-Toluol versetzt und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wird eine Lösung von 10.2 g 2-(4-Chlorphenyl)-2-methylpropanal in 50 ml Tetrahydrofuran bei 0°C dazugetropft. Nach 20 Stunden bei RT wird 2 N Schwefelsäure zugegeben, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das Rohprodukt wird mit 200 ml 2 M Natronlauge / 400 ml Ethanol verseift. Man erhält 13.8 g Säure, die mit 300 ml 2 N Schwefelsäure und 100 ml Eisessig unter starkem Rühren unter Rückfluss 3 Stunden erhitzt wird. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Waschen mit Wasser werden 10.9 g 4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure als rotes Öl erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.47 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.73 (bs, 1H)

4-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1-al

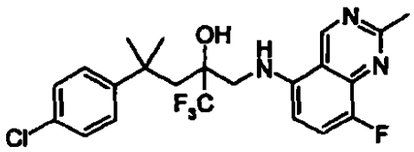
In Analogie zur Synthese von 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal (Beispiel 45) werden durch Veresterung von 10.9 g 4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure in Ethanol / Schwefelsäure, Umsetzung der Produktes mit (Trifluormethyl)trimethylsilan und Tetrabutylammoniumfluorid und Reduktion des gebildeten Hydroxyesters mit

Lithiumaluminiumhydrid 4.22 g 4-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol als farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.39 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.19 (d, 1H), 2.83 (bs, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H).

Zu 2 g (6.7 mmol) Diol in 50 ml Dichlormethan und 22 ml DMSO gibt man 6.8 ml (33.3 mmol) Triethylamin und portionsweise über 20 min 1.5 g Pyridin SO_3 Komplex. Man rührt über 5 Stunden und gibt 40 ml ges. Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0-30%) 1.27 g Produkt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.34 (d, 2H), 2.66 (d, 1H), 3.64 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 4H), 8.90 (s, 1H).In Analogie zur Herstellung von Beispiel 30 wird das entsprechende Imin aus 158 mg 4-Amino-1*H*-indazol und 350 mg 4-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal erhalten und 100 mg des Imins wurden weiter mit 216 mg Natriumcyanoborhydrid zu 68 mg der Titelverbindung reduziert. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), □ (ppm) = 1.42 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.19 (d, 1H), 2.31 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.89 (s, 1H)

Beispiel 80

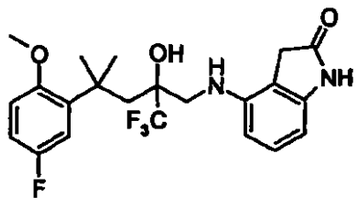


4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol

Analog Beispiel 25 wird 4-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal mit 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin zum gewünschten Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.45 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.36 (d, 1H), 2.79 (br., 1H), 2,90 (s, 3H), 3.05 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 4.37 (br., 1H), 5.98 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 9.21 (s, 1H).

Beispiel 81



4-[[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyl]amino]-1,3-dihydroindol-2-on

Dimethyl-2-(2,6-dinitrophenyl)-malonat

42,95 g (311,03 mmol) Dimethylmalonat werden in 300 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und portionsweise mit 35,15 g (296,22 mmol) Kalium-tert. butylat versetzt. Nachdem das entstandene tert. Butanol abdestilliert worden ist, wird der Reaktionsmischung auf 20° C abgekühlt. Zur Mischung werden zügig 30 g (148,11 mmol) 2,6-Dichlorbenzol portionsweise zugegeben. Nach dreistündigem Rühren bei 90° C wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 800 ml 1%ige NaOH-lösung (mit Eis gekühlt) gegeben und dreimal mit Methyl-tert. butylether extrahiert.Die vereinigten Etherphasen werden nach DC Kontrolle verworfen. Die wässrige Phase wird unter Eisbadkühlung mit conc. Salpetersäure (w = 65 %) vorsichtig angesäuert. Sechsmaliges Extrahieren mit Methyl-tert. butylether, übliches Aufarbeiten der vereinigten organischen Extrakte (Wasser, Sole, Trocknen, Abfiltrieren und Abrotieren des Lösungsmittels) liefert einen Rückstand, der an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert wird. Isoliert werden 12,09 g (27,09 %) der gewünschten Verbindung.

Methyl-(2,6-Dinitrophenyl)-acetat

10,08 g (33,8 mmol) Dimethyl-2-(2,6-dinitrophenyl)-malonat werden in 54 ml Eisessig mit 2,7 ml Perchlorsäure versetzt und bei 125° C am Rückfluß erhitzt. Dabei wurde der entstehende Etylacetat abdestilliert. Nach 90 Minuten wird die Reaktion abgebrochen, da laut DC Kontrolle kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung, mit Wasser und mit Sole

geschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase, dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und dem Abrotieren des Lösungsmittels verbleibt ein Rückstand, der an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert wird. Isoliert werden 4,69 g der (2,6-Dinitrophenyl)-essigsäure, die anschließend mit Methanol (16 ml) und conc. Schwefelsäure (0,4 ml) verestert wird. Dazu werden die Säure und die Reagentien sieben Stunden am Rückfluß gekocht. Das Methanol wird abrotiert und der Rückstand in üblicher Weise aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 4,43 g (89 %) des gewünschten Esters erhalten.

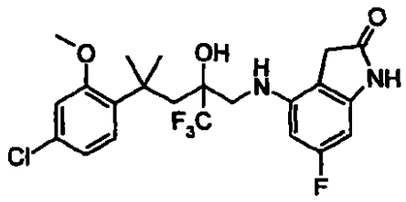
4-Amino-1,3-dihydroindol-2-on

4,43 g (18,45 mmol) Methyl-(2,6-Dinitrophenyl)-acetat werden in 38,8 ml Eisessig und 11 ml Wasser gegeben und mit 3,75 g Eisenpulver versetzt und vier Stunden nachgerührt. Dabei tritt eine Erwärmung auf 40 bis 60° C ein. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegeben, mit Ethylacetat versetzt und zehn Minuten kräftig gerührt. Das Gemisch wird über Glasfaserfilter filtriert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert werden 2,38 g des 4-Nitro-indol-2-ons. Die Nitroverbindung wird abermals in Eisessig/Wasser mit 2,7 g Eisenpulver versetzt und der oben beschriebene Zyklus ein weiteres Mal durchlaufen. Isoliert werden nun 1,63 g des gewünschten Amins.

Analog Beispiel 27 wird 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-trifluormethyl-pentanal mit 4-Amino-1,3-dihydroindol-1-on zum gewünschten Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.44 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.23 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 3.04 (s, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.21 (d, 1H), 3 85 (s, 3H), 5.71 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6 84 (dd, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.78 (s, br, 1H)

Beispiel 82



4-[[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyl]amino]-1,3-dihy-6-fluordroindol-2-on

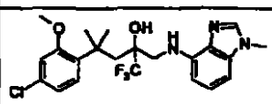
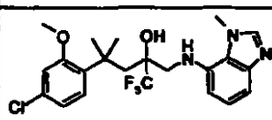
180 mg (0.60 mmol) 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal und 100 mg (0.60 mmol) 4-Amino-6-fluorindol-2-on werden in 15 ml Dichlorethan und 3 ml Essigsäure vorgelegt, ca. 100 mg gepulvertes Molsieb (4 Å) zugegeben und die Mischung 6 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abfiltriert, das Filtrat zwischen Dichlormethan und ges. $NaHCO_3$-Lösung verteilt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösemittel werden entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Eluent Hexan/Ethylacetat 20-100%). Man erhält 40 mg Imin, das in 5 ml Methanol aufgenommen wird, mit einigen Tropfen Essigsäure und ca. 20 mg Natriumcyanoborhydid versetzt und 2 h bei RT gerührt wird. Die Mischung wird durch Zugabe von ges. $NaHCO_3$-Lösung abgebrochen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mit ges. NaCl-Lösung und trocknet mit Na_2SO_4. Chromatographische Reinigung des Rohprodukts (Kieselgel, Eluent Hexan/Ethylacetat 20-100%) liefert 4 mg des gewünschten Produkts. MS (ESI): 475/477 (M+H); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.46 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.60 (d, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.99-3.21 (m, 4H), 3.47 (t, br, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.52 (dd, 1H), 6.08 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.68 (s, br, 1H).

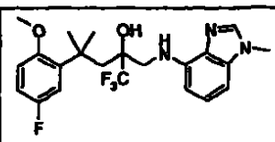
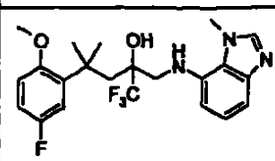
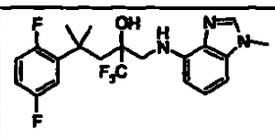
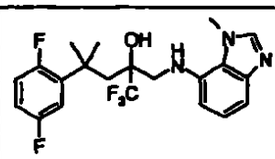
Beispiele 83 - 92

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von N-Methylbenzimidazol-Derivaten:

0.70 mmol des substituierten Pentanals und 1.05 mmol der Aminkomponente (4-Methyl-1*H*-benzimidazol-4-ylamin, vgl. z.B. V. Milata, D. Ilavsky, J. Saloò,

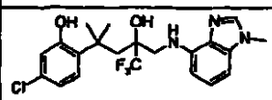
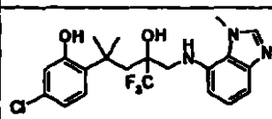
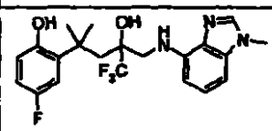
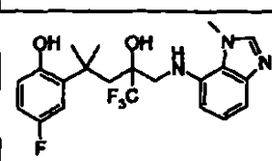
Bull. Soc. Chim. Belg. **1997**, *106*, 731-732; 3-Methyl-3*H*-benzimidazol-4-ylamin, vgl. z.B. M. Kamel, M.I. Ali, M.M. Kamel, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 3351-3354) werden mit ca. 80 mg Molsieb (4 Å, gepulvert) in 10 ml Dichlorethan und 1 ml Essigsäure vorgelegt und ca. 7 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem abkühlen wird die Mischung mit Phosphatpufferlösung (1 M, pH 7) und Dichlormethan versetzt, abfiltriert und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösemittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und das Zwischenprodukt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent Hexan/Ethylacetat). Das gebildete Imin wird in wenig Methanol wieder aufgenommen, einige Tropfen Essigsäure zugesetzt und $NaCNBH_3$ (2-3 Äquivalente) zugegeben. Die Lösung wird 3 h bei RT gerührt, die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpufferlösung (1 M, pH 7) beendet und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat filtriert.

Name Beispiel	Struktur	Ausb.	MS	^{1}H-NMR (300 MHz)
1,1,1-Trifluor-4-(4-chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-(4-methyl-1H-benzimidazol-4-ylamin)		38%	456/458 (M+H, Cl)	1.36 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.01 (d, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.01 (t, br, 1H), 5.76 (d, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.85-6.99 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.99 (s, 1H). (d_6-DMSO)
1,1,1-Trifluor-4-(4-chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-(3-methyl-3H-benzimidazol-4-ylamin)		38%	–	1.42 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 3.13 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 6.84-7.07 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 8.04 (s, 1H). (CD_3OD)

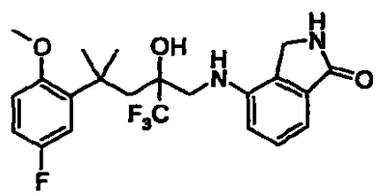
1,1,1-Trifluor-4-(5-fluor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-(4-methyl-1H-benzimidazol-4-ylamin)		28%	440 (M+H, ESI)	1.43 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.08 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.79 (d, 1H), 6.73-6.88 (m, 3H), 7.03-7.13 (m, 2H), 8.11 (s, 1H) (CD_3OD)
1,1,1-Trifluor-4-(5-fluor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-(3-methyl-3H-benzimidazol-4-ylamin)		18%	–	1.56 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2 28 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 5.94 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.82 (s, 1H). ($CDCl_3$)
1,1,1-Trifluor-4-(2,5-difluorphenyl)-4-methyl-2-(4-methyl-1H-benz-imidazol-4-ylamin)		40%	427 (M, EI)	1.42 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.21 (d, 1H), 2.45 (d, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.25 (t, br, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.93-7.16 (m, 4H), 7.98 (s, 1H). (d_6-DMSO)
1,1,1-Trifluor-4-(2,5-difluorphenyl)-4-methyl-2-(3-methyl-3H-benz-imidazol-4-ylamin)		90%	428 (M+H, ESI)	1.47 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.57 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 5.94 (d, 1H), 6.80-6.93 (m, 2H), 6.99-7.13 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.88 (s, 1H). ($CDCl_3$)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Methylletherspaltung bei N-Methylbenzimidazol-Derivaten:

Ca. 0.1 mmol des Methylethers werden in ca. 3 ml Dichlormethan vorgelegt und ca. 1 ml einer BBr_3-Lösung (1 M in Dichlormethan) zugesetzt. Man rührt 2 h bei RT, verdünnt mit Ethylacetat, gibt die Lösung in ges. $NaHCO_3$-Lösung, trennt die Phasen und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Diethylether/Hexan kristallisiert. Man erhält Ausbeuten von ca. 50%.

Name	Struktur	MS	^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)
1,1,1-Trifluor-4-(4-chlor-2-hydroxy-phenyl)-4-methyl-2-(4-methyl-1H-benzimidazol-4-ylamin)		442/444 (M+H, ESI)	1.32 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 3.00-3.16 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 5.98 (d, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 8.98 (s, 1H). (CD_3OD)
1,1,1-Trifluor-4-(4-chlor-2-hydroxy-phenyl)-4-methyl-2-(3-methyl-3H-benzimidazol-4-ylamin)		442/444 (M+H, ESI)	
1,1,1-Trifluor-4-(5-fluor-2-hydroxy-phenyl)-4-methyl-2-(4-methyl-1H-benzimidazol-4-ylamin)		426 (M+H, ESI)	1.47 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.97-2.03 (m, 2H), 3.06 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 5 86 (d, 1H), 6.57-6.82 (m, 3H), 6.98-7.06 (m, 2H), 8.01 (s, 1H). (CD_3OD)
1,1,1-Trifluor-4-(5-fluor-2-hydroxy-phenyl)-4-methyl-2-(3-methyl-3H-benzimidazol-4-ylamin)		426 (M+H, ESI)	1.47 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.87 (d, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 5.84 (d, 1H), 6 40 (dd, 1H), 6.50-6.57 (m, 1H), 6.92-7.06 (m, 3H), 8.09 (s, 1H). (CD_3OD)

Beispiel 93



4-{[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyl]amino}-2,3-dihydroisoindolon-1(2H)-on

2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester

30 g (165,6 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäure werden in 150 ml Methanol gegeben und nach Zugabe von 2,9 ml konzentrierter Schwefelsäure zwei Tage am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Kristallisat (25,55 g = 79 %) abgesaugt und so in die nächste Stufe eingesetzt.

2-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester

25,55 g (130,9 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester werden in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben, mit 25,6 Gramm (141,7 mmol) N-Bromsuccinimid und 62,8 mg Benzoylperoxid versetzt. Nach sieben Tagen Kochen am Rückfluß wird nach dem Abkühlen das Succinimid abgesaugt und anschließend das Filtrat zur Trockene einrotiert. Zurück bleibt die gewünschte Verbindung, die roh in die nächste Stufe eingesetzt wird.

2-(Azidomethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester

10 g (36,5 mmol) 2-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester werde mit 36 ml N,N-Dimethylformamid und 24 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 3,54 g Natriumazid wird der Ansatz über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Methyl-tert. Butylether verdünnt, zweimal mit Wasser und einmal mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Das gewünschte Azid wird in einer Ausbeute von 89,6 % (7,72 g) erhalten und roh weiter eingesetzt.

4-Amino-2,3-dihydroisoindol-1-on

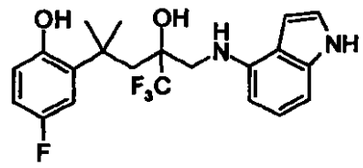
1 g (4,2 mmol) 2-(Azidomethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester werden in 10 ml Ethanol und 2 ml Eisessig gegeben und mit 148,5 mg Pd/C versetzt. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre wird der Katalysator über ein Glasfaserfilter abgesaugt und das Filtrat bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Ethylacetat) chromatographiert. Isoliert werden 391,5 mg (62,4 %) der gewünschten Verbindung.

Analog Beispiel 30 wird 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-trifluormethyl-pentanal mit 4-Amino-2,3-dihydroisoindol-1-on zum gewünschten Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($DMSO_{D6}$): δ = 1.37 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.03 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.01-4.14

(m, 2H), 4.77 (br., 1H), 5.76 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.01-7.16 (m , 4H), 8.35 (s, 1H)

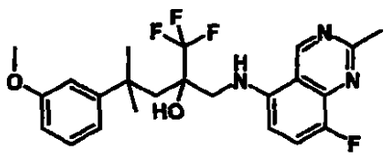
Beispiel 94



4-(5-Fluor-2-hydroxyoxyphenyl)-1-(1H-indol-4-ylamino)-4-methyl-2-(trifluor-methyl)pentan-2-ol

Analog Beispiel 3 wird 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(1H-indol-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol zum gewünschten Produkt umgesetzt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.49 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.31 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.60 (s, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.86-6.97 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 8.14 (br, 1H)

Beispiel 95

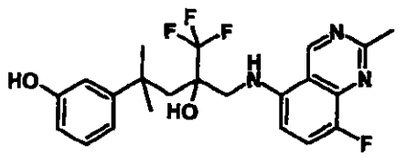


1,1,1-Trifluor-2-[(8-fluor-2-methyl-chinazolin-5-ylamino)-methyl]-4-(3-methoxy-phenyl)-4-methyl-pentan-2-ol

Die Verbindung wurde, ausgehend von den entsprechenden Vorstufen, analog wie in Beispiel 13 beschrieben, synthetisiert. Isoliert wurden im letzten Schritt 26,9 mg (17,8%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): □ = 1,49 (3H), 1,69 (3H), 2,19 (1H), 2,56 (1H), 2,85 (3H), 2,93 (1H), 3,12 (1H), 3,64 (3H), 5,90 (1H), 6,58 (1H), 7,00 (1H), 7,03-7,20 (2H), 7,38 (1H), 9,38 (1H)

Beispiel 96

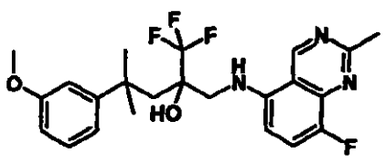


3-[4,4,4-Trifluor-3-[(8-fluor-2-methyl-chinazolin-5-ylamino)-methyl-3-hydroxy-1,1-dimethyl-butyl]-phenol

Die Verbindung wurde, ausgehend vom Ether, beschrieben in Beispiel 95, durch Etherspaltung mit BBr_3 gewonnen. Isoliert wurden im letzten Schritt 6 mg (29,5%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): □ = 1,49 (3H), 1,65 (3H), 2,15 (1H), 2,50 (1H), 2,82 (3H), 2,95 (1H), 3,17 (1H), 6,02 (1H), 6,53 (1H), 6,90-7,13 (3H), 7,39 (1H), 9,38 (1H)

Beispiel 97



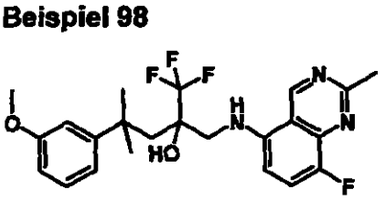
(+)-1,1,1-Trifluor-2-[(8-fluor-2-methyl-cinazolin-5-ylamino)-methyl]-4-(3-methoxy-phenyl)-4-methyl-pentan-2-ol

Die nach Beispiel 95 hergestellte Verbindung wird an einer chiralen Säule (Chiralpak AD 20□, Laufmittel Hexan/Isopropanol) in ihre Enantiomeren getrennt.

(+)-Enantiomer: Beispiel 97;

(-)-Enantiomer: Beispiel 98.

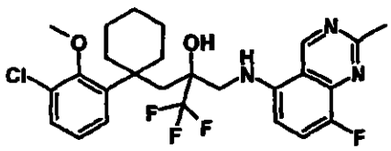
Beispiel 98



(-)-1,1,1-Trifluor-2-[(8-fluor-2-methyl-cinazolin-5-ylamino)-methyl]-4-(3-methoxy-phenyl)-4-methyl-pentan-2-ol

Bedingungen für die Racematspaltung siehe Beispiel 97.

Beispiel 99

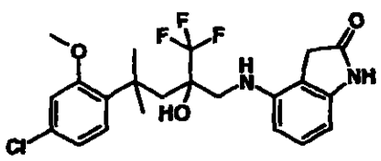


3-[1-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1,1,1-trifluor-2-[(8-fluor-2-methyl-chinazolin-5-ylamino)-methyl]-propan-2-ol

Die Verbindung wurde, ausgehend von den entsprechenden Vorstufen, analog wie in den obigen Beispielen beschrieben, synthetisiert. Isoliert wurden im letzten Schritt 32 mg (31,9%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1,00-2,50 (12H), 2,60-3,30 (6H), 3,79 (3H), 4,15-4,55 (1H), 5,60-5,85 (1H), 6,82 (1H), 6,95 (1H), 7,10-7,50 (2H), 9,10 (1H).

Beispiel 100



(-)-4-[4-(4-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

Die Verbindung wurde, ausgehend von den entsprechenden Vorstufen, analog wie in den obigen Beispielen beschrieben, synthetisiert. Isoliert wurden im letzten Schritt 117,1 mg (97,7%) der gewünschten Verbindung als Racemat.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): □ = 1,44 (3H), 1,58 (3H), 2,09 (1H), 2,20 (1H), 2,65 (1H), 2,95-3,27 (3H), 3,88 (3H), 5,99 (1H), 6,34 (1H), 6,85-7,08 (3H), 7,32 (1H), 7, 99 (1H).

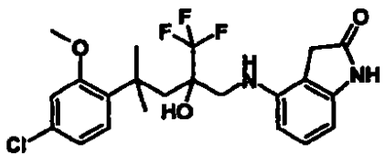
Anschließend wurde eine Racematspaltung durchgeführt. Nach Chromatographie an einer chiralen Säule (Chiralpak AD 20□, Laufmittel

Hexan/Ethanol) wurden die beiden Enantiomeren erhalten.

(-)-Enantiomer: Beispiel 100;

(+)-Enantiomer: Beispiel 101.

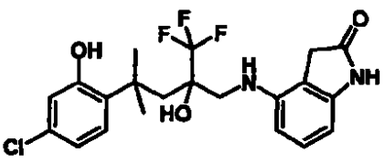
Beispiel 101



(+)-4-[4-(4-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

Bedingungen für die Racematspaltung siehe Beispiel 101.

Beispiel 102

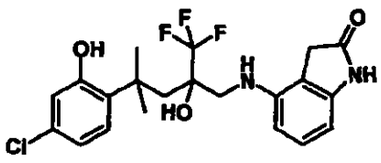


(-)-4-[4-(4-Chlor-2-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

Die Verbindung wurde durch Etherspaltung der im Beispiel 100 beschriebenen Verbindung synthetisiert.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): □ = 1,32 (3H), 1,49 (3H), 2,43 (1H), 2,59 (1H), 3,10 (1H), 3,21-3,40 (3H), 5,87 (1H), 6,24 (1H), 6,58 (1H), 6,69 (1H), 6,95 (1H), 7,18 (1H).

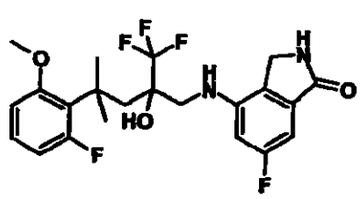
Beispiel 103



(+)-4-[4-(4-Chlor-2-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

Die Verbindung wurde durch Etherspaltung der im Beispiel 101 beschriebenen Verbindung synthetisiert. Für die ^{1}NMR-Daten siehe Beispiel 102.

Beispiel 104

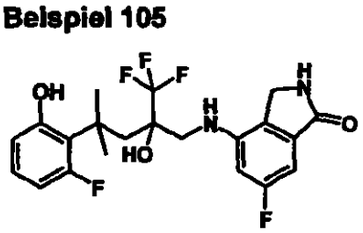


6-Fluor-4-[4-(2-fluor-6-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Die Verbindung wurde, ausgehend von den entsprechenden Vorstufen, analog wie in den obigen Beispielen beschrieben, synthetisiert. Isoliert wurden im letzten Schritt 62,5 mg (77,8%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): □ = 1,53 (3H), 1,79 (3H), 1,98 (1H), 2,95-3,12 (2H), 3,25 (1H), 3,90 (3H), 4,09-4,28 (2H), 6,00 (1H), 6,62 (1H), 6,71 (1H), 6,83 (1H), 7,19 (1H).

Beispiel 105

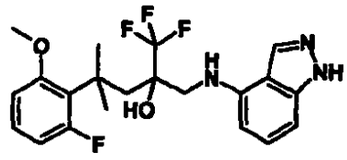


6-Fluor-4-[4-(2-fluor-6-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2,3-dihydro-isoindol-1-on

Die Verbindung wurde durch Etherspaltung der im vorigen Beispiel beschriebenen Verbindung mit BBr_3 erhalten. Isoliert wurden 37,5 mg (69,7%) der gewünschten Verbindung

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): □ = 1,54 (3H), 1,82 (3H), 1,89 (1H), 3,05 (1H), 3,20-3,40 (2H), 4,10-4,28 (2H), 6,05 (1H), 6,47 (1H), 6,58 (1H), 6,70 (1H), 6,98 (1H).

Beispiel 106

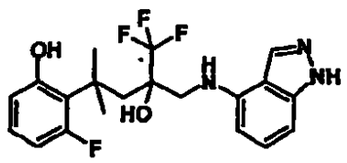


1,1,1-Trifluor-4-(2-fluor-6-methoxy-phenyl)-2-[(1H-indazol-4-ylamino)-methyl]-4-methyl-pentan-2-ol

Die Verbindung wurde, ausgehend von den entsprechenden Vorstufen, analog wie in den obigen Beispielen beschrieben, synthetisiert. Isoliert wurden im letzten Schritt 51,2 mg (72,8%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): □ = 1,54 (3H), 1,80 (3H), 2,03 (1H), 3,00-3,19 (2H), 3,35 (1H), 3,85 (3H), 5,65 (1H), 6,63 (1H), 6,70-6,84 (2H), 7,08 (1H), 7,18 (1H), 7,93 (1H).

Beispiel 107



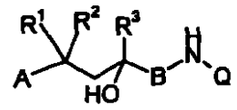
1,1,1-Trifluor-4-(2-fluor-6-hydroxy-phenyl)-2-[(1H-indazol-4-ylamino)-methyl]-4-methyl-pentan-2-ol

Die Verbindung wurde durch Etherspaltung der im Beispiel 106 beschriebenen Verbindung mit BBr_3 erhalten. Isoliert wurden 20,8 mg (54,2%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): □ = 1,57 (3H), 1,80 (3H), 1,92 (1H), 3,15 (1H), 3,20-3,50 (2H), 5,70 (1H), 6,40-6,60 (2H), 6,75 (1H), 6,88-7,10 (2H), 7,90 (1H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

worin

A für eine Aryl-, eine Benzyl- oder eine Phenethylgruppe steht, wobei die Aryl-, Benzyl- oder Phenethylgruppe gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$ wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind, oder NR^4R^5, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl, oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen C_3-C_6-Cycloalkylring,

R^3 eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch einen oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkoxy substituierte C_1-C_8-Alkylgruppe, oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_3-C_7-Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, (C_1-C_8-Alkyl)C_3-C_8-Cycloalkyl, (C_1-C_8-Alkyl)Aryl, oder (C_1-C_8-Alkyl)Heteroaryl,

B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe oder eine Carbonylgruppe und

Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Benzothiazolyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, oder NR^4R^5, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können
wobei Phthalazinone ausgenommen sind,

sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, worin

A für eine Aryl-, eine Benzyl- oder eine Phenethylgruppe steht, wobei die Aryl-, Benzyl- oder Phenethylgruppe gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$ wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind, oder NR^4R^5, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen C_3-C_6-Cycloalkylring,

R^3 eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch einen oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkoxy substituierte C_1-C_6-Alkylgruppe, oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe

B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe oder eine Carbonylgruppe und

Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Benzothiazolyl- Indazolyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe, C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, oder NR^4R^5, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können
wobei Phthalazinone ausgenommen sind,

sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,worin

A für eine Aryl-, eine Benzyl- oder eine Phenethylgruppe steht, wobei die Aryl-, Benzyl- oder Phenethylgruppe gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$ wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^4R^5,
wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen C_3-C_6-Cycloalkylring,

R^3 eine C_1-C_3-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe,

B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe oder eine Carbonylgruppe und

Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, oder Benzothiazolylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Alkylthio, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, oder NR^4R^5, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können
wobei Phthalazinone ausgenommen sind,

sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass A eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet.

5. Verbindungen gemäß der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass A ein durch eine Hydroxygruppe oder eine Methoxygruppe und ein Halogenatom substituierter Phenylrest ist .

6. Verbindungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Phthalazinyl- oder eine 1,7- oder 1,8-Naphthyridinylgruppe bedeutet.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass Q eine über eine beliebige Position verknüpfte Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, 1,7- oder1,8-Naphthyridinyl-, Indazolyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe bedeutet.

8. Verbindungen gemäß der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass es sich um die (+)-Enantiomeren handelt.

9. Verbindungen gemäß der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass es sich um die (-)-Enantiomeren handelt.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass

für den Fall, dass B = CO ist,

A eine □-Ketosäure der Formel (II)

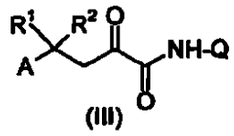
worin A, R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen C_3-C_6-Cycloalkylring bedeuten,

mit einem Amin der Formel

Q^1-NH_2

worin Q^1 Benzothiazol, Chinazolin, Chinoxalin, Cinnolin oder Phthalazin bedeutet,

zum □-Ketoamid (III)



(III)

gegebenenfalls in Gegenwart von dehydratisierenden Kupplungsreagenzien oder nach Aktivierung der Säurefunktion in dem Fachmann bekannter Weise,

umgesetzt wird,

das anschließend entweder

mit Alkylmetallverbindungen der allgemeinen Formel (IVa)

R^3-M

worin M für ein Alkalimetall, MgX oder ZnX, X für Halogen und R^3 für eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch einen oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkoxy substituierte C_1-C_8-Alkylgruppe, oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_6-Alkinyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_3-C_7-Heterocyclyl, Aryl,

Heteroaryl, (C_1-C_8-Alkyl)C_3-C_8-Cycloalkyl, (C_1-C_8-Alkyl)Aryl, oder (C_1-C_8-Alkyl)Heteroarylgruppe steht,

oder

mit einer Siliziumverbindung der Formel (IV)

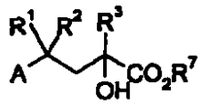
$$(R^6)_3\text{-Si-}R^3$$

worin R^6 eine C_1-C_5-Alkylgruppe bedeutet und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

umgesetzt wird,

oder

B eine □-Ketosäure (II) nach dem Fachmann bekannter Methode verestert wird, der □-Ketoester (V) dann wie in A beschrieben mit einer Alkylmetallverbindung (IVa) oder einer Siliziumverbindung der Formel (IV) umgesetzt wird, gegebenenfalls der Ester nach dem Fachmann bekannter Methode gespalten wird, und eine Verbindung der Formel (VI)



(VI)

erhalten wird,

worin R^7 C_1-C_5-Alkyl oder Wasserstoff bedeutet,

und diese dann mit einem Amin der Formel

$$Q^2\text{-}NH_2$$

worin Q^2 Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Cinnolinyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Benzothiazolyl, Dihydroindolonyl, Dihydroisoindolonyl, Benzimidazolyl oder Indolyl bedeutet,

gegebenenfalls nach Aktivierung der Säurefunktion und/oder

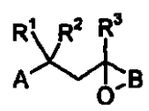
gegebenenfalls in Gegenwart weines Katalysators

umgesetzt wird

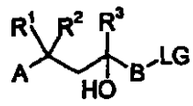
oder

für den Fall, dass B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe bedeutet,

entweder eine Verbindung der Formel (VII) oder (VIII)



(VII)



(VIII)

worin A, B, R^1, R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und LG eine beliebige Fluchtgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel (IX) oder (X)

Q-NH-R^9 Q-N=C=O

(IX) (X)

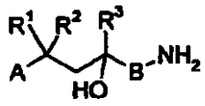
worin R^9 ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_5-Acylgruppe oder eine C_1-C_5-Alkoxygruppe oder eine Aryloxycarbonylgruppe bedeutet und Q eine Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Benzothiazolyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet,

umgesetzt wird und ein gegebenenfalls intermediär gebildetes Oxazolidinon mit wässrigen Alkalihydroxiden gespalten wird,

oder

Verbindungen der Formeln (VII) oder (VIII) mit Azid-Salzen oder Ammoniak umgesetzt werden,

gegebenenfalls anschließend mit dem Fachmann bekannten Reagenzien reduziert wird oder eine Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung durchgeführt wird, um Verbindungen der Formel (XI) zu erhalten,



(XI)

die dann gegebenenfalls unter Basenkatalyse oder Übergangsmetallkatalyse mit einem nach dem Fachmann bekannter Methode halogenierten Derivat der Heterozyklen Chinazolin, Chinoxalin, Cinnolin, Indazol, Phthalazin, Naphthyridin, Benzothiazol, Dihydroindolon, Dihydroisoindolon, Benzimidazol oder Indol

umgesetzt wird,

oder

indem nach dem Fachmann bekannten Methoden aus Verbindung (VI) mittels Reduktion oder Alkylierung hergestellte Verbindungen der Formel (XII)

worin R^8 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

unter Bedingungen der reduktiven Aminierung mit Verbindungen der Formel

$$Q\text{-}NH_2$$

worin Q die oben angegebenen Bedeutung hat,

umgesetzt werden.

11. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche oder deren Gemische sowie pharmazeutisch verträgliche Träger.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.

(12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 13 de enero de 2005 (13.01.2005)**
(10) **Número de publicación internacional WO 2004/003098 A1**

(51) **Clasificación internacional de patentes: C07D 237/30,** 239/74, 277/64, 241/42, 471/04, 237/28, 231/56, 209/34, 235/06, 209/46, 209/08, A61K 31/4035, 31/404, 31/416, 31/4184
(21) **Número de solicitud internacional**: PCT/EP2004/006765
(22) **Fecha de presentación internacional**. 22 de junio de 2004 (22.06 2004)
(25) **Idioma de la presentación** alemán
(26) **Idioma de la publicación**: alemán
(30) **Antecedentes de prioridad**:
103 30 358.8 del 1 de julio de 2003 (01.07 2003) DE
103 46 939 7 del 6 de octubre de 2003 (06 10 2003) DE
(71) **Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Mullerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventores: BERGER, Markus**; Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE) **BÄUERLE, Stefan**, Bootsbauerstrasse 18, 40245 Berlin (DE) **REHWINKEL, Hartmut;** Blucherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). **SCHÄCKE, Heike**, Gartenstrasse 015, 10115 Berlin (DE). **LEHMANN, Manfred**, Lutherstrasse 13, 12305 Berlin (DE) **KROLIKIEWICZ, Konrad**, Ehrenpresweg 33, 12357 Berlin (DE) **SCHOTTELIUS, Arndt, j., B.**, 11B Coce Road, Belvedere, CA 94920 (US) **NGUYEN, Duy**; Heinrich-Heine-Strasse 27, 10179 Berlin (DE). **MENGEL, Anne**, Bredowstrasse 24, 10551 Berlin (DE) **JAROCH, Stefan**; Niebuhrstrasse 66, 10629 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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 euroasiatica (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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, 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)

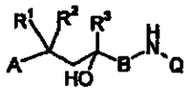
Publicado:
- con el informe de búsqueda internacional

- antes del vencimiento del plazo previsto para modificar las reivindicaciones, la publicación se reiterará en caso de 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: Derivados de pentanol heterocíclicamente sustituídos, procedimiento para su preparación y su uso como antiinflamatorios



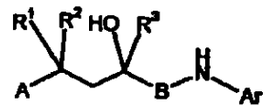
(I)

(57) Resumen La invención se refiere a derivados de pentanol de la fórmula general (I) sustituidos con quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftindina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol, a un procedimiento para su preparación y a su uso como antiinflamatorios.

DERIVADOS DE PENTANOL HETEROCÍCLICAMENTE SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO ANTI-INFLAMATORIOS

La invención se refiere a derivados de pentanol heterocíclicamente sustituidos, en especial a derivados de pentanol sustituidos con quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol, a procedimientos para su preparación y a su uso como antiinflamatorios.

Del estado de la técnica WO 00/32584, DE 100 38 639 A1 y WO 02/10143 se conocen antiinflamatorios de la fórmula general



(I)

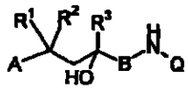
en donde el radical Ar comprende ftalidas, tioftalidas, benzoxazinonas o ftalazinonas. Estos compuestos muestran en el experimento disociaciones de la acción entre acciones antiinflamatorias y acciones metabólicas no deseadas, y son superiores a los glucocorticoides no esteroides descritos hasta la fecha o al menos presentan una acción similar.

Además, del documento WO 03/059899 se conocen compuestos, en donde Q representa un radical carbocíclico aromático.

La selectividad de los compuestos del estado de la técnica frente a los demás receptores de esteroides aún requiere de mejora.

Por este motivo, es objeto de la presente invención poner a disposición compuestos cuya selectividad es mejor respecto de los otros receptores de esteroides.

Este objeto se resuelve por medio de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones de patente. La presente invención se refiere, por ello, a compuestos de la fórmula general I



(I)

en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total, un grupo eventualmente sustituido seleccionado de alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_3-C_7, arilo, heteroarilo, (alquil C_1-C_8)-cicloalquilo C_3-C_8, (alquil C_1-C_8)-arilo, o (alquil C_1-C_8)-heteroarilo,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazol o indolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios

radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5, excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

Las ftalazinonas se excluyeron en vista del estado de la técnica WO 98/54159 y WO 00/32584. Ellas resultan de la definición en la reivindicación 1 de Q = ftalazina en combinación con el posible sustituyente hidroxi, ya que las hidroxiftalazinas están presentes en un equilibrio tautomérico con las ftalazinonas.

Un aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general I, en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición

terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, o benzotiazolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoralquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5 excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados, y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

Un objeto de la invención son compuestos de la fórmula general I, en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoralquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, naftiridinilo o benzotiazolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

así como sus racematos o estereoisómeros separados, y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

Un objeto de la invención son compuestos de la fórmula general I, en donde R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total.

Un objeto especial de la invención son compuestos de la fórmula general I, en donde R^3 es un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total. Se prefieren el grupo CF_3 y el grupo C_2F_5.

Los grupos alquilo C_1-C_5 o C_1-C_8 pueden ser de cadena lineal o ramificada y son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, ter.-butilo o n-pentilo, 2,2-

dimetilpropilo, 2-metilbutilo o 3-metilbutilo. Se prefiere un grupo metilo o etilo.

Para un grupo alquilo C_1-C_3 parcial o completamente fluorado se tienen en cuenta, por ejemplo, los siguientes grupos de cadena lineal o ramificada parcial o completamente fluorados: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo. De estos grupos se prefiere el grupo trifluorometilo o el pentafluoroetilo.

Por un grupo perfluoralquilo C_1-C_5 se debe entender un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada completamente fluorado tales como, por ejemplo, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, C_4F_9, C_5F_{11}.

Los radicales alquilo R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo de 3 a 6 miembros. Para R^1 y R^2 se prefiere el grupo metilo o etilo.

Como radicales alquilo R^4 y R^5 se prefiere alquilo C_1-C_3, en donde el grupo alquilo C_1-C_3 puede ser de cadena lineal o ramificada.

Los grupos alcoxi C_1-C_5 en A y Q pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, ter.-butoxi o n-pentoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 2-metilbutoxi o 3-metilbutoxi. Se prefiere un grupo metoxi o etoxi.

Los grupos alquiltio C_1-C_5 A y Q pueden ser de cadena lineal o ramificada y son metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, iso-butiltio, ter.-butiltio o n-pentiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 2-metilbutiltio o 3-metilbutiltio. Se prefiere un grupo metiltio o etiltio.

La denominación átomo de halógeno o halógeno significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere un átomo de flúor, cloro o bromo.

El grupo NR^4R^5 puede ser, por ejemplo, NH_2, $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(H)(CO)CH_3$, $N(CH_3)(CO)CH_3$, $N[(CO)CH_3]_2$, $N(H)CO_2CH_3$, $N(CH_3)CO_2CH_3$, $N(CO_2CH_3)_2$.

Como radicales acilo R^4 y R^5 se prefiere (CO)-alquilo C_1-C_3, en donde el radical alquilo C_1-C_3 puede ser de cadena lineal o ramificada.

El grupo alquenilo C_2-C_6 o C_2-C_5 es de cadena lineal o ramificada, se tienen en cuenta por ejemplo vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo.

El grupo alquinilo C_2-C_6 o C_2-C_6 es de cadena lineal o ramificada, se tienen en cuenta por ejemplo C≡C, propinilo, isopropinilo, butinilo, isobutinilo.

Para un grupo cicloalquilo se tienen en cuenta, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

El grupo alquil C_1-C_8-cicloalquilo (C_3-C_8) puede ser, por ejemplo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo,

ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo. La unión con la cadena se realiza a través del grupo alquilo.

El grupo heterociclilo no es aromático y puede ser, por ejemplo, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina.

Para un grupo arilo se tienen en cuenta fenilo y naftilo, y para alquil (C_1-C_8)-arilo, bencilo y homobencilo. Cuando el grupo arilo es A, se prefiere el grupo fenilo.

Heteroarilo comprende, por ejemplo, furanilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo y pirimidilo.

(Alquil C_1-C_8)-heteroarilo comprende todas las combinaciones de la definición antes indicada de alquilo con heterociclos aromáticos monocíclicos, en especial los heterociclos mencionados. La unión con la cadena se realiza a través del grupo alquilo, que a su vez está unido en cualquier posición químicamente posible del heterociclo.

Los sustituyentes de los grupos en R^3 pueden ser alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, NR^4R^5.

Los grupos sustituidos arilo, bencilo o fenetilo llevan en el anillo 1-4 o 1-3 sustituyentes, con preferencia 2 sustituyentes.

Los sustituyentes para A pueden estar seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo

C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-Q-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$ (en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes), o NR^4R^5 (en donde R^4 y R^5 son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5). Se prefieren alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$ y $(CH_2)_{n+2}-$.

Se prefieren muy especialmente alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, $-O-(CH_2)_n-O-$ y $-O-(CH_2)_n-CH_2-$. En especial son objeto de la presente invención los compuestos cuyos sustituyentes de A están seleccionados del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno e hidroxi.

Otro objeto de la invención son compuestos, cuyos sustituyentes de A están seleccionados del grupo $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$ y $-(CH_2)_{n+2}-$, con preferencia $-O-(CH_2)_n-O-$ y $-O-(CH_2)_n-CH_2-$.

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula I, en donde A es un radical fenilo, cuyos sustituyentes están seleccionados del grupo hidroxi, alcoxi C_1-C_5 y halógeno.

La siguiente definición y modelo de sustitución en el anillo A son un objeto particular de la invención: derivados de fenilo 2,5-disustituidos y derivados de fenilo 2,4-disustituidos.

Para el radical B se prefieren el grupo metileno no sustituido y el grupo carbonilo.

Un objeto especial de la invención son compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo.

Un objeto de la invención son compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es un grupo benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo o indolilo unido a través de cualquier posición.

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula I, en donde Q es un grupo benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo o 1,7- o 1,8-naftiridinilo unido a través de cualquier posición.

Radicales Q preferidos son quinazolina, benzotiazol, naftiridilo, indazol, indolona, bencimidazol e isoindolona. Se prefieren en especial quinazolina, indazol y bencimidazol.

El radical Q puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono del anillo con el grupo (NH) de la cadena. Se prefieren para el anillo quinazolina, el anillo quinoxalina, el anillo cinolina y el anillo ftalazina, la posición 5 y 8, para el anillo naftiridina, la posición 3 y 5, y para el anillo dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol, indazol, indol y benzotiazol, la posición 7 y 4.

La expresión de que Q "puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través de cualquier posición" significa en el sentido de la invención toda unión químicamente posible entre uno de los átomos de carbono del heterociclo Q y el grupo NH del compuesto de la fórmula I.

Q puede estar sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoralquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5.

Se prefieren el grupo alquilo C_1-C_3, el grupo alcoxi C_1-C_5, el grupo hidroxi, el grupo perfluoralquilo C_1-C_5 y átomos de halógeno. Se prefieren en especial el grupo alquilo C_1-C_5, el grupo hidroxi y los átomos de halógeno.

Otro objeto de la presente invención resulta de los significados A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, B y Q divulgados en los Ejemplos y todas sus posibles combinaciones.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención pueden existir por la presencia de centros de asimetría como diferentes estereoisómeros. Tanto los racematos como también los estereoisómeros separados pertenecen al objeto de la presente invención.

Un objeto especial de la presente invención en lo que respecta a su potencia de acción son los estereoisómeros separados, es decir, (+)-enantiómeros y (-)-enantiómeros.

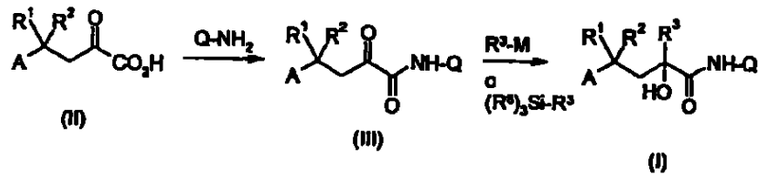
En el caso de que los compuestos de la fórmula general I estén presentes como sales, esto puede ser por ejemplo en forma del clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, pivalato, maleato, fumarato, tartrato, benzoato, mesilato, citrato o succinato, que se pueden obtener por medio de métodos conocidos por el especialista.

Los procedimientos para la preparación de los compuestos de los documentos WO 98/54159, WO 00/32584 y WO 02/10143 también se pueden usar para la preparación de los compuestos según la invención. Para la unión de los grupos benzotiazol, quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, 1,7- y 1,8-naftiridina, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol característicos de

los compuestos según la invención se pueden llevar a cabo las siguientes etapas de procedimiento:

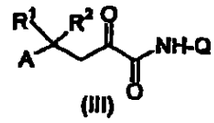
A1)

para B = CO



(II) (III) (I)

Un α-cetoácido de la fórmula general (II), en donde A, R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula (I), se convierte con un derivado de aminobenzotiazol, aminoquinazolina, aminoquinoxalina, aminocinolina o aminoftalazina ($Q-NH_2$) en la α-cetoamida (III), en donde A, R^1 y R^2 tienen el significado indicado con anterioridad, de una manera conocida por el especialista. A modo de ejemplo, usando reactivos de acoplamiento deshidratantes, tal como se conocen de la química de los péptidos, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidas, o por conversión previa del ácido en un cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de tionilo o $POCl_3$ y posterior reacción con $Q-NH_2$, se obtiene la α-cetoamida (III).



(III)

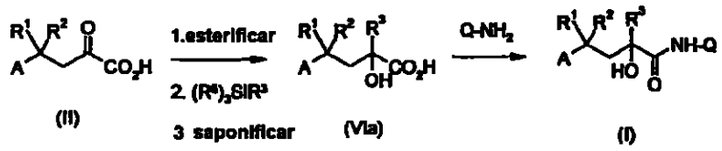
El compuesto (III) se hace reaccionar ya sea con un compuesto metálico de alquilo R^3-M, en donde R^3 tiene los significados indicados con anterioridad y M es un metal alcalino (litio, sodio o potasio) o MgX o ZnX con X = halógeno (cloro, bromo, yodo), o por reacción con el compuesto (IV),

$$(R^6)_3Si-R^3$$

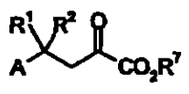
en donde R^3 tiene el significado antes indicado y R^6 es un grupo alquilo C_1-C_5 y los tres grupos R^6 no deben ser iguales, en presencia de un catalizador, por ejemplo sales de fluoruro o bases, como por ejemplo carbonatos alcalinos (J. Am. Chem. Soc. 1989. 111, 393), en el compuesto del título (I).

A2)

para B = CO

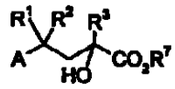


De modo alternativo, también se pueden esterificar □-cetoácidos (II) en compuestos (V),



(V)

en donde A, R^1 y R^2 están definidos como se describió con anterioridad y R^7 es alquilo C_1-C_4, de acuerdo con métodos usuales, por ejemplo con cloruro de tionilo en metanol o etanol o con yoduro de metilo y carbonato alcalino, y por analogía a la secuencia de reacción A1) de (III) en (I) se hace reaccionar con compuestos de metal alcalino de la fórmula R^3-M, en donde R^3 tiene los significados indicados con anterioridad y M es un metal alcalino (litio, sodio o potasio) o MgX o ZnX con X = halógeno (cloro, bromo, yodo), o con $(R^6)_3Si-R^3$ en el compuesto (VI).

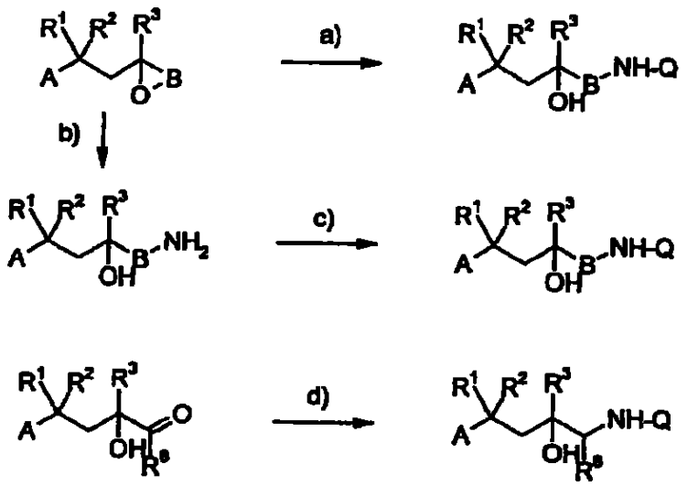


(VI)

El éster (VI) se saponifica en condiciones estándar, pj solución acuosa de hidróxido alcalino, en el ácido (VIa; R^7 = H). El ácido (VIa) se hace reaccionar para el acoplamiento con una aminoquinazolina, aminoquinoxalina, aminocinolina, aminoindazol, aminoftalazina, aminonaftiridina, aminobenzotiazol, aminodihidroindolona, amoinodihidroisoindolona, aminobencimidazol o aminoindol utilizando un reactivo habitual de activación, por ejemplo cloruro de tionilo, eventualmente en presencia de un catalizador como dimetilaminopiridina, en el compuesto del título (I).

B)

para B = un grupo metileno eventualmente sustituido con metilo o etilo



a)

Un compuesto de la fórmula general (VII) o (VIII),



en donde A, B y R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado con anterioridad y LG es un grupo lábil cualquiera como halogenuro o sulfonato, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (IX) o (X)

$Q\text{-}NH\text{-}R^9$ $Q\text{-}N{=}C{=}O$

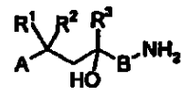
(IX) (X)

en donde R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1-C_5 o un grupo alcoxi o ariloxicarbonilo y Q tiene el significado

indicado con anterioridad, en donde el radical R^9 se separa o una oxazolidinona formada de modo intermediario (compárese por ejemplo S. J. Brickner, D. K. Hutchinson, M. R. Barbachyn, P. R. Manninen, D. A. Ulanowicz, S. A. Garmon, K. C. Grega, S. K. Hendges, D. S. Toops, C. W. Ford, G. E. Zurenko J. Med. Chem. 1996, 39, 673) por ejemplo con hidróxidos alcalinos acuosos se separa para obtener el compuesto del título (I).

b)

Otra vía consiste en hacer reaccionar compuestos de la fórmula (VII) o (VIII) con nucleófilos de nitrógeno, por ejemplo sales de azida o amoníaco, en donde en el primer caso se añade una reducción en la forma conocida por el especialista, por ejemplo con reactivos complejos de hidruros, como hidruro de litio y aluminio; o por una hidrogenólisis catalizada con metales de transición para obtener compuestos de la fórmula (XI).



(XI)

Los radicales R^1-R^3, A y B tienen el mismo significado que el indicado con anterioridad.

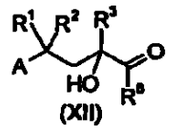
c)

El compuesto (XI) se pueden convertir bajo catálisis básica, por ejemplo en presencia de bases aminadas

terciarias o carbonatos o hidróxidos alcalinos o bajo catálisis con metales de transición, por ejemplo catálisis con paladio (J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805; J. F. Hartwig Acc. Chem. Res. 1998, 31, 852), con una quinazolina, quinoxalina, cinolına, ındazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol halogenados en el compuesto del título (I).

d)

Por último, el compuesto del título (I) también se sintetiza por aminación reductiva de un compuesto de la fórmula (XII), que se puede obtener de acuerdo con métodos conocidos por el especialista a partir del compuesto (VI) por medio de reducción o alquilación, con $Q-NH_2$, en donde se tienen en cuenta, por ejemplo, cianoborhıdruro de sodio, triacetoxiborhıdruro de sodıo o hidrógeno bajo catálisis de paladio como agente de reducción.



(XII)

R^8 significa hidrógeno, metilo o etilo de acuerdo con los sustituyentes definidos para el grupo metileno en B.

En el caso de que los compuestos de la fórmula general I existan como sales, esto puede ser pj en forma de

clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, pivalato, maleato, fumarato, tartrato, benzoato, mesilato, citrato o succinato.

Cuando los compuestos según la invención pueden existir como mezclas racémicas, pueden separarse de acuerdo con métodos de separación de racematos, corrientes para el especialista en el arte, en las formas puras, ópticamente activas. A modo de ejemplo, se pueden separar las mezclas racémicas por cromatografía en un material de soporte en sí ópticamente activo (CHIRALPAK AD®) en los isómeros puros. También es posible esterificar el grupo hidroxi libre en un compuesto racémico de la fórmula general I con un ácido ópticamente activo. Los ésteres diastereoisoméricos obtenidos pueden separarse por cristalización por fraccionamiento o por cromatografía. Los ésteres separados se saponifican luego en los isómeros ópticamente puros. Como ácidos ópticamente activos se pueden usar, por ejemplo, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido tartárico.

La unión de las sustancias con el receptor de los glucocorticoides (GR) y otros receptores de hormonas esteroides (receptor de corticoides minerales (MR), receptor de progesterona (PR) y receptor de andrógenos (AR)) se verifica con ayuda de receptores producidos de manera recombinante. Se emplean preparaciones de citosol de células Sf9, que se habían infectado con baculovirus recombinantes que codifican el GR, para los ensayos de unión. En

comparación con la sustancia de referencia [^{3}H]-dexametasona, las sustancias muestran una gran afinidad por el GR.

Más allá de ello, los compuestos de la fórmula (I) sustituidos con quinazolinas, quinoxalinas, cinolinas, indazoles, ftalazinas, naftiridinas, benzotiazoles, dihidroindolonas, dihidroisoindolonas, bencimidazoles e indoles muestran una gran selectividad por el receptor de los glucocorticoides. De esta manera, el Ejemplo 2 muestra, a título ilustrativo, el siguiente perfil: IC_{50}(GR) = 1,8 nM; IC_{50}(MR), IC_{50}(PR), IC_{50}(AR) > 1 µM, y el compuesto del Ejemplo 52: IC_{50}(GR) = 10 nM; IC_{50}(MR), IC_{50}(PR), IC_{50}(AR) > 1 µM.

Mecanismo molecular esencial para la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides es la inhibición de la transcripción de citoquinas, moléculas de adhesión, enzimas y otros factores proinflamatorios, mediada por GR. Esta inhibición es ocasionada por una interacción del GR con otros factores de transcripción, por ejemplo, AP-1 y NF-kappa-B (para síntesis, ver Cato ACB y Wade E, BioEssays 18, 371-378 1996).

Los compuestos la fórmula general I según la invención inhiben la secreción de la citoquina IL-8 provocada por lipopolisácaridos (LPS) en la línea celular monolítica humana THP-1. La concentración de las citoquinas se

determinó en el sobrenadante por medio de kits de ELISA que se obtienen en los comercios.

La acción antiinflamatoria de los compuestos la fórmula general I se ensayó en el experimento con animales por prueba de la inflamación inducida por aceite crotónico en rata y ratón (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108). Para ello, se aplicó a los animales aceite protónico en solución etanólica por vía tópica en las orejas. Las sustancias de ensayo se aplicaron al mismo tiempo o dos horas antes del aceite protónico por vía tópica o sistémica. Al cabo de 16-24 horas se midió el peso de las orejas como magnitud para el edema inflamado, la actividad de la peroxidasa como magnitud para las migraciones de granulocitos y la actividad de la elastasa como magnitud para la migración de granulocitos neutrófilos. Los compuestos la fórmula general I inhiben en este ensayo tanto los tres parámetros de inflamación mencionados con anterioridad, tanto luego de una aplicación tópica como sistémica.

Uno de los efectos no deseados más frecuentes de una terapia con glucocorticoides es la llamada "diabetes por esteroides" [comp. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. La causa de ello es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por inducción de las enzimas responsables de ello

y por aminoácidos libres que se generan a partir de la degradación de proteínas (acción catabólica de los glucocorticoides). Una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado es la tirosinaminotranferasa (TAT). La actividad de esta enzima puede ser determinada fotométricamente a partir de homogenados de hígado y representan una buena medida para los efectos metabólicos no deseados de los glucocorticoides. Para medir la inducción por TAT, los animales se sacrifican a las 8 horas de administrar las sustancias de ensayo, se extraen los hígados y se mide la actividad de TAT en el homogenado. Los compuestos la fórmula general I no inducen en este ensayo la tirosinaminotransferasa en dosis en las que tienen acción antiinflamatoria, o sólo lo hacen en pequeña escala.

Debido a su acción antiinflamatoria y adicionalmente antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa, los compuestos de la fórmula general I según la invención también se pueden usar como medicamentos para el tratamiento o la prevención de los siguientes estados patológicos en mamíferos y seres humanos: en este caso, el término "ENFERMEDAD" figura para las siguientes indicaciones:

(i) enfermedades pulmonares que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier génesis, sobre todo asma bronquial

- bronquitis de diversa génesis
- todas las formas de las enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo alveolitis alérgica,
- todas las formas del edema de pulmón, sobre todo edema de pulmón,
- sarcoidosis y granulomatosis, en especial Morbus Boeck

(ii) enfermedades reumáticas / enfermedades autoinmunes / enfermedades articulares que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- todas las formas de enfermedades reumáticas, en especial artritis reumatoidea, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática
- artritis reactiva
- enfermedades inflamatorias de las partes blandas de otra génesis
- síntomas de artritis en caso de enfermedades articulares degenerativas (artrosis)
- artritis traumáticas
- colagenosis de cualquier génesis, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, síndrome de Still, síndrome de Felty

(iii) alergias que están acompañadas de procesos inflamatorios y / o proliferativos:

- todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, edema de Quineke, fiebre del heno, picadura de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados de la sangre, medios de contraste, etc., shock anafiláctico, urticaria, dermatitis de contacto

(iv) inflamaciones vasculares (vasculitis)

- panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso

(v) enfermedades dermatológicas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- dermatitis atópica (sobre todo en niños)
- psoriasis
- pitiriasis rubra pilaris
- enfermedades eritematosas, desencadenadas por diversas noxas, por ejemplo, rayos, productos químicos, quemaduras, etc.
- dermatosis bullosas
- enfermedades de formas liquenoides,
- pruritus (por ejemplo, génesis alérgica)
- eczema seborreico
- rosácea
- pénfigo vulgar
- eritema exudativo multiforme
- balanitis
- vulvitis
- caída del cabello como alopecia areata

- linfomas cutáneos de células T

(vi) enfermedades renales que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- síndrome nefrótico
- todas las nefritis

(vii) enfermedades hepáticas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- desintegración aguda de células hepáticas
- hepatitis aguda de diversa génesis, por ejemplo, viral, tóxica, inducida por medicamentos
- hepatitis agresiva crónica y / o intermitente crónica

(viii) enfermedades gastrointestinales, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- enteritis regional (Morbus Crohn)
- colitis ulcerosa
- gastritis
- esofaguitis por reflujo
- gastroenteritis de otra génesis, por ejemplo, esprue endémico

(ix) enfermedades proctológicas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- eczema anal
- fisuras
- hemorroides

- proctitis idiopática

(x) enfermedades oculares que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- queratitis alérgica, uveítis, iritis,
- conjuntivitis
- blefaritis
- neuritis del nervio óptico
- corioditis
- oftalmia simpática

(xi) enfermedades del área otorrinolaringológica, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- rinitis alérgica, fiebre del heno
- otitis externa, por ejemplo, originada por eczema de contacto, infección, etc.
- otitis media

(xii) enfermedades neurológicas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- edema cerebral, sobre todo edema cerebral originado por un tumor
- esclerosis múltiple
- encefalomielitis aguda
- meningitis
- diversas formas de ataques apopléjicos, por ejemplo, espasmos infantiles

(xiii) enfermedades de la sangre, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- anemia hemolítica adquirida
- trombocitopenia idiopática

(xiv) enfermedades tumorales que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- leucemia linfática aguda
- linfomas malignos
- linfogranulomatosis
- linfosarcomas
- metástasis expandidas, sobre todo en caso de carcinoma de mama, de bronquios y de próstata

(xv) enfermedades endocrinas, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- orbitopatía endocrina
- crisis tireotóxica
- tiroiditis de Quervain
- tiroiditis de Hashimoto
- enfermedad de Basedow

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

(xvii) estados graves de shock, por ejemplo, shock anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

(xviii) terapia sustitutiva en caso de:

- insuficiencia de la glándula suprarrenal primaria congénita, por ejemplo, síndrome adrenogenital congénito
- insuficiencia de la glándula suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo, enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, posinfecciosa, tumores, metástasis, etc.
- insuficiencia de la glándula suprarrenal secundaria congénita, por ejemplo, hipopitutitarismo congénito
- insuficiencia de la glándula suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo, posinfecciosa, tumores, etc.

(xix) emesis, que está acompañada de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- por ejemplo, en combinación con un antagonista 5-HT3 en caso de vómitos originados por citostáticos

(xx) dolores con génesis inflamatoria, por ejemplo, lumbago

Más allá de ello, los compuestos de las fórmulas generales (I) según la invención pueden utilizarse para la terapia y la prevención de otros estados patológicos no enumerados más arriba, para los cuales se usan en la actualidad glucocorticoides sintéticos (ver para ello Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Todas las indicaciones (i) a (xx) antes mencionadas se describen exhaustivamente en Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und

Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

Para los efectos terapéuticos en el caso de los estados patológicos antes mencionados, la dosis es diferente y depende, por ejemplo, de la eficacia del compuesto de la fórmula general (I), el huésped, el tipo de administración y el tipo y la gravedad de los estados por tratar, así como el uso como agente profiláctico o terapéutico.

La invención también proporciona

(i) el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) según la invención o su mezcla para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una ENFERMEDAD;

(ii) un procedimiento para el tratamiento de una ENFERMEDAD, que comprende una administración de una cantidad de compuesto según la invención, en donde la cantidad reprime la enfermedad y en donde la cantidad de compuesto se administra a un paciente que requiere de tal medicamento;

(iii) una composición farmacéutica para el tratamiento de una ENFERMEDAD, cuyo tratamiento comprende uno de los compuestos según la invención o su mezcla y al menos un excipiente y/o coadyuvante farmacéutico.

En general, en animales han de esperarse resultados satisfactorios, cuando las dosis diarias comprenden un rango de 1 µg a 100.000 µg del compuesto según la invención por kg

de peso corporal. En caso de mamíferos superiores, por ejemplo el ser humano, una dosis diaria recomendada está comprendida en el rango de 1 µg a 100.000 µg por kg de peso corporal. Se prefiere una dosis de 10 a 30.000 µg por kg de peso corporal, con mayor preferencia una dosis de 10 a 10.000 µg por kg de peso corporal. Por ejemplo, se administra esta dosis convenientemente varias veces por día. Para el tratamiento de un shock agudo (por ejemplo, shock anafiláctico), se pueden administrar dosis individuales que estén claramente por sobre las dosis antes mencionadas.

La formulación de los preparados farmacéuticos a base de los nuevos compuestos se produce de una manera conocida en sí, elaborando el principio activo con las sustancias de soporte, rellenos, agentes que influyen sobre la descomposición, aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes, diluyentes, correctores del sabor, colorantes, etc. usuales en galénica, y se convierte en la forma de aplicación deseada. En este caso, se hace referencia a Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Para la aplicación oral se tienen en cuenta sobre todo comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

Para la aplicación parenteral son posibles las preparaciones para inyección e infusión.

Para la inyección intraarticular se pueden utilizar suspensiones de cristales preparadas de manera correspondiente.

Para la inyección intramuscular se pueden usar soluciones o suspensiones acuosas y oleosas para inyección y las correspondientes preparaciones con efecto retardado.

Para la aplicación rectal se pueden usar los nuevos compuestos en forma de supositorios, cápsulas, soluciones (por ejemplo, en forma de clismos) y unguentos, tanto para la terapia sistémica como también local.

Para la aplicación pulmonar de los nuevos compuestos, éstos se pueden usar en forma de aerosoles y productos de inhalación.

Para la aplicación local en ojos, conducto auditivo externo, oído medio, cavidad nasal y senos nasales accesorios, se pueden usar los nuevos compuestos como gotas, unguentos y tinturas en preparaciones farmacéuticas correspondientes.

Para la aplicación tópica, son posibles formulaciones en geles, unguentos, unguentos grasos, cremas, pastas, polvos, leche y tinturas. La dosis de los compuestos de la fórmula general (I) deberá ser en estas preparaciones del

0,01% - 20%, a fin de lograr un suficiente efecto farmacológico.

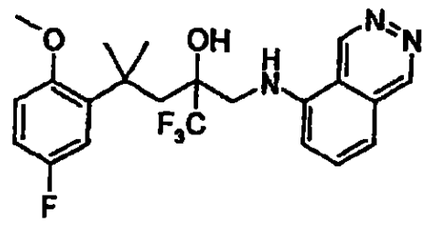
La invención comprende, asimismo, los compuestos de la fórmula general I según la invención como principio activo terapéutico.

Además, a la invención pertenecen los compuestos de la fórmula general I según la invención como principio activo terapéutico junto con excipientes y coadyuvantes farmacéuticamente tolerables y aceptables. Asimismo, la invención comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los compuestos farmacéuticamente activos según la invención o su mezcla o su sal farmacéuticamente tolerable y una sal farmacéuticamente tolerable o excipientes y coadyuvantes farmacéuticamente tolerables.

Los siguientes ejemplos sirven para una mayor explicación de la invención, sin pretender limitarla a ellos. Las síntesis de precursores importantes que no se divulgan en el marco de la parte experimental, ya son estado de la técnica y pueden extraerse, por ejemplo, de los documentos WO 98/54159, (WO 00/32584) o WO 02/10143. I

Parte experimental

Ejemplo 1



4-(5-Fluoro-2-metoxıfenil)-4-metil-1-(ftalazin-5-ilamino)-2-trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

Se enfrían 0,81 ml (8,67 mmol) de cloruro de oxalilo en 15 ml de diclorometano hasta -60 °C y se mezcla con 1,6 ml (22,6 mmol) de dımetılsulfóxıdo en 10 ml de diclorometano. Al cabo de Nach 15 mın se añaden 1,0 g (3,22 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometıl-pentano-1,2-diol (WO 00/32584) en 10 ml de diclorometano y la mezcla se agita durante una hora a -60 °C. Se añaden 4,1 ml (29 mmol) de trietilamina y se deja calentar la mezcla durante 30 min hasta temperatura ambiente. Se vierte en 50 ml de agua y se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos orgánıcos combinados se lavan con solución saturada de NaCI, se secan (Na_2SO4) y se concentran al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-30 %) se obtienen 600 mg del producto.

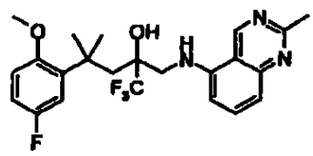
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ = 1,38 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 9,05 (s, 1H).

En 70 mg (0,48 mmol) de 5-aminoftalazina (I. A. Shaikh, F. Johnson, A. P. Grollman J. Med. Chem, 1986, 26, 1329-1340) en 2 ml de ácido acético se vierten 200 mg (0,65 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal en 5 ml de tolueno. La solución de reacción se calienta durante 6 horas a reflujo con separación de agua y se calienta a reflujo durante otras 4 horas sobre tamiz molar (4 A). El solvente se elimina al vacío y se eliminan restos de ácido acético por codestilación azeotrópica con tolueno. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70%) se obtienen 40 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(ftalazin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol.

En 10 mg de imina en 10 ml de acetato de etilo y 1 ml de trietilamina se vierten 20 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 4 mg del producto deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,44 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,42 (d, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

Ejemplo 2



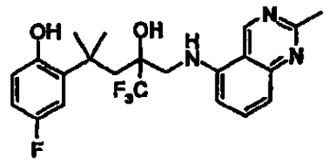
4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

5-Amino-2-metiquinazolina

Se calientan a reflujo 12,7 g (mmol) de 2-metil-5-nitro-3H-quinazolin-4-ona (M. T. Bogert, V. J. Chambers J. Org. Chem. 1905, 649-658) y 37,5 g de pentacloruro de fósforo en 75 ml de cloruro de fosforilo durante 20 horas. Después de enfriar, se vierte en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se elimina el solvente. Se obtienen 14 g de 4-cloro-2-metil-5-nitroquinazolina, de los cuales se disuelven 4,5 g (20,2 mmol) en 225 ml de acetato de etilo y 22,5 ml de trietilamina. Se agregan 2 g de paladio sobre carbón y se agita con enfriamiento con hielo durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración sobre celite, y se lava con 200 ml de etanol y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice con acetato de etilo-etanol (0-10%), se obtienen 530 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,87 (s, 3H), 4,52 (br., 2H), 6,77 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 9,40 (s, 1H).

Se concentran 180 mg (0,48 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 50 mg de 5-amino-2-metiquinazolina en 20 ml de dicloroetano y 2 ml de ácido acético con una eliminación lenta continua del solvente durante 5 horas hasta 5 ml. El solvente restante se elimina al vacío y se eliminan restos de ácido acético por codestilación azeotrópica con tolueno. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 58 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. En la imina en 10 ml de acetato de etilo y 1 ml de trietilamina se vierten 20 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y se evapora. Se extrae en 5 ml de cloroformo y se agregan 200 mg de dióxido de manganeso activado y se agita durante 30 min. Se filtra sobre celite y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexanoacetato de etilo (0-70 %), se obtienen 22 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,47 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,16 (dd; 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,70 (br., 1H), 6,05 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,88 (ddd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 9,16 (s, 1H).

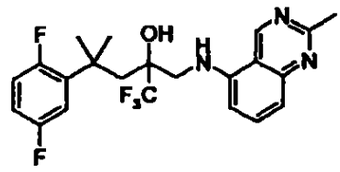
Ejemplo 3



4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamina)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Se mezclan 103 mg (0,23 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en 10 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C con 5 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Al cabo de 10 h se agregan otros 5 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2 y la preparación se vierte a temperatura ambiente al cabo de 72 h en $NaHCO_3$ saturado, se agita durante 20 minutos y se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (Na_2SO4) y se concentran al vacío. La cromatografía con hexano-2-propanol (0-20 %) en gel de sílice proporciona 80 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,51 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,37 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 5,05 (br., 1H), 6,20 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,69 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,68 (d, 1H).

Ejemplo 4



4-(2,5-Difluorofenil)-4-metil-1-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(2,5-Difluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

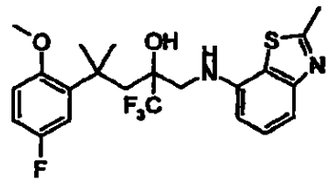
Se disuelven 5,4 g (15,5 mmol) de éster etílico del ácido 4-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilvaleriánico (WO 02/10143) a 0 °C en éter dietílico y se mezcla en un lapso de 20 min con 1,76 g (46,5 mmol) de hidruro de litio y aluminio. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 h, se añade cuidadosamente tanta solución de $NaHCO_3$ saturado hasta que ya no se observe más producción de gas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se agita otros 15 min y luego se filtra el precipitado formado. Se concentra y se cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50 %). Se obtienen 2,45 g de 2,5-difluorofenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol en forma de aceite ligeramente amarillento que cristaliza. Se disponen 800 mg (2,8 mmol) de 4-(2,5-difluorofenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol en 20 ml de diclorometano y a 0 °C se agregan 9,5 ml de DMSO y 1,95 ml de trietilamina. La solución se mezcla lentamente con 1,34 g (8,4 mmol) de complejo de SO_3-piridina y se agita

durante 2 h a 0 °C. La mezcla se distribuye entre solución saturada de cloruro de amonio y MTBE, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se seca con NaSO4. Se concentra y se cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30%). Se obtienen 710 mg del producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,41 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,39 (d, 2H), 3,02 (d, 1H), 3,61 (s, 1H), 6,84-7,18 (m, 3H), 9,23 (s, 1H).

Se hacen reaccionar primero 240 mg (0,84 mmol) de 4-(2,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanal y 200 mg (1,26 mmol) de 5-amino-2-metil-quinazolina de modo análogo al Ejemplo 2. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 80 mg 4-(2,5-difluorofenil)-4-metil-1--(2-metilquinazolin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol, que se reextraen en acetato de etilo / etanol 1:1 y se hidrogenan con 10 mg de catalizador de paladio (10% sobre carbón activado) bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). A las 5 horas a temperatura ambiente se filtra el catalizador por succión y se concentra el filtrado. Se vuelve a extraer el residuo en cloroformo y se hace reaccionar análogamente al Ejemplo 2 con pirolusita. Después de purificar por cromatografía se obtienen 15 mg del producto deseado en forma de película marrón rojiza. MS (ESI): 440 (M+H); ^{1}H-RMN

($CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,19-3,35 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 4,69-4,73 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 9,14 (d, 1H).

Ejemplo 5

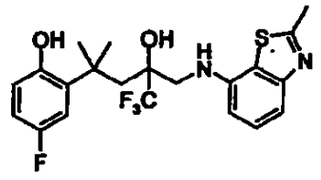


4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metilbenzotriazol-7-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Se calientan 200 mg (0,65 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 126 mg (0,77 mmol) de 7-amino-2-metilbenzotiazol (Libeer et al. Bull. Soc. Chim. Belg.; 1971; 80; 43-47) en 8 ml de ácido acético durante 5 h a 125 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla con 214 mg (1,01 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y se deja bajo agitación durante 16 h. Tras adicionar otros 100 mg (0,47 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y agitar durante 2 horas, se añade tolueno y se concentra al vacío. El residuo se toma en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con hidrógeno-carbonato de sodio saturado y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de

cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-50 %) se obtienen 221 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,96 (ddd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,42 (d, 1H).

Ejemplo 6

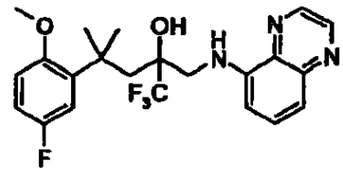


4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metilbenzotiazol-7-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3, se hacen reaccionar 150 mg (0,13 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)4-metil-1-(2-metilbenzotiazol-7-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en 15 ml de CH_2Cl_2 con 6,8 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 102 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,50 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,11 (br., 1H), 6,65

(dd, 1H), 6,82 (ddd,1H), 7,12 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,40 (d, 1H).

Ejemplo 7

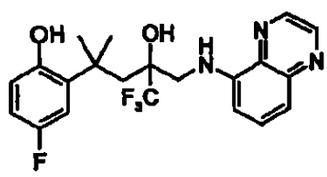


1-(Quinoxalın-5-ilamıno)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

A 80 mg (0,55 mmol) de 5-aminoquinoxalina (J. Salon, V. Milata, N. Pronayova, J. Lesko Monatsh. Chem. 2000, 131, 293-299) en 2 ml de ácido acético se añaden 140 mg (0,46 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenıl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanal, disueltos en 5 ml de dicloroetano. La solución de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas sobre un tamiz molecular (4 A). La mezcla se dıvide en agua , y diclorometano y se extrae (CH_2Cl_2). Las fases orgánicas combinadas se lavan (solución saturada de NaCl), se secan (Na_2SO4) y se concentran. Después de purıficar por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0-50%) se obtıenen 82 mg de 1-(quınoxalin-5-ilimıno)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol, que se extraen en 3 ml de metanol y se mezclan con 100 µl de ácido acético y 10 mg (0,26 mmol) de $NaBH_4$. La mezcla

de reacción se agita durante 2 días a temperatura ambiente, en este caso se añaden dos veces otros 10 mg de $NaBH_4$. La mezcla se divide en agua y diclorometano y se extrae (CH_2Cl_2). Las fases orgánicas combinadas se lavan (solución saturada de NaCl), se secan (Na_2SO4) y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (10-50%). Se obtienen 40 mg del producto deseado, que se puede recristalizar en hexano/éter dietílico. MS (ESI): 438 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,99 (s, 1H), 3,22-3,49 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,07 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,91-6,99 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,80 (d, 1H).

Ejemplo 8

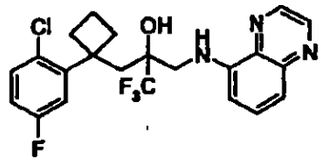


1-(Quinoxalin-5-ilamino)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hacen reaccionar 30 mg (68 µmol) de 1-(quinoxalin-5-ilamino)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol, disueltos en 3 ml de diclorometano con 3 ml de solución

tribromuro de boro (1 M en CH_2Cl_2) y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se divide en acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan (solución saturada de NaCl), se secan (Na_2SO4) y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20%). Se obtienen 15 mg del producto deseado. MS (ESI): 424 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,28 (d, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,97 (br, 1H), 3,30-3,56 (m, 4H), 6,18 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,76-6,83 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

Ejemplo 9



□-[(Quinoxalin-5-ilamino)metil]-1-(2-cloro-5-fluorofenil)-□-(trifluorometil)-ciclobutanetanol

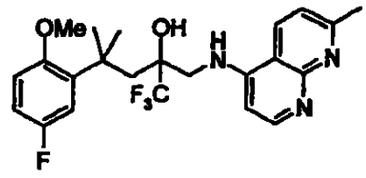
1-(2-Cloro-5-fluorofenil)-□-hidroxi-□-(trifluorometil)-ciclobutanpropanal

Se hacen reaccionar 3,1 g (8,7 mmol) de éster etílico del ácido 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-□-hidroxi-□-(trifluorometil)ciclobutanpropiónico (WO 02/10143) de modo análogo al Ejemplo 4 con 990 mg (26,1 mmol) de hidruro de

litio y aluminio. Se obtienen 1,80 g de 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-□-(hidroxi)-□-(trifluorometil)ciclobutanopropanol en forma de aceite ligeramente amarillenta. En 20 ml de diclorometano se disponen 493 µl (2,56 mmol) de cloruro de oxalilo. A -75 °C se agregan por goteo 802 µl (11,3 mmol) de DMSO y después de agitar durante 15 min se añade gota a gota una solución de 800 mg (2,56 mmol) del 1-[(cloro-5-fluorofenil)-□-(hidroxi)-□-(trifluorometil)ciclobutanpropanol en 10 ml de diclorometano. Después de otros 15 min se añaden gota a gota 2,20 ml (15,8 mmol) de trietilamina y se agita durante otros 30 min a -60 °C y 30 min a 0 °C. La reacción se termina con la adición de agua, las fases se separan y se extraen con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se secan con NaSO4. Se concentra y se cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30%). Se obtienen 810 mg del producto deseado. MS (CI): 342 ($M+NH_4$); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,74-1,92 (m, 1H), 2,00-2,70 (m, 5H), 2,86 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,52 (s, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 8,94 (s, 1H). A 325 mg (0,96 mmol) de 5-aminoquinoxalina (J. Salon, V. Milata, N. Pronayova, J. Lesko Monatsh. Chem. 2000, 131, 293-299) en 3 ml de ácido acético se añaden 200 mg (0,64 mmol) de 1-[2-cloro-5-fluorofenil)-□-hidroxi-□-(trifluorometil)ciclobutanpropanal en 2 ml de tolueno y se

agita durante 24 h a temperatura ambiente. La solución se distribuye entre tolueno y agua, la fase acuosa se extrae con tolueno, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan (Na_2SO4) y se elimina el solvente. El □-[(quinoxalin-5-ilimino)metil]-1-(2-cloro-5-fluorofenil)-□-(trifluorometil)ciclobutanetanol se extrae en metanol/ácido acético 1:1 y se mezcla con 100 mg (2,66 mmol) de $NaBH_4$. Después de agitar durante 6 horas a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción por adición de solución saturada de NH_4CI y la mezcla se diluye con diclorometano. Después de la extracción con diclorometano, se lavan las fases orgánicas combinadas (solución saturada de NaCI), se secan (Na_2SO4) y se elimina el solvente. Se obtienen 280 mg de producto en forma de resina de color rojo oscuro que se puede cristalizar en hexano/éter dietílico. MS (ESI): 454 (M+H).

Ejemplo 10



4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

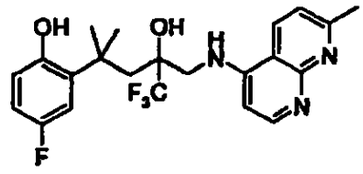
1-Amino-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)propan-2-ol

Se calienta a reflujo 1,0 g (3,4 mmol) de 2-[2-(5-fluoro-2-metoxifenil-2-metilpropil]-2-(trifluorometil)oxirano (WO 00/32584) en 68 ml de THF con 1,1 g de azida sódica y 180 mg de cloruro de amonio en 14 ml de agua y 26 ml de etanol durante 6 h. La preparación se concentra, se diluye con éter, se lava con agua, se seca (Na_2SO4) y se concentra. La cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-15 %) proporciona 950 mg de 1-azido-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)propan-2-ol. Se diluyen en 29 ml de THF y se mezclan a 0 °C en porciones con 270 mg de hidruro de litio y aluminio. Después de 1 h, la preparación se trata con acetato de etilo y agua y se filtra sobre celite. La fase de acetato de etilo se seca (Na_2SO4) y se concentra al vacío. Se obtienen 920 mg de amina. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,4 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 2,15 (d, 1H), 2,45 (d, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,80 (m), 3,8 (s, 3H), 6,8 (dd, 1H), 6,9 (td, 1H), 7,05 (dd, 1H).

Se vierten 202 mg (1,13 mmol) de 5-cloro-2-metil-1,8-naftiridina (E. V. Brown, J. Org. Chem 1965, 1607-1609) en 350 mg (1,13 mmol) de 1-amino-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 128 mg (1,13 mmol) de DABCO. Se calienta durante 1,5 h a 150 °C. Después de

cromatografiar la masa fundida enfriada en gel de sílice con diclorometano/metanol (0-10%), se obtienen 385 mg del producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,72 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,86 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,50 (d, 1H).

Ejemplo 11

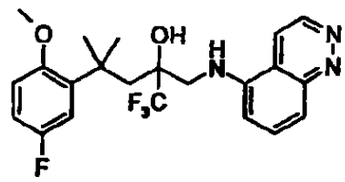


4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hacen reaccionar mg (0,13 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en 15 ml de CH_2Cl_2 con ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 102 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,50 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,11 (br., 1H), 6,65

(dd, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7. (d, 1H).

Ejemplo 12

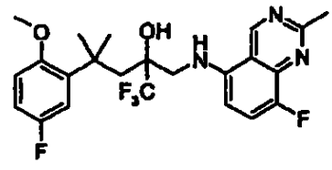


1-(Cinolin-5-ilamino)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Se disuelven 240 mg (0,78 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 170 mg (1,17 mmol) de 5-aminocinolina (J. R. Elkins, E. V. Brown J. Heterocycl. Chem, 1968, 639-646) en 10 ml de dicloroetano. Se añaden 1 ml de ácido acético y 30 mg de tamiz molecular en polvo (4 A), y se calienta a reflujo durante 6 h sobre tamiz molecular (4 A). La mezcla de reacción se divide entre diclorometano y agua, las fases se separan, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. Se concentra y se cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20 a 50%). Se obtienen 70 mg de 1-(cinolin-5-ilimino)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol, se extraen de allí 30 mg en

THF y se mezclan con 10 mg (0,16 mmol) de cianoborhidruro de sodio y 100 µl de ácido acético. Después de agitar durante 6 h a temperatura ambiente, se distribuye entre agua y CH_2Cl_2 y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. Se concentra, se vuelve a extraer el residuo en cloroformo, se añade una punta de espátula de dióxido de manganeso activado y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Luego la filtra la pirolusita y se concentra el filtrado. El producto bruto se purifica en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20 a 50%). Se obtienen 3,3 mg del producto deseado en forma de una película roja. MS (ESI): 438 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,59 (dd, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,80-4,84 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,91-6,99 (m,1H), 7,05 (dd, 1H), 7,76-7,87 (m, 2H), 8,11 (d,1H), 9,08 (d, 1H).

Ejemplo 13



4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

5-Amino-8-fluoro-2-metilquinazolina

A una solución de 3,35 g (20,25 mmol) de cloralhidrato y 21,27 g (149,7 mmol) de sulfato de sodio en 72 ml de agua se agrega una solución de 50 °C de 2,4 g (18,6 mmol) de 2,5-difluoroanilina en 11 ml de agua y 1,6 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%), que antes se había agitado a esta temperatura durante 1 h. Se agita durante otros 30 min a temperatura ambiente y se calienta después de añadir 4,09 g (58,9 mmol) de cloruro de hidroxilamonio en 19 ml de agua durante 45 min a 125 °C y se mantiene esta temperatura durante 5 min. Después de enfriar durante otra hora, se filtra el precipitado producido de color marrón claro, se lava con agua y se seca. Se obtienen 3,0 g (15,0 mmol) de la hidroxilimina como producto intermediario que se disuelven en porciones en 15 ml de ácido sulfúrico concentrado a 60 °C. Después de completar la adición, se calienta durante 2 horas a 80 °C y 4 h a 90 °C. Se deja enfriar y se vierte la solución en 100 g de hielo. Se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-45 %), se obtienen 1,2 g (7,1 mmol) de la 4,7-diflorisatina. A la isatina en 30 ml de lejía de sosa 1 molar se vierten gota a gota durante 10 min 1,8 ml de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno. Al cabo de f hora de agitación a temperatura ambiente, se enfría hasta 0 °C y se añaden 5 ml de un ácido clorhídrico 4

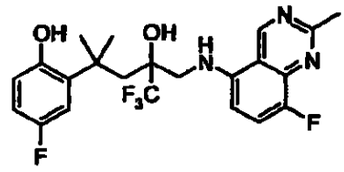
molar y se diluye con 50 ml de agua. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y de esta manera se obtienen cuantitativamente 1,27 g de ácido 3,6-difluorantranílico que se hace reaccionar sin ulterior purificación. El ácido 3,6-difluorantranílico se calienta en 8 ml de anhídrido de ácido acético durante 45 min hasta 100 °C. Después de enfriar, se eliminan al vacío el ácido acético producido y el anhídrido de ácido acético excedente de modo azeotrópico con tolueno. El residuo se mezcla bajo enfriamiento con hielo con 40 ml de una solución de amoníaco al 25% y se agita durante 72 horas. Se diluye con agua y se acidifica con ácido acético. Se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Los 1,03 g (5,25 mmol) de 5,8-difluoro-2-metil-3H-quinazolin-4-ona así obtenidos y 6 g de pentacloruro de fósforo se calientan en 20 ml de cloruro de fosforilo durante 12 h a 125 °C. Después de enfriar, se vierte en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se elimina el solvente. Se obtienen cuantitativamente 1,7 g de 4-cloro-5,8-difluoro-2-metilquinazolina, que se disuelven en 60 ml de acetato de etilo y 5 ml de trietilamina. Se añaden 600 mg de paladio sobre carbón y se agitan durante 2 h (480 ml de absorción de hidrógeno) bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por

medio de filtración sobre celite, lavando con 100 ml de etanol, y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo-etanol (0-40 %), se obtienen 550 mg de 5,8-difluoro-2-metilquinazolina. A 240 mg (1,3 mmol) de 5,8-difluoro-2-metilquinazolina, 300 mg (1,13 mmol) de 18-corona-6 en 10 ml de DMF se añaden 890 mg (13,7 mmol) de azida sódica y la mezcla se calienta durante 8 h a 125 °C. El solvente se elimina al vacío y se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo y se obtienen 52 mg de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,92 (s, 3H), 4,31 (br., 2H), 6,67 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 9,37 (s, 1H).

A 200 mg (0,48 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 40 mg (0,23 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina se añaden en dicloroetano 50 mg de acetato de sodio, 0,05 ml de ácido trifluoroacético y 0,1 ml de ácido acético. Se calienta a reflujo y se elimina a las 4 horas el solvente al vacío con la adición de tolueno. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 58 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol. A la imina en 10 ml de acetato de etilo y 1 ml de trietilamina se añaden 20 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y

se evapora. Se extrae en 5 ml de cloroformo y se añaden 200 mg de dióxido de manganeso activado y se agita durante 30 min. Se filtra sobre celite y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 12 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,37 (d, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,50 (br., 1H), 5,94 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 14

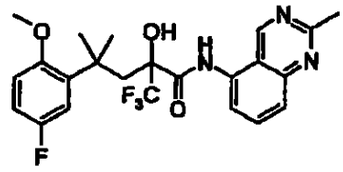


4-(5-Fluoro-2-hidroxioxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hacen reaccionar 20 mg (43 µmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en 4 ml de CH_2Cl_2 con 2 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/2-propanol (10 %) se obtienen 17 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,50 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H),

4,72 (br., 1H), 6,08 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,68 (ddd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 15

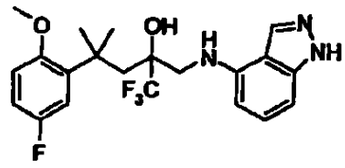


Amida del ácido N-(2-metilquinazolin-5-il)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico

Se mezclan 104 mg (0,41 mmol) de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoico (WO 00/32584) y 100 mg (0,63 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina en 2 ml de DMF a temperatura ambiente bajo argón con 102 mg (4,49 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se deja bajo agitación durante 3 horas a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y se seca (Na_2SO4). Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70%) se obtienen 64,9 mg de amida del ácido N-(2-metilquinazolin-5-il)-4-(5fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoico, que se disuelven en 2,2 ml de DMF y se enfrían a 0 °C. La solución se mezcla con 0,18 ml de (trifluorometil)trimetilsilano y 243 mg de carbonato de cesio y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Se

agrega agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto intermediario concentrado se extrae en 2 ml de THF y se añade a 100 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio. Se agita durante 30 minutos, se añade agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-65%) se obtienen 14,7 mg de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,44 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 2,91 (s, 1H), 3,04 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 16



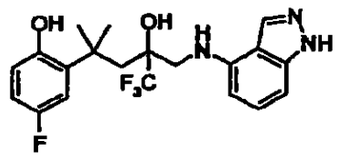
4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Se disuelven 154 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 80 mg de 1H-indazol-4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213) en 10 ml de tolueno y 1,5 ml de ácido acético y se agita

durante 16 horas a temperatura ambiente. Se mezcla con acetato de etilo y solución de hidrógeno-carbonato de sodio, se lava la fase de acetato de etilo dos veces con solución de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1,5+1) se obtienen 172 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilimino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. MS (EI^+): 423/424.

Se disuelven 148 mg de imina en 5 ml de metanol y 0,5 ml de ácido acético, se combinan con 60 mg de cianoborhidruro de sodio, se agita durante 2 horas a 0 °C y 6 horas a temperatura ambiente. Se mezcla con acetato de etilo y solución de hidrógeno-carbonato de sodio, la fase de acetato de etilo se lava dos veces con solución de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca y se concentra. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1,5+1) se obtienen 130 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. MS(EI^+): 425/426, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,67 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,86 (br, 1H).

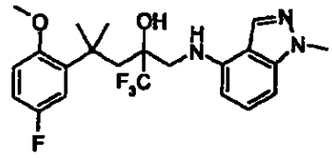
Ejemplo 17



4-(5-Fluoro-2-hidroxıfenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometıl)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3, se hacen reaccıonar 127 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol con 10 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (40%) se obtienen 60 mg de 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. P. f.: 164-165 °C, MS (EI^+): 411/412 ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,37 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,92 (d, 1H), 2,92 (dd, 1H), 3,03-3,18 (2H), 5,16 (t(br), 1H), 5,58 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,85 (ddd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,7 (s, 1H)

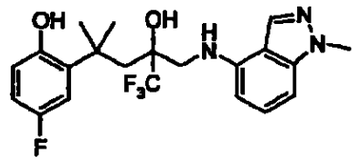
Ejemplo 18



4-(5-Fluoro-2-metoxifenıl)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Se hacen reaccionar 154 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 91 mg de 1-metil-1H-indazol-4-ilamina (Sureau Chimia, 1961, 15, 195) como en el Ejemplo 15 en 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilimino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol MS (EI): 437/438 y se reduce con cianoborhidruro de sodio en 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1-metil1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. MS(EI^+): 439/440, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,77 (d, 1H), 3,05-3,20 (3H), 3,38 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,60 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H).

Ejemplo 19

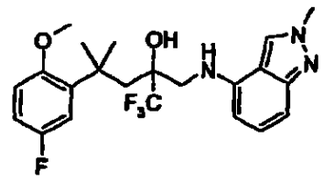


4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen a partir de 84 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol 22 mg de 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. P. f.: 193-194 °C,

MS (EI^+): 425/426, ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,40 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,91 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,09-3,20 (2H), 3,90 (s, 3H), 5,26 (t(br), 1H),), 5,62 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,85 (ddd, 1H), 6,99-7,05 (2H), 7,93 (s, 1H), 9,75 (s, 1H)

Ejemplo 20

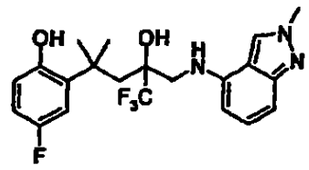


4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-2H-ındazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Se hacen reaccionar 154 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxıfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 91 mg de 2-Metil-2H-indazol-4-ilamina (Sureau Chımıa, 1961, 15, 195) como se describió en el Ejemplo en 4-(5-fluoro-2-metoxıfenil)-4-metil-1-(2-metil-2H-indazol-4-ilimino)-4-metıl-2-(trifluorometil)pentan-2-ol [P. f.: 92-94 °C, MS (EI^+): 437/438] y se reduce con cianoborhidruro de sodio en 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metıl-1-(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. MS (EI^+): 439/440, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,47 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 3,29 (d(br), 1H), 3,33 (s(br), 1H), 3,75 (s(br), 1H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 5,55

(d,1H), 6,86 (d, 1H), 6,95-7,07 (2H), 7,10 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H)

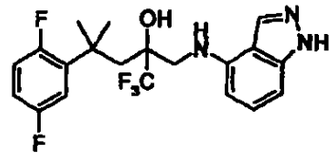
Ejemplo 21



4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen a partir de 132 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol 100 mg de 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. P. f.: 182 °C, MS (EI^+): 425/426, ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,40 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,93 (d, 1H), 2,89 (dd, 1H), 3,05-3,17 (2H), 4,07 (s, 3H), 5,00 (t(br), 1H), 5,38 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,72-6,90 (4H), 6,99 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,73 (s, 1H)

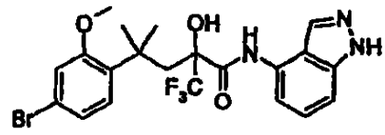
Ejemplo 22



4-(2-5-Difluorofenil)-1-(1H-ındazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hacen reaccionar 207 mg (0,73 mmol) de 4-(2,5-difluorofenıl)-2-hidroxı-4-metıl-2-trifluorometıl-pentanal con 150 mg (1,10 mmol) de 1H-indazol-4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213). Se obtıenen 110 mg de 4-(2,5-difluorofenil)-1-(1H-indazol-4-ılimino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. 50 mg (0,12 mmol) de lo anterior se reducen análogamente al Ejemplo 7 con 27 mg (0,72 mmol) de $NaBH_4$. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20-30%) se obtienen 18 mg del producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,52 (d, 1H), 3,23-3,38 (m, 2H), 5,67 (d, 1H), 6,83-7,01 (m, 3H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,89 (s, 1H)

Ejemplo 23

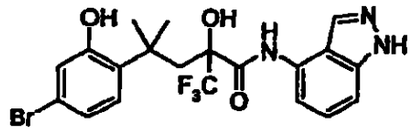


Amida del ácıdo 4-(4-bromo-2-metoxıfenil)-2-hidroxi-N-(1H-ındazol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometıl)pentanoico

Se disuelven 122 mg de 4-dimetilaminopiridina al calor en 3 ml de Sulfolan®, se enfría a temperatura ambiente y se combina con 0,0525 ml de cloruro de tionilo. Al cabo de 45

minutos a temperatura ambiente se mezcla con 192 mg de ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico (WO 98/54159) y nuevamente se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se mezcla con 90 mg de 1H-indazol4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213), se calienta durante 1 hora a 80 °C y se combina con solución de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava cuatro veces con agua, se seca y se concentra. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50%) se obtienen 150 mg de amida del ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-N-(1H-indazol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico. MS (EI^+) 499/501 ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,38 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,17 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 13,1 (s, 1H)

Ejemplo 24

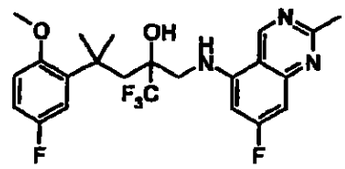


Amida del ácido 4-(4-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-N-(1H-indazol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen a partir de 100 mg de amida del ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-N-(1H-indazol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico 55 mg de amida del ácido 4-(4-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-N-(1H-indazol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico.

MS(EI$^+$): 485/487, ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,42 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 13,12 (s, 1H)

Ejemplo 25



4-(5-Fluoro-2-metoxioxifenil)-4-metil-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

5-Amino-7-fluoro-2-metiquinazolina

Se reúnen 17 g (70,5 mmol) de 3,6-difluoro-2-N-pivaloilaminobenzaldehído (L. Florvall, I. Fagervall. L.-G. Larsson, S. B. Ross. Eur. J. Med. Chem. 34 (1999) 137-151), 9,2 g de clorhidrato de acetamidina, 13,4 g de carbonato de potasio y 10,4 g de tamiz molecular (4 A) en 70 ml de butironitrilo. Se calienta bajo vigorosa agitación durante

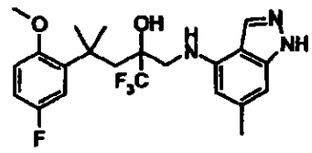
17 horas hasta 145 °C y se elimina el solvente al vacío. Después de cromatografiar el residuo en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0-70%) se obtienen 4,5 g de 7-fluoro-5-N-pivaloilamino-2-metiquinazolina.

Se disuelve 1 g (3,82 mmol) de 7-fluoro-5-N-pivaloilamino-2-metiquinazolina en 74 ml de tolueno y se enfría hasta -70 °C. Durante 30 min se añaden gota a gota 9,5 ml (11,4 mmol) de una solución 1,2 M de diisobutilaluminio en tolueno. Se deja calentar la mezcla de reacción hasta -40 °C y se agita durante 4 horas a -40 °C. Se agrega lentamente agua y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta que se forma un precipitado que se elimina por medio de filtración por celite. Se separan las fases, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de cromatografiar en gel de sílice mil hexano-acetato de etilo (0-100%) se obtienen 64 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,83 (s, 3H), 4,67 (br., 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H).

A 22 mg (0,07 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y 11 mg (0,06 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina en 4 ml de tolueno se agregan 0,1 ml de tetraetilato de titanio y la mezcla se calienta durante 2,5 horas a 100 °C. Después de enfriar, se vierte en agua y se agita vigorosamente. La

suspensión se filtra por celite y se lava a fondo con acetato de etilo. Las fases del filtrado se separan y se extrae nuevamente con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el solvente al vacío. El 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en bruto obtenido en 8 ml de acetato de etilo en 5 ml de acetato de etilo y 0,5 ml de trietilamina se vierten 20 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y se evapora. Se extrae en 5 ml de cloroformo, se vierten 50 mg de dióxido de manganeso activado y se agita durante 20 min. Se filtra sobre celite y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 18 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,47 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,44 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,97 (br., 1H), 5,83 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,92 (ddd. 1H), 7,06 (dd, 1H), 8,98 (s, 1H).

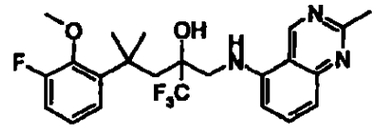
Ejemplo 26



4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(6-metil-1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 6-metil-1H-indazol-4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213) el producto deseado. ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,45 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,01 (d, 1H). 2,23 (s, 3H), 2,78 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,96 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,73 (s, 1H).

Ejemplo 27



4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

2,6-Difluoroanisol

Se disuelven 20 g (153,74 mmol) de 2,6-difluorofenol en 200 ml de acetona y se mezclan bajo nitrógeno con 42,5 g (307,48 mmol) de carbonato de potasio. Tras añadir 19,1 ml de yoduro de metilo (2 equivalentes) se hierve a reflujo durante tres horas y media. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción, se lava el residuo del filtro acetona y el filtrado se hace rotar hasta sequedad. El residuo se

cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo-hexano). Se obtienen 17,27 g (77,9 %) del producto deseado. Debe tenerse en cuenta que el producto es muy volátil. La temperatura del baño no debería superar los 30 °C y se deberá adaptar el vacío del evaporador giratorio.

2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelven 10 g (69,39 mol) de 2,6-difluoroanisol en 200 ml de tolueno y se mezclan a temperatura ambiente con 5,75 g (83,27 mmol) de nitrilo de ácido isobutírico. En un lapso de 35 minutos se vierten gota a gota 166,5 ml de una solución 0,5 molar de hexametildisilazida en tolueno. En este caso se produce un ligero aumento de temperatura a 27,5 °C. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se combina la mezcla de reacción con 200 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo y se acidificó con ácido sulfúrico al 10% hasta pH 4. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se agita una vez con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se agitan con agua y salmuera. Después de secar, filtrar y hacer rotar el solvente, el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/hexano). Se aíslan 7,66 g (57,1 %) del compuesto deseado.

2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal

137
139

Se disuelven 7,66 g (39,64 mmol) del nitrilo descrito con anterioridad en 158 ml de tolueno. De -65 a -60 °C se agregan gota a gota en un lapso de 40 minutos 49,5 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en tolueno. Después de agitar durante una hora a esta temperatura se comienza a agregar gota a gota 493 ml de una solución al 10% de ácido L-(+)tartárico. Después de 100 mililitros, la temperatura aumenta a -10 °C. El resto de la solución de ácido tartárico se vierte rápidamente y la preparación se agita durante dos horas enérgicamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita dos veces con 400 ml de éter dietílico por vez. Los extractos orgánicos combinados se agitan con agua y salmuera, se secan y se hace rotar el solvente. El residuo obtenido (7,8 g = 102 %) se aplica en bruto en la siguiente etapa.

Éster etílico del ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico

A una solución de 9,87 g (39,75 mmol) de éster trietílico del ácido 2-etoxifosfonoacético en 40 ml de THF absoluto se agregan gota a gota a 0° C 21,3 ml de una solución 2 molar de LDA en THF. Después de agitar durante 30 minutos a 0° C se agregan gota a gota de forma continua 7,8 g (39,75 mmol) de 2-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2--metilpropanal, disueltos en 26 ml de THF, a 0° C. Se retira

el baño frío y la preparación se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan y el solvente se hace rotar después de filtrar el agente de secado. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano). Se aíslan 8,39 g (68,2 %) del compuesto deseado.

Ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico

Se mezclan 8,39 g (27,03 mmol) de éster etílico del ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico con 270 ml de NaOH 1 N en etanol / agua (2:1) y se agita durante dos días a temperatura ambiente. El etanol se extrae en el evaporador giratorio y el residuo se extrae dos veces con 150 ml de éter dietílico por vez. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y se descartan después del control con CCD. Las fases acuosas se acidifican con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 3 y se extraen dos veces con 300 ml de éter dietílico por vez. Los extractos de éter se lavan con agua y salmuera, se secan, se hace rotar el solvente y el residuo (5,89 g = 77,2 %) se emplea en bruto en la siguiente etapa.

Ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se mezclan 5,89 g (20,86 mmol) de ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico a temperatura ambiente con 126 ml de ácido sulfúrico 1 molar y tras adicionar 21 ml de ácido acético glacial se agitó durante 15 horas a 90° C de temperatura del baño. La mezcla de reacción se mezcla cuidadosamente bajo enfriamiento con baño de hielo (fuerte espumeo) con carbonato de potasio sólido hasta pH 9. Se extrae dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y se descartan después de CCD. Las fases acuosas combinadas se acidifican con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4 y se extraen dos veces con 300 ml de éter dietílico por vez. Los extractos de éter se lavan con agua y salmuera, se secan y el solvente se hace rotar. Como el residuo aún contiene ácido acético, se hace rotar dos veces con 100 ml de tolueno por vez. El residuo que queda (4,14 g = 78,1 %) se emplea en bruto en la siguiente etapa.

Éstere etílico del ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se disuelven 4,14 g (16,28 mmol) de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico en 97 ml de etanol, se mezclan con 1,79 ml de ácido sulfúrico y se hierve a reflujo durante cuatro horas. El etanol se extrae en el evaporador giratorio y el residuo se mezcla cuidadosamente

con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio hasta pH 9. Se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo por vez y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y luego con salmuera. Después de secar, filtrar y rotar el solvente, el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano). Se aíslan 4,16 g (90,6 %) del compuesto deseado.

Éster etílico del ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxipentanoico

Se disuelven 4,16 g (14,74 mmol) de éster etílico del ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoico en 24 ml de THF y se mezclan a 0 °C con 2,51 g (17,68 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano y 36,1 mg de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de agitar durante dos horas y media entre 0 y 5 °C, la preparación se vierte en 50 ml de agua helada. Se extrae dos veces con 150 ml de éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se elaboran de manera usual. Después de cromatografiar en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano) se obtienen 5,24 g (83,8 %) del compuesto deseado.

4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxipentan-1-ol

Se disuelven 5,24 g (12,34 mmol) de éster etílico del ácido 4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxi-pentanoico en 45 ml de éter dietílico y se mezclan a 0-50 °C en porciones con 936,9 mg (24,69 mmol) de $LiAlH_4$. Después de agitar durante cuatro horas y media a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combina cuidadosamente bajo enfriamiento en baño de hielo con $NaHCO_3$ saturado, se agita durante una hora en el frío y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Tras elaboración usual, se obtienen 4,11 g (87,1 %) de una mezcla del compuesto deseado y el compuesto en el que se convirtió el éter silílico. La mezcla se emplea en bruto en la siguiente etapa.

4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol

Se disuelven 4,11 g (10,75 mmol) de 4-(3-fluoro-2-meíhoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxi-pentan-1-ol en 61 ml de THF, se mezclan con 3,39 g (10,746 mmol) de BU4NF trihidratado y se agita durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se lavan como es usual con agua y salmuera. Después de secar, filtrar el agente de secado y hacer rotar el solvente se cromatografía el residuo remanente en gel de

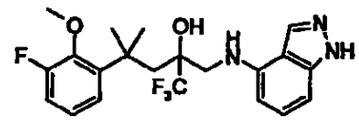
sílice (eluyente acetato de etilo / hexano). Se aíslan 2,71 g (81,4 %) del compuesto deseado.

4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluormetil-pentanal

En un matraz calentado se disponen 765 mg (6,03 mmol) de cloruro de oxalilo en 13 ml de diclorometano. A -78 °C se agregan gota a gota 0,855 ml de DMSO, disueltos en 2,5 ml de diclorometano, y la preparación se agita posteriormente durante cinco minutos. Luego se agregan gota a gota 1,7 g (5,48 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol, disuelto en 5 ml de diclorometano. Tras agitar durante 15 minutos, la preparación se mezcla cuidadosamente con 3,79 ml (27,40 mmol) de trietilamina, se agita durante minutos a -78 °C y luego se deja llegar lentamente a temperatura ambiente. Se agregan 20 ml de agua y la preparación se agita una hora más a temperatura ambiente. Tras separar las fases, la fase acuosa se agita una vez con 100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido sulfúrico al 1%, solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5% y salmuera. Después del procedimiento usual, se obtienen 1,617 g (96,2 %) del aldehído que se emplea en bruto en la siguiente etapa.

Análogamente al Ejemplo 25 se obtiene a partir de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 5-amino-2-metilquinazolina el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,57 (3H), 2,35 (1H), 2,75 (1H), 2,82 (3H), 3,00-3,40 (3H), 4,00 (3H), 4,75 (1H), 6,10 (1H), 6,90-7,02 (2H), 7,05-7,18 (1H), 7,25 (1H), 7,55 (1H), 9,10 (1H).

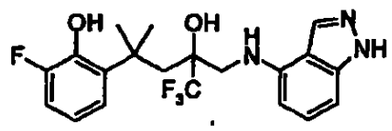
Ejemplo 28



4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ılamino)-4-metil-2-(trifluorometıl)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trıfluorometil)pentanal y 1H-indazol-4-ılamina el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (3H), 1,60 (3H), 2,30 (1H), 2,71 (1H), 3,18 (1H), 3,30 (1H), 4,05 (3H), 5,75 (1H), 6,85 (1H), 6,90-7,20 (4H), 7,80 (1H).

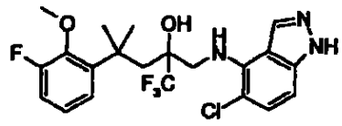
Ejemplo 29



4-(3-Fluoro-2-hidroxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen a partir de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,42 (3H), 1,59 (3H), 1,95 (1H), 2,85-2,95 (1H), 3,03-3,18 (2H), 5,15 (1H), 5,55 (1H), 5,80 (1H), 6,65 (1H), 6,70-6,80 (1H), 6,90 (1H), 6,90-7,13 (2H), 7,95 (1H), 9,80 (1H), 12,70 (1H).

Ejemplo 30



2-[(5-Cloro-1H-indazol-ilamino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol

5-cloro-4-nitro-1H-indazol

En 100 ml de ácido acético se disuelven 2,24 g (12 mmol) de 4-cloro-2-metil-3-nitrofenilamina, preparada de acuerdo con la bibliografía (Mori et al., Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 4859ff, así como Brand y Zóller, Chem. Ber. 1907, 3324ff.). A 10 °C se agregan gota a gota 6,0 ml de una solución acuosa 2 molar de nitrito de sodio. Se agrega luego la suspensión en un lapso de 15 minutos al ácido acético en ebullición (150 ml) y se deja a reflujo la mezcla de

reacción durante 4 horas. Tras separar el ácido acético al vacío, se extrae el residuo en acetato de etilo y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el solvente al vacío se hace reaccionar el producto bruto (1,81 g, 76%). ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 7,65 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 13,97 (s, 1H).

5-cloro-1H-indazol-4-ilamina

Una solución de 5-cloro-4-nitro-1H-indazol (872 mg, 4,41 mmol) se mezcla con 150 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Al cabo de 45 minutos se filtra el catalizador por succión sobre una frita y se lava con metanol. El filtrado se concentra y el residuo se extrae en 200 ml acetato de etilo y se calienta. Después de volver a filtrar con succión y concentrar el filtrado, se produce la purificación en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (100-33% hexano). Se obtienen 296 mg (40% del teórico) del producto. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 5,97 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).

2-[(5-cloro-1H-indazol-4-ilimino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol

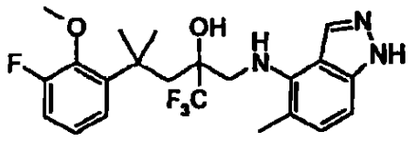
Una solución de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanal (278 mg, 0,9 mmol) y 5-cloro-1H-indazol-4-ilamina (121 mg, 0,72 mmol) en 20 ml de xileno se mezcla con etilato de titanio (IV) (0,42 ml, 2,0 mmol) y se hierve a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se destila el xileno y el residuo se purifica en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30-100% acetato de etilo). Se obtienen 123 mg (37% del teórico) del producto. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,43 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,94 (d, 3H), 4,91 (s, 1H), 6,41-6,52 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 10,26 (br, 1H).

2-[(5-Cloro-1H-indazol-4-ilamino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol

Una solución de 2-[(5-cloro-1H-indazol-4-ilimino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol (49 mg, 0,11 mmol) en 5,0 ml de metanol se agita con 15 mg de borhidruro de sodio y a temperatura ambiente. Luego se añade en un lapso de 4 días un total de 300 mg de borhidruro de sodio en porciones. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético al 10%. Después de eliminar el solvente, el residuo se extrae en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo. Se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas

combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se la seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente al vacío y de purificar el residuo por medio de cromatografía preparativa en capa delgada en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50% acetato de etilo), se obtienen 24 mg de (47%) del producto. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,39 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 3,55-3,59 (m, 2H), 4,01 (d, 3H), 4,80-4,84 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,86-6,98 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,70 (s, 1H).

Ejemplo 31



1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[(5-metil-1H-indazol-4-ilamino)-metil]-pentan-2-ol

5-Metil-1H-indazol-4-ilamina

Una solución de 2,4-dimetilanilina (12,4 ml, 100 mmol) en 80 ml de ácido sulfúrico concentrado se mezcla a 0 °C con 5,0 ml de ácido nítrico fumante y se agita durante 20 minutos a 4 °C, posteriormente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 600 ml de agua helada, se regula con lejía de sosa 5 N a pH 10. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se

seca. Se obtienen 15,72 g (95% del teórico) de 2,4-dimetilnitrofenilamina como mezcla de regioisómeros.

Análogamente a la obtención de 5-cloro-4-nitro-1H-indazol se obtuvieron en la reacción de 2,4-dimetilnitrofenilamina (2,0 g, 12 mmol) con 6,0 ml de una solución acuosa 2 molar de nitrito de sodio en ácido acético (250 ml) 1,14 g (57% del teórico) del producto como mezcla de ambos regioisómeros. MS (ES+, acetonitrilo/agua 1:1 + 0,01% de ácido fórmico): m/z (%) 178 (M+1, 100).

Análogamente a la obtención de 5-cloro-1H-indazol-4-ilamina se hace reaccionar la mezcla de regioisómeros de la reacción anterior (1,0 g, 5,64 mmol) con 100 mg de paladio sobre carbón en metanol bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de purificar en gel de sílice con hexano / acetato de etilo (33% de hexano, luego 100% de acetato de etilo), se obtienen 53 mg (6% del teórico) de 5-metil-1H-indazol-4-ilamin. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-ds): δ = 2,12 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

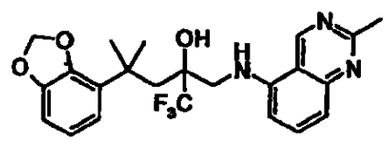
Se disponen 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentanal (308 mg, 1,0 mmol) y 5-metil-1H-indazol-4-ilamina (148 mg, 1,0 mmol) en 15,0 ml de xileno y se mezclan con etilato de titanio (IV) (0,42 ml, 2,0 mmol). Al cabo de 3 horas a reflujo se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de añadir

acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio se agita vigorosamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado producido por succión, se separa la fase acuosa y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La purificación se realiza por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30-40% de acetato de etilo). Se obtienen 345 mg (79% del teórico) de 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)4-metil-2-[(5-metil-1H-indazol-4-ilimino)metil]-pentan-2-ol.

Una solución de 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[(5-metil-1H-indazol-4-ilimino)-metil]-pentan-2-ol (151 mg, 0,34 mmol) se disuelve en 20 ml de metanol, se mezcla con 30 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Al cabo de 20 horas se añaden 30 mg de paladio sobre carbón y se deja la mezcla de reacción bajo agitación durante otras 28 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtra a través de celite y se lava con metanol. Después de concentrar el filtrado y purificar el residuo por medio de cromatografía preparativa en cada delgada en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50% acetato de etilo) se obtienen 28 mg (19% del teórico) del producto. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,47 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,37 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,48 (s, 2H),

4,00 (d, 3H), 6,88-6,97 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,67 (s, 1H).

Ejemplo 32



4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-2(trifluorometil)-pentan-2-ol

1-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-1-metiletanol

Se mezclan 25,5 g de a-Acetilbenzo[1,3]dioxol con 57,2 ml de solución de cloruro de metilmagnesio (3 M en THF) en 375 ml de THF a temperatura ambiente bajo argón. Se agita durante 16 h a temperatura ambiente y se vierten en hielo / ácido clorhídrico 2 H. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y salmuera y se seca (Na_2SO4). Se obtienen 27,89 g de 1-[Benz(1,3)dioxol-4-il]-1-metiletanol en forma de aceite marrón. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,6 (s, 6H), 5,95 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,91 (dd, 1H)

Éster etílico del ácido 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se mezclan 5,0 g de 1-(benz[1,3]dioxol-4-il)-1-metiletanol y 7,8 g de éster etílico del ácido 2-

trimetilsililoxiacrílico en 100 ml de diclorometano a -70 °C con 2,4 ml de cloruro de estaño (IV). Al cabo de 5 minutos, la solución se vierte en solución de carbonato de potasio y se agita vigorosamente. Se filtra por kieselguhr. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO4) y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0 -> 10%) se obtienen 3,4 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,25 (t, 3H), 1,44 (s, 6H), 3,31 (5, 2H), 4,12 (q, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,7 - 6,82 (m, 3H)

Éster etílico del ácido 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico

Se mezclan 4,42 g de éster etílico del ácido 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-2-oxo-pentanoico y 6,9 ml de trifluorometil-trimetilsilano en 95 ml de THF a -70 °C lentamente con 3,2 ml de solución de TBAF (1 H en THF). Se agita durante 1 h a -70 °C y 2 h a temperatura ambiente y se añade una punta de espátula de fluoruro de tetrabutilamonio sólido (TBAF). Tras agitar durante 1 h se vierte en ácido clorhídrico 0,1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO4) y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0 -> 10%) se obtienen 4,55 g del

compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,19 (t, 3H), 1,39 (5, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,74 (d, 1H), 3,59 (dq, 1H), 4,05 (dq, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,68 - 6,85 (m, 3H)

4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanol

Se mezclan 2,92 g de éster etílico del ácido 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico en 100 ml de éter dietílico en porciones a 0 °C con 478 mg de hidruro de litio y aluminio. Después de agitar durante 10 h, se vierte en solución saturada de bicarbonato y se filtra por kieselguhr. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO4) y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0 -> 10%) se obtienen 2,44 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,42 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,9 (bs, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,696,85 (m, 3H)

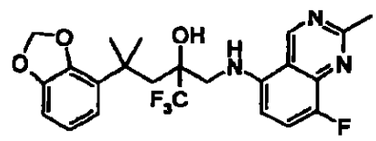
4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

Se mezclan 0,650 ml de cloruro de oxalilo en 16,0 ml de diclorometanoa -78 °C con 1,2 ml de DMSO en 3,0 ml de diclorometano. Después de 5 min se agregan gota a gota 2 g de 4 (benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanol en 7,0 ml de diclorometano a -78 °C. Al cabo de 15 min, se mezcla con 4,6 ml de trietilamina y se calienta lentamente hasta temperatura ambiente. Se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0 -> 5%) se obtienen 1,64 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,40 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,64 (bs, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,67 - 6,9 (m, 3H), 9,05 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 2, se obtienen a partir de 125 mg de 5-amino-2-metiquinazolina y 237 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal la correspondiente imina y se reduce con paladio sobre carbón activado. La reoxidación se logra por calentamiento del producto en xileno en presencia de paladio sobre carbón activado al aire. Se obtienen 61 mg del compuesto del título, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,48 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,53 (d, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 4,74 (bt, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,93

(5, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 9,21 (s, 1H)

Ejemplo 33

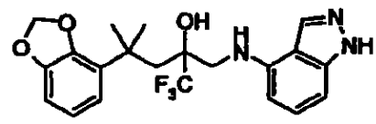


4-(Benz[1,3]dioxol-4-iJ)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquınazolın-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hacen reaccionar 90 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 50 mg de 5-amino-8-fluoro-2-metiquinazolina en 10 ml de tolueno. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etılo (0-70 %), se obtienen 58 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol. A la imina en 10 ml de acetato de etilo y 1 ml de trietilamina se añaden 20 mg de paladıo sobre carbón y se agita durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y se evapora. Se extrae en 5 ml de cloroformo y se añaden 200 mg de dióxido de manganeso activado y se agita durante 10 min. Se filtra sobre celite y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etılo (0-70 %) se obtıenen 15 mg del

producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,26 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,34 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H). 3,34 (dd, 1H), 4,58 (br., 1H), 5,89 (d. 1H), 5,94 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,71-6,85 (m, 3H), 7,32 (dd, 1H), 9,27 (s, 1H).

Ejemplo 34



4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30, se obtiene la correspondiente imina a partir de 168 mg de 4-amino-1H-indazol y 383 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y se reduce con 488 mg de cianoborhidruro de sodio a 240 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 4,01-4,17 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,92 s, 2H), 6,73-6,99 (m, 4H), 7,12 (t, 1H), 7,88 (s, 1H)

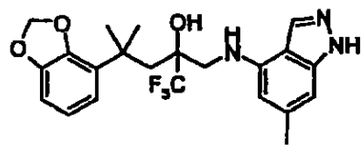
Ejemplo 35 y 36

(-)-4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol y (+)-4-

(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluormetil)-pentan-2-ol Separación de (+/-)-4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol:

La mezcla enantiomérica se separa por cromatografía en material de soporte quiral (CHIRALPAK AD®, empresa DAICEL) con hexano / etanol (90: 10, pv). De esta manera, se obtiene el (-)-enantiómero: MS (esi): M^++1 = 422, $[\alpha]_D$ -50,9° (c = 1,0, $CHCl_3$) y el (+)-enantiómero: MS (esi): M^++1 = 422, $[\alpha]_D$ +54,3° (c = 1,0, $CHCl_3$)

Ejemplo 37

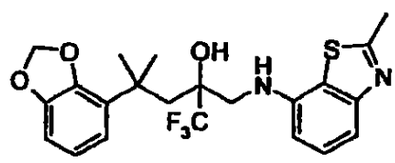


4-[Benz(1,3]dioxol-4-il)-1-16-metil-1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 6-metil-1H-indazol-4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213) el producto deseado. ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,44 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,06 (d, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,8 (d, 2H), 3,09 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,91

(s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,73 (s, 1H).

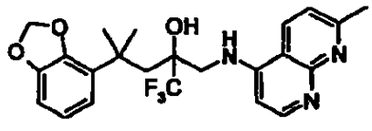
Ejemplo 38



4-(Benz[1,3]diaxol-4-il)-4-metil-1-(2-metil-benzatiazol-7-ılamına)-2-(trıfluorometil)-pentan-2-al

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30, se obtıene la correspondiente imina a partir de 100 mg de 7-amina-2-metilbenzotiazol (Libeeret al. Bull. Soc. Chim. Belg.: 1971: 80: 43-47) y 154 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metıl-2-trifluorometil-pentanal y luego se reduce con 63 mg de cıanoborhıdruro de sodio a 8 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,42 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,01 (d, 1H), 2,10 (d, 1H), 2,78 (s, 3H), 5,29 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,63-6,82 (m, 3H), 7,18-7,30 (m, 2H)

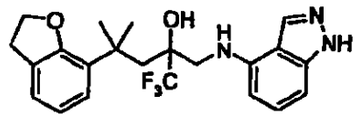
Ejemplo 39



4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 10 se hace reaccionar 1-amino-4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)propan-2-ol con 5-cloro-2-metil-1,8-naftiridina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,49 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,41 (d, 1H), 2,49 (d, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,32 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,76-6,92 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,61 (d, 1H)

Ejemplo 40



4-(2,3-Dihidrobenzofuranil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(2,3-Dihidrobenzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanol (Ejemplo 32) se obtiene a partir de 513 mg de éster etílico del ácido 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-4-metil-2-oxo-pentanoico (WO 00/32584) 142 mg de 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol como fracción 2 y 84 mg del

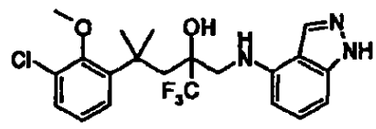
compuesto del título como fracción 1 en forma de aceite incoloro.

Fracción 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,39 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,18 (d, 1H), 3,19 (t, 2H), 3,34 (d, 1H), 3,62 (bs, 1H), 4,51 - 4,63 (m, 2H), 6,8 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,96 (s, 1H)

Fracción 2: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,41 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,48 (d, 1H), 3,2 (t, 2H), 3,42 (bs, 1H), 4,56 (1, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 2H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente ımina a partir de 32 mg de 4-amino-1H-indazol y 75 mg de 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 134 mg de cianoborhidruro de sodio a 64 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,45 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,64 (d, 1H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 4,48-4,63 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,05-7,23 (m, 3H), 7,85 (s, 1H)

Ejemplo 41



4-(3-Cloro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Cianuro de 3-cloro-2-metoxibencilo

A 31,6 g (201,7 mmol) de 3-cloro-2-metoxitolueno en 500 ml de CCl4 se agregan 39,4 g (221,3 mmol) de NBS y 100 mg de peróxido de benzoílo. Se calienta durante 16 horas a reflujo, se deja enfriar y se filtra. El filtrado se libera del solvente y se disuelve en 214 ml de dimetilformamida y 142 ml de agua. Se agregan a 0 °C 20,9 g (322,1 mmol) de cianuro de potasio y se agita durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae varias veces con éter ter-butil-metílico. La fase orgánica se lava varias veces con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y después de la purificación cromatográfica en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 20%) se obtienen 29,7 g de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 3,76 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,08 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (d, 1H)

4-(3-Cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol

Se mezclan 29,7 g (163,7 mmol) de cianuro de 4-cloro-2-metoxibencilo y 46,5 g (327,4 mmol) de yoduro de metilo en 260 ml de DMF a 0 °C en porciones con 13,2 g (327,4 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite). Se agita durante la noche y luego se mezcla con agua y acetato de etilo. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Se lava con agua y solución saturada de

cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 95:5) se obtienen 32,4 g de 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-2-metilpropionitrilo en forma de aceite incoloro. Se mezclan 7 g (33,4 mmol) del nitrilo en tolueno a -78 °C lentamente 41,6 ml (50,1 mmol) de solución de hidruro de diisobutilaluminio (20% en tolueno) y después de 3 h a -78 °C se añaden gota a gota 5,55 ml de isopropanol. Se deja calentar hasta 5 °C y se añaden 380 ml de una solución acuosa al 10% de ácido tartárico. Después de diluir con éter, se agita vigorosamente con éter, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae varias veces con éter. Se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 95:5) se obtienen 7,1 g de 2-(4-cloro-metoxi-fenil)-2-metilpropanal en forma de aceite incoloro. Se mezcla una solución de 8,95 g (33,4 mmol) de éster etílico del ácido 2-dietilfosfono-2-etoxiacético en 30 ml de tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo en un lapso de 20 minutos con 19 ml (38 mmol) de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano-heptano--tolueno y se agita durante 15 minutos a 0 °C. En un lapso de 30 minutos se añade gota a gota una solución de 7,1 g (33,4 mmol) de 2-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal en 27 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. Después de 20 horas a

temperatura ambiente se añade agua y se extrae varias veces con éter y acetato de etilo. Se lava con solución saturada de cloruro de amonio, se seca (Na_2SO4) y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo 10%) y se obtienen 8,5 g éster etílico del ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-etoxi-2-en-valeriánico. El producto intermediario se saponifica con 80 ml de lejía de sosa 3 M / 160 ml de etanol. Se obtienen 5,3 g de ácido que se agitan con 80 ml de ácido sulfúrico 2 N a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar, se alcaliniza con carbonato de potasio, se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico. Después de la extracción con acetato de etilo, el lavado con solución saturada de cloruro de sodio y eliminación del solvente, se obtienen 4,0 g de ácido 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxovaleriánico. Se calientan a reflujo 6,6 g (24,3 mmol) de ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico y 2,74 ml (51,4 mmol) de ácido sulfúrico (al 96%) en 150 ml de etanol durante 5 horas. La preparación se concentra al vacío y el residuo se extrae en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca (sulfato de sodio) y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo al 10%) se obtienen 5,9 g

de éster etílico del ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico. Este éster y 3,4 g (23,8 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano en 34 ml de THF se mezclan con 49 mg de fluoruro de tetrabutilamonio a 0 °C. Se agita durante 16 h a temperatura ambiente y luego se vierte la mezcla de reacción en agua. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se obtienen 2,96 g de éster etílico del ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valeriánico en forma de aceite amarillo. Este aceite se mezcla en 24 ml de éter dietílico a 0 °C con 510 mg de hidruro de litio y aluminio y se agita otras 4 horas a temperatura ambiente. A la preparación se añaden a 0 °C cuidadosamente 20 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se agita más tarde vigorosamente durante 1 hora. Se extrae varias veces con éter ter-butilmetílico, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto bruto se mezcla en 33 ml de THF con 1,83 (5,79 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado y se agita durante 16 horas. Se vierte en agua helada, se extrae varias veces con éter ter-butilmetílico, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de

purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 25%) se obtienen 1,81 g de 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,47 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,21 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,91 (s, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,42 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,00 (t, 1H), 7,20-7,35 (m, 2H)

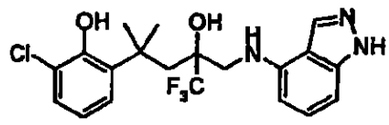
4-(3-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

A 1,2 g (3,7 mmol) de diol en 24 ml de diclorometano y 6,4 ml de DMSO se añaden 1,87 g (18,5 mmol) de trietilamina y en porciones durante 10 min 1,17 g (7,4 mmol) de complejo de piridina-SO_3. Se agita durante 5 horas y se añaden 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita durante otros 15 min, las fases se separan y se extrae con éter ter.-butiletílico. Se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y después de la purificación cromatográfica en gel de sílice (hexano / acetato de etilo, 0-50%) se obtienen 0,98 g de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,29 (d, 2H), 3,28 (d, 1H), 3,55 (s, 1H), 4,01 (s, 3H) 6,95 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H).

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 1H-indazol-4-ilamina el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,49 (3H), 1,68 (3H),

2,03 (1H), 3,00 (1H), 3,25 (1H), 3,35 (1H), 3,95 (3H), 5,60 (1H), 6,73-6,83 (2H), 7,03 (1H), 7,18 (1H), 7,30 (1H), 7,95 (1H).

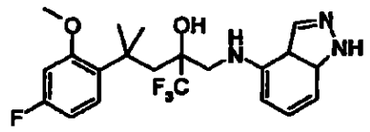
Ejemplo 42



4-(3-Cloro-2-hidroxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se obtiene a partir de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,50 (3H), 1,70 (3H), 2,03 (1H), 3,00 (1H), 3,25 (1H), 3,35 (1H), 5,60 (1H), 6,73-6,83 (2H), 7,03 (1H), 7,18 (1H), 7,30 (1H), 7,95 (1H).

Ejemplo 43



4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol y 4-(2-fluoro-4-metoxifenil-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol

Ambos productos se obtienen análogamente a la vía de síntesis de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol y 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol (Ejemplo 45) a partir de 3-fluoroanisol y éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metilen-2-(trifluorometil)valeriánico y la posterior reacción con hidruro de litio y aluminio. La separación se realiza por medio de cromatografía en gel de sílice.

1.° fracción: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,40 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,83 (bs, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,54 - 6,69 (m, 2H), 7,19 -7,30 (m, 1H)

2.° fracción: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,41 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,17 (d, 1H), 2,3 (d, 1H), 2,89 (bs, 1H), 3,34 (bd, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,58 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H)

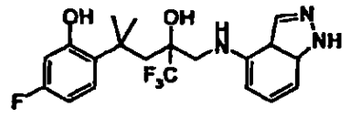
4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la síntesis de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal se obtienen a partir de 3 g de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-

hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol 1,81 g del compuesto del título en forma de un aceite turbio. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,38 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,55 - 6,64 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 64 mg de 4-amino-1H-indazol y 150 mg de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 141 mg de cianoborhidruro de sodio a 53 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,64 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,71 (dt, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H)

Ejemplo 44

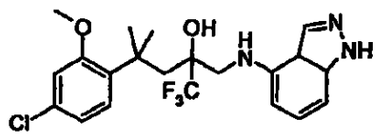


4-(4-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen, a partir de la reacción de 45 mg de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 1,65 ml de tribromuro de boro

(1 M en diclorometano), 4 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,48 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,411 (d, 1H), 4,23 (bs, 1H), 5,72 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,64 (dt, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H)

Ejemplo 45



4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol y 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol

Se mezcla una solución de 3 g de éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metilen-2-(trifluorometil)valeriánico en 22 ml de 3-cloroanisol a temperatura ambiente en porciones con tricloruro de aluminio. Se agita durante 48 h y luego con ácido clorhídrico 2 N y hexano y se agita durante 1 h. Se lava con ácido clorhídrico 2 N y agua y se destila el 3-cloroanisol excedente al vacío. El residuo remanente se purifica por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0-10%). Se obtienen 2,85 g de una mezcla de éster etílico del ácido 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-

4-meti-2-(trifluorometil)valeriánico y éster etílico del ácido 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)valeriánico en forma de aceite amarillo. Esta mezcla de sustancias se combina en 90 ml de éter a 0 °C con 445 mg de hidruro de litio y aluminio y se agita durante 12 h. La preparación se vierte en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se filtra por kieselguhr, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 95:5) se obtienen como 1.° fracción 1,87 mg de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2--hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol y como 2.° fracción, 160 mg de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol en forma de aceites incoloras.

1.° fracción: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,41 (s,3H), 1,51 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 2,51 (d, 1H), 2,84 (bs, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H)

2. fracción: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,52 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,18 (d, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,93 (bs, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,38 (d, 1H)

4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se mezclan 0,425 ml de cloruro de oxalilo en 10 ml de diclorometano a -78 °C con 0,77 ml de DMSO en 2,0 ml de diclorometano. Después de 5 min se añaden gota a gota 1,38 g de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol en 6,0 ml diclorometano a -78 °C. Al cabo de 15 min se mezcla con 2,9 ml de trietilamina y lentamente se calienta hasta temperatura ambiente. Se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 98:2) se obtienen 1,16 g de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,38 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,21 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,57 (bs, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 9,02 (s, 1H)

Por analogía a la preparación de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metilftalazin-1-on-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol (Ejemplo 27) se obtiene la correspondiente imina a partir de 168 mg de 4-amino-1H-indazol y 410 mg de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 580 mg de cianoborhidruro de sodio a 303 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),

2,26 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,08 (bs, 1H), 5,53 (d, 1H), 6,86 (d, 1H). 6,89 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,86 (s, 1H)

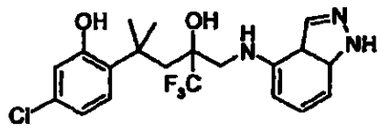
Ejemplo 46 y 47

(-)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y (+)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Separación de (+/-)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol:

La mezcla enantiomérica se separa por cromatografía en material de soporte quiral (CHIRALPAK AD®, empresa DAICEL) con hexano / etanol (80:20, vvv). Se obtienen así el (-)-enantiómero: MS (esi): M^++1 = 442/444, $[\alpha]_D$ -60,8° (c = 1,0, $CHCl_3$) y el (+)-enantiómero: MS (esi): M^++1 = 442/444, $[\alpha]_D$ +43,0° (c = 1,0, $CHCl_3$)

Ejemplo 48 y 49



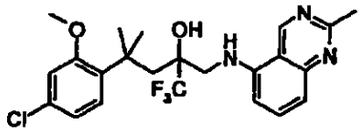
(-)-4-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen, de la reacción de 100 mg de (-)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 3,6 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano), 11 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,49 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,95 (s, 1H)

(+)-4-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen, de la reacción de 5,3 g de (+)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 190 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano), 2,17 g del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,49 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,95 (s, 1H)

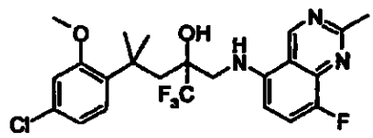
Ejemplo 50



4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 2 se obtiene a partir de 395 mg de 5-amino-2-metiquinazolina y 299 mg de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal la correspondiente imina y se reduce con paladio sobre carbón activado. La reoxidación se logra por calentamiento del producto en xileno en presencia de paladio sobre carbón activado al aire. Se obtienen 11 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,50 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,08 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 9,11, (s, 1H)

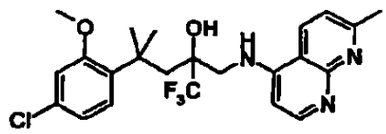
Ejemplo 51



4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(8-fluoro-2-metiquinazolin-5-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Se hacen reaccionar primero 1,72 g (5,30 mmol) de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 0,85 g (4,80 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metil-quinazolina análogamente al Ejemplo 2 en 64 ml de dicloroetano y 13 ml de ácido acético. Se obtienen 600 mg de producto intermediario purificado. Se disuelven 200 mg (0,42 mmol) de esta imina en 7 ml de THF y se añaden a 0 °C 60 mg (0,84 mmol) de cianoborhidruro de sodio. Al cabo de 1 h se agregan algunas gotas de metanol / ácido acético (1:1), así como otros 15 mg (0,21 mmol) de cianoborhidruro de sodio y se agita durante 2 h más. La reacción se interrumpe por adición de solución saturada de cloruro de amonio y se elabora análogamente al Ejemplo 26. El producto bruto se cromatografía en gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 20%). Este producto se extrae en un poco de cloroformo, se mezcla con una punta de espátula de dióxido de manganeso y se agita durante 1 h. La pirolusita se filtra, el filtrado se concentra y se cromatografía en un poco de gel de sílice con hexano/acetato de etilo 20-50%. Se obtienen 5 mg del producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,49 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 5,92 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 9,19 (s, 1H); MS (CI): 486/488 (M+H).

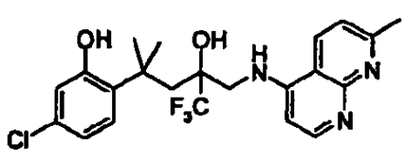
Ejemplo 52



4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 10 se hace reaccionar 1-amino-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)propan-2-ol con 5-cloro-2-metil-1,8-naftiridin en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,46 (d, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,70 (s, 3H), 3,22 (d, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,89 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 53

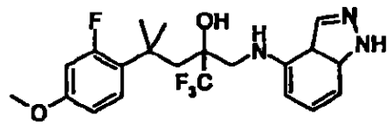


4-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol en el producto deseado. ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,47 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,02 (d, 1H), 2,18 (d, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,14 (d, 1H), 3,24 (dd,

1H), 5,94 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 54



4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2- (trifluorometil)-pentan-2-ol

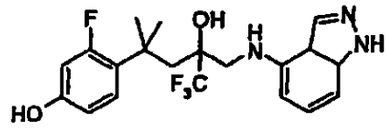
4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluoroetil)pentanal

Análogamente a la síntesis de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal (Ejemplo 45) se obtienen a partir de 3 g de 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol (Ejemplo 47) 1,73 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,39 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,52 - 6,65 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 9,04 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 82 mg de 4-amino-1H-indazol y 192 mg de 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 281 mg de cianoborhidruro de sodio a 152 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,47 (s, 3H), 1,61 (s, 3H),

2,23 (d, 1H), 2,50 (d, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,00-4,11 (m, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,90 (s, 1H)

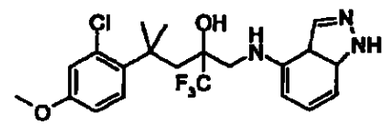
Ejemplo 55



4-(2-Fluoro-4-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 80 mg de 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 3 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 76 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 2,49 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,88 (s, 1H)

Ejemplo 56



178
180

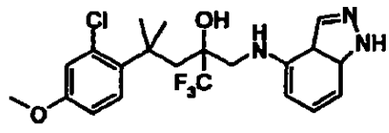
4-(2-Cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la síntesis de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal (Ejemplo 45) se obtienen a partir de 150 mg de 4-(2-cloro-4-metlioxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol 101 mg del compuesto del título en forma de aceite amarillo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,52 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 9,11 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 36 mg de 4-amino-1H-indazol y 90 mg de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 114 mg de cianoborhidruro de sodio a 54 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,56 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,56 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,90 (s, 1H)

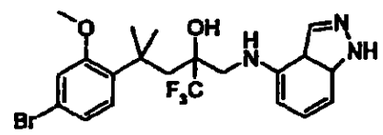
Ejemplo 57



4-(2-Cloro-4-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2(trifluorimetil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 27 mg de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 0,93 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 11 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,54 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 3,25-3,46 (m, 2H), 4,01 (bs, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,86 (s, 1H)

Ejemplo 58



4-(4-Bromo-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(4-Bromo-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentano-1,2-diol

Se disuelven 2,55 g (6,17 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

(trifluorometil)-pentanoico (sintetizado en dos etapas a partir de ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-oxopentanoico (WO 98/54159) en 102 ml de éter dietílico, se mezclan de 0 a -5 °C en porciones con 351,3 mg (9,256 mmol) de hidruro de litio y aluminio y se agita durante tres horas y media a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con enfriamiento en baño de hielo gota a gota con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se agita durante 15 minutos a 5 °C y luego durante una hora a temperatura ambiente. El precipitado producido se filtra con succión, se lava posteriormente con éter dietílico y se concentra el filtrado en el evaporador giratorio. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano). Además de 308 mg del aldehído (ver siguiente etapa) se obtienen 2,025 g (88,4%) del diol.

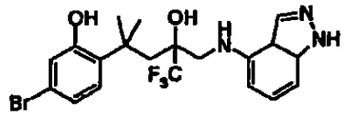
4-(4-Bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal

Se oxidan 2,03 g (5,442 mmol) de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentano-1,2-diol según Swern tal como se describió en el Ejemplo 49 en el aldehído. Se aíslan 1,839 g (91,4%) del compuesto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,45 (3H), 2,23 (1H), 3,35 (1H), 3,58 (1H), 3,90 (3H), 6,93-7,09 (3H) 9,03 (1H).

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 181 mg de 4-amino-1H-

indazol y 500 mg de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 334 mg de cianoborhidruro de sodio a 190 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,01-4,10 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,88 (s, 1H)

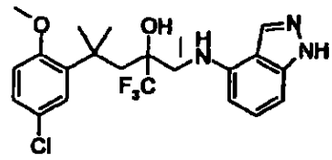
Ejemplo 59



4-(4-Bromo-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 90 mg de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 3,8 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 14 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,48 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 2,86 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 4,22 (bs, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,95 (s, 1H)

Ejemplo 60



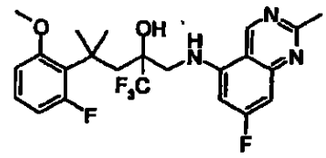
4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se oxidan 2 g (6,12 mmol) de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol con 854,6 mg (6,733 mmol) de cloruro de oxalilo y 1,05 ml (14,812 mmol) de DMSO según Swern tal como se describió en el Ejemplo 49. Tras elaborar, se obtienen 1,95 g (98,4%) del aldehído deseado que se emplea crudo en la siguiente etapa. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,49 (3H), 2,27 (1H), 3,32 (1H), 3,59 (1H), 3,88 (3H), 6,78 (1H), 7,10 (1H), 7,20 (1H), 9,09 (1H).

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 1H-indazol-4-ilamina el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,60 (3H), 2,25 (1H), 2,78 (1H), 3,13 (1H), 3,35 (1H), 3,83 (3H), 5,60 (1H), 6,82 (1H), 6,87 (2H), 7,15 (1H), 7,25 (1H), 7,40 (1H), 7,86 (1H).

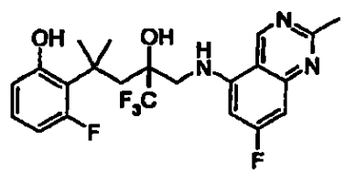
Ejemplo 61



4-(6-Fluoro-2-metoxioxifenil)-4-metil-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,59 (d, 3H), 1,69 (d, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,02 (br., 1H), 5,89 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,14 (ddd, 1H), 8,98 (s, 1H).

Ejemplo 62

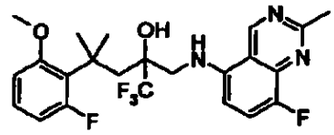


4-(6-Fluoro-2-hidroxioxifenil)-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-

5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,64 (d, 3H), 1,73 (d, 3H), 2,40 (d, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,84 (s, 1H), 5,13 (br., 1H), 5,98 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,93 (ddd, 1H), 8,97 (s, 1H).

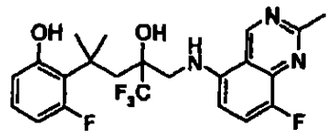
Ejemplo 63



4-(6-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ılamino)2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometıl-pentanal con 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,58 (d, 3H), 1,68 (d, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,56 (br., 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,58-6,68 (m, 2H), 7,14 (ddd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 9,17 (s, 1H).

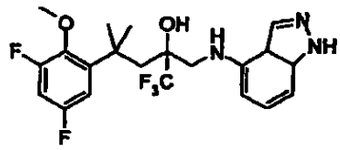
Ejemplo 64



4-(6-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,62 (d, 3H), 1,74 (d, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,32 (dd; 1H), 3,44 (dd, 1H), 4,64 (br., 1H), 6,10 (dd, 1H), 6,46-6,58 (m, 2H), 6,93 (ddd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 65



4-(3,5-Difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

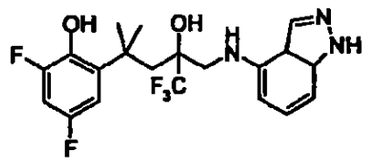
4-(3,5-Difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal se obtienen 90 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,39 (s, 3H),

1,45 (s, 3H), 2,33 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,98 (d, 3H), 6,15 (dm, 1H), 6,72 - 6,82 (m, 1H), 9,24 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 35 mg de 4-amino-1H-indazol y 85 mg de 4-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 99 mg de cianoborhidruro de sodio a 43 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,45 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 4,01 (d, 3H), 5,81 (d, 1H), 6,78 (ddd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,93 (ddd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,90 (s, 1H)

Ejemplo 66

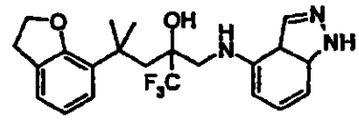


4-(3,5-Difluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 37 mg de 4-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 1,3 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 14 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 3,27 (d,

1H), 3,39 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 6,78 (dt, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,94 (dt, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,89 (s, 1H)

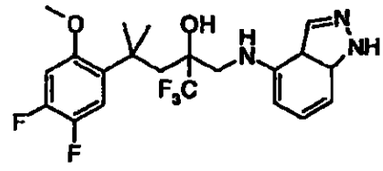
Ejemplo 67



4-(2,3-Dihidrobenzofuranil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluormetil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 32 mg de 4-amino-1H-ındazol y 75 mg de 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-2-hıdroxı-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 134 mg de cianoborhidruro de sodio a 64 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,45 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,64 (d, 1H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 4,48-4,63 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,05-7,23 (m, 3H), 7,85 (s, 1H)

Ejemplo 68



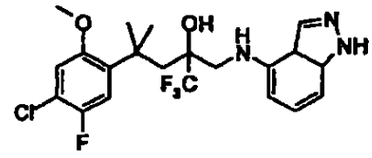
4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal se obtienen 695 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,38 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,76 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 9,08 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 82 mg de 4-amino-1H-indazol y 200 mg de 4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 319 mg de cianoborhidruro de sodio a 155 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,32 (bd, 1H), 3,82 (s, 3H), 5,63 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H)

Ejemplo 69



4-(4-Cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(4-Cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

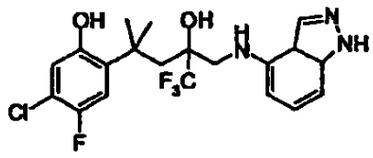
Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanol se obtienen 1,55 g de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal como fracción 1 y 1,32 g de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol como fracción 2.

Fracción 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,36 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,28 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 9,11 (s, 1H)

Fracción 2: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,4 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 2,47 (d, 1H), 2,91 (s, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,5 dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,1 (d,1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 78 mg de 4-amino-1H-indazol y 200 mg de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 280 mg de cianoborhidruro de sodio a 116 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,43 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,31 (bd, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,55 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,88 (s, 1H)

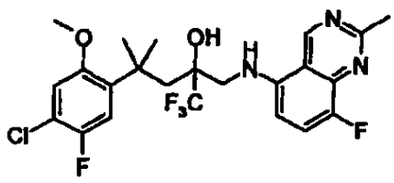
Ejemplo 70



4-(4-Cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 100 mg de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 3,3 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 30 mg del compuesto del título. P. f. = 171-173 °C

Ejemplo 71

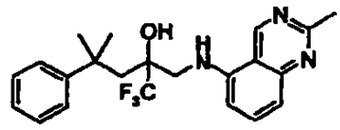


4-(4-Cloro-5-fluoro-2-metoxioxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,90

(s, 3H), 2,99 (s, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,48 (br., 1H), 5,88 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 72



4-Metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-4-fenil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-trifluorometil-pentanal

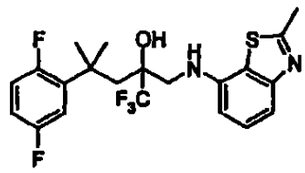
Se mezclan 10,4 g de ácido 4-metil-2-oxo-4-fenilpentanoico (documento WO 98/54159) en 250 ml de dimetilformamida a -5 °C con 4,1 ml de cloruro de tionilo y después de 15 min con 4 ml de metanol. Al cabo de 15 h a temperatura ambiente, la preparación se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan (Na_2SO4) y se concentran, obteniendo 9,3 g de éster metílico del ácido 4-metil-2-oxo-4-fenilpentanoico. Se mezclan en 558 ml de DMF a -5 °C con 15,5 ml (104,63 mmol) de (trifluorometil)trimetilsilano y 20,5 g (63,28 mmol) de carbonato de cesio y se agitan durante 16 h a temperatura ambiente. Se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se seca (Na_2SO4). El producto intermediario

concentrado se extrae en 200 ml de THF y se añaden 50 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se agita durante 2 horas, se añade agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y se seca (Na_2SO4). Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-30%) se obtienen 8,35 g de éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-metil4-fenil-2-(trifluorometil)pentanoico. El éster (8,3 g, 28,59 mmol) se disuelve en 180 ml de THF, y se añade durante un período de 2,5 horas 1,52 g (36,20 mmol) de hidruro de litio y aluminio en pequeñas porciones. Después de una conversión total, se añaden gota a gota 5 ml de acetato de etilo y después de otros 10 min se añaden cuidadosamente 10 ml de agua. Se filtra del precipitado formado y se lava cuidadosamente con acetato de etilo. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (035%) se obtienen 5,40 g de 4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)pentano-1,2-diol. A 2,5 g (9,53 mmol) de Diol en 75 ml de diclorometano y 28 ml de DMSO se añaden 5,7 ml (40,3 mmol) de trietilamina y en porciones durante 20 min 5 g de complejo de piridina-SO_3. Se agita durante 2 horas y se agregan 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita durante otros 15 min, las fases se separan y se extraen con diclorometano. Se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y se obtienen 3 g de

producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,34 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,66 (d, 1H), 3,64 (s, 1H), 7,03-7,41 (m, 4H), 8,90 (s, 1H).

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 4,70 (br., 1H), 6,12 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,58(t, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 73



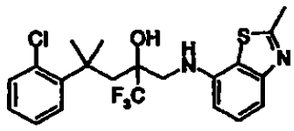
4-(2,5-Difluorofenil)-4-metil-1-(2-metil-benzotiazol-7-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Se mezclan 110 mg (0,66 mmol) de 2-metil-benzotiazol-7-ilamina en 1 ml de ácido acético con 150 mg (0,53 mmol) de 4-(2,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal, disueltos en 10 ml de dicloroetano, se calienta a reflujo 4 h sobre tamiz molar (4 A) y otras 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se distribuye entre agua y diclorometano, se extraen con diclorometano y se lavan las fases orgánicas combinadas (solución saturada de NaCl), se

194
196

secan (Na_2SO4) y se concentran. El producto intermediario obtenido según cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20%) (97 mg) se extrae en ácido acético, se mezcla con 10 mg de $NaBH_4$ y la mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Se divide entre agua y diclorometano, se extrae, se lavan las fases orgánicas combinadas (solución saturada de NaCl), se secan (Na_2SO4) y se concentran. Se obtienen 90 mg de producto que se puede cristalizar en hexano/éter dietílico. MS (CI): 445 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,61 (s, br, 6H), 2,26 (d, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 3,27 (d, br, 2H), 3,49 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,82-7,02 (m, 2H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H).

Ejemplo 74

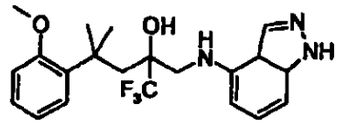


4-(2-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metil-benzotiazol-7-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 5 se obtiene a partir de 7-amino-2-metilbenzotiazol (Libeer et al. Bull. Soc. Chim. Belg.; 1971; 80; 43-47) y 4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (3H), 1,73 (3H), 2,20 (1H), 2,80

(3H), 3,09 (1H), 3,18 (1H), 3,23 (4H), 5,78 (1H), 7,13 (1H), 7,20-7,35 (2H), 7,37-7,45 (2H), 7,60 (1H).

Ejemplo 75



4-(2-Metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

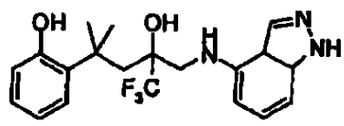
4-(2-Metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluormetil)pentanal

Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal (Ejemplo 32) se obtienen a partir de 28,6 g de éster etílico del ácido 4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico (documento WO 98/54159) 7,9 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,40 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,2 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,83 - 6,94 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,24 (dt, 1H), 8,94 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 139 mg de 4-amino-1H-indazol y 300 mg de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 627 mg de cianoborhidruro de sodio a 310 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,48 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,33 (d, 1H), 2,77 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,98-4,08 (m, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,04 (dt, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H)

Ejemplo 76



4-(2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 20 mg de 4-(2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol y 0,75 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 15 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,52 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,32 (d, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,22 (bs, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,04-7,16 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,93 (s, 1H)

Ejemplo 77 y 78

(-)-4-(2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol y (+)-4-(2-hidroxifenil)-4-

197
L99

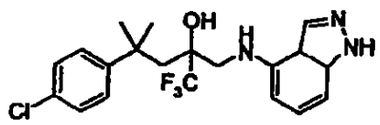
metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol Separación de (+/-)-4-(2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

La mezcla enantiomérica se separa por cromatografía en material de soporte quiral (CHIRALPAK AD®, empresa DAICEL) con hexano / etanol (70 : 30, vvv). Se obtienen de esta manera

el enantiómero A: MS (ei) M^+ = 392 y

el enantiómero B: MS (ei) M^+ = 392

Ejemplo 79



4-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

2-(4-Clorofenil)-2-metilpropanal

Se mezclan en porciones 10 g de cianuro de 4-clorobencilo y 14,3 ml de yoduro de metilo en 140 ml de DMF a 0 °C con hidruro de sodio (al 60% en aceite). Se agita durante la noche y luego se mezcla con agua y acetato de etilo. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Se extrae a fondo con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano /

acetato de etilo 95:5) se obtienen 11,73 g de 2-(4-clorofenil)-2-metilpropionitrilo en forma de aceite incoloro. Se mezcla en tolueno a -78 °C lentamente con 55,4 ml de solución de hidruro de diisobutilaluminio (20% en tolueno) y al cabo de 4 h a -78 °C se añaden gota a gota 50 ml de acetato de etilo. Se agita bajo calentamiento hasta temperatura ambiente durante la noche y se añade agua. Tras filtrar por kieselguhr, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 95:5) se obtienen 10,2 g de 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanal en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,46 (s, 6H), 7,20 (d, 1H), 7,29-7,43 (m, 3H), 9,48 (s, 1H)

Ácido 4-(4-clorofenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico

Una solución de 15,04 g de éster etílico del ácido 2-dietilfosfono-2-etoxiacético en 50 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo enfriamiento con hielo en un lapso de 20 minutos con 30 ml de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano-heptano-tolueno y se agita durante 15 minutos a 0 °C. En un lapso de 30 minutos se añade una solución de 10,2 g de 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanal en 50 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. Al cabo de 20 horas a temperatura ambiente se añade ácido sulfúrico 2 N, se extrae

con acetato de etilo, se seca (Na_2SO4) y se concentra. El producto bruto se saponifica con 200 ml de lejía de sosa 2 M / 400 ml de etanol. Se obtienen 13,8 g de ácido que se calientan con 300 ml de ácido sulfúrico 2 N y 100 ml de ácido acético glacial bajo vigorosa agitación a reflujo durante 3 horas. Después de la extracción con acetato de etilo y lavado con agua se obtienen 10,9 g de ácido 4-(4-clorofenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico en forma de aceite rojo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,47 (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,73 (bs, 1H)

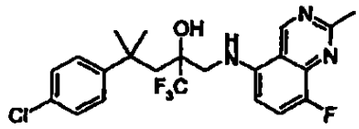
4-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-1-al

Análogamente a la síntesis de 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal (Ejemplo 45) se obtienen, por esterificación de 10,9 g de ácido 4-(4-clorofenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico en etanol / ácido sulfúrico, reacción del producto con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio y reducción del hidroxiéster formado con hidruro de litio y aluminio, 4,22 g de 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,39 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,19 (d, 1H), 2,83 (bs, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 7,26-7,38 (m, 4H).

A 2 g (6,7 mmol) de diol en 50 ml de diclorometano y 22 ml de DMSO se añaden 6,8 ml (33,3 mmol) de trietilamina y en porciones durante 20 min, 1,5 g de complejo de piridina-SO_3. Se agita durante 5 horas y se añaden 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita durante 15 min más, las fases se separan y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y se obtienen según cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0-30%) 1,27 g de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,34 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,66 (d, 1H), 3,64 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,90 (s, 1H).

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 158 mg de 4-amino-1H-indazol y 350 mg de 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 100 mg de la imina se reducen luego con 216 mg de cianoborhidruro de sodio a 68 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,42 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 2,31 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,89 (s, 1H)

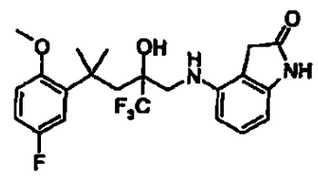
Ejemplo 80



4-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanal con 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,79 (br., 1H), 2,90 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 4,37 (br., 1H), 5,98 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,49 (d, 2H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 81



4-{[4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1,3-dihidroindol-2-ona

Dimetil-2-(2,6-dinitrofenil)-malonato

Se disuelven 42,95 g (311,03 mmol) de dimetilmalonato en 300 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan en porciones con 35,15 g (296,22 mmol) de ter.-butilato de potasio. Después de destilar el ter.-butanol producido, se enfría la mezcla de reacción hasta 20 °C. A la mezcla se añaden

continuamente 30 g (148,11 mmol) de 2,6-diclorobenceno en porciones. Después de agitar durante 3 horas a 90 °C se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 800 ml de solución 1% de NaOH (enfriada con hielo) y se extrae tres veces con éter metil-ter.-butílico. Las fases combinadas de éter se descartan después del control con CCD. La fase acuosa se acidifica cuidadosamente bajo enfriamiento con baño de hielo con ácido nítrico concentrado (p = 65 %). Seis extracciones con éter metil-ter.-butílico, elaboración usual de los extractos orgánicos combinados (agua, salmuera, secado, filtración y rotación del solvente) proporcionan un residuo que se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/hexano). Se aíslan 12,09 g (27,09 %) del compuesto deseado.

(2,6-Dinitrofenil)-acetato de metilo

Se mezclan 10,08 g (33,8 mmol) de dimetil-2-(2,6-dinitrofenil)-malonato en 54 ml de ácido acético glacial con 2,7 ml de ácido perclórico y se calientan a reflujo a 125 °C. En este caso, se destiló el acetato de etilo producido. Al cabo de 90 minutos la reacción se interrumpe, ya que ya no hay más material de partida de acuerdo con la CCD. La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se agitan con solución de hidrógeno-carbonato de

sodio al 5%, con agua y con salmuera. Tras secar la fase orgánica, filtrar el agente de secado y hacer rotar el solvente, queda un residuo que se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano). Se aíslan 4,69 g de ácido (2,6-dinitrofenil)-acético que luego se esterifica con metànol (16 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,4 ml). Para ello se hierven a reflujo el ácido y los reactivos durante siete horas a reflujo. El metanol se hace girar y el residuo se elabora en forma usual. Después de cromatografiar en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano) se obtienen 4,43 g (89 %) del éster deseado.

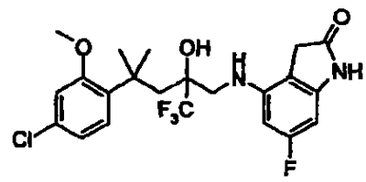
4-Amino-1,3-dihidroindol-2-ona

Se vierten 4,43 g (18,45 mmol) de (2,6-dinitrofenil)-acetato de metilo en 38,8 ml de ácido acético glacial y 11 ml de agua y se mezclan con 3,75 g de hierro en polvo y se agita durante cuatro horas. Aquí se produce un calentamiento de 40 a 60 °C. La mezcla de reacción se vierte en agua helada, se mezcla con acetato de etilo y se agita vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se filtra sobre un filtro de fibras de vidrio, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa otras dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan y el solvente se aísla después de filtrar el agente de secado. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente metanol / diclorometano). Se aíslan 2,38 g

de la 4-nitroindol-2-ona. El nitroderivado se mezcla en ácido acético glacial/agua con 2,7 g de hierro en polvo y se hace correr el ciclo antes descrito una vez más. Se aíslan ahora 1,63 g de la amina deseada.

Análogamente al Ejemplo 27 se hace reaccionar 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-trifluorometilpentanal con 4-amino-1,3-dihidroindol-1-ona en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,04 (s, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,71 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,78 (s, br, 1H)

Ejemplo 82



4-{[4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1,3-dihi-6-fluordroindol-2-ona

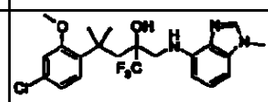
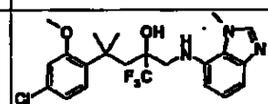
Se disponen 180 mg (0,60 mmol) de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 100 mg (0,60 mmol) de 4-amino-6-fluorindol-2-ona en 15 ml de dicloroetano y 3 ml de ácido acético, se añaden aproximadamente 100 mg de tamiz molecular en polvo (4 A) y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 h. Después de

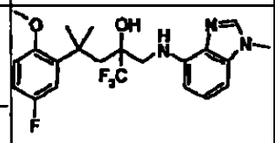
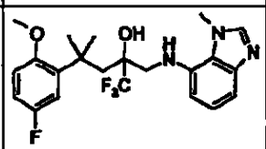
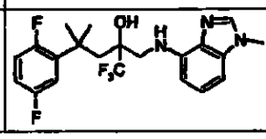
enfriar se filtra, el filtrado se divide entre diclorometano y solución saturada de $NaHCO_3$ y las fases se separan. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. Los disolventes se eliminan y el producto bruto se cromatografía en gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 20-100%). Se obtienen 40 mg de imina, que se extrae en 5 ml de metanol, se mezcla con algunas gotas de ácido acético y aproximadamente 20 mg de cianoborhidruro de sodio y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se interrumpe por adición de solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrae con diclorometano, se lava con solución saturada de NaCl y se seca con Na_2SO4. La purificación por cromatografía del producto bruto (gel de sílice, eluyente hexano/acetato de etilo 20-100%) proporciona 4 mg del producto deseado. MS (ESI): 475/477 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,99-3,21 (m, 4H), 3,47 (t, br, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,52 (dd, 1H), 6,08 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,68 (s, br, 1H).

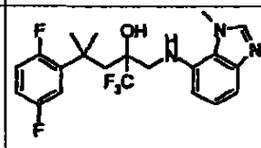
Ejemplos 83 - 92

Disposición de trabajo general para la preparación de derivados de N-metilbencimidazol:

Se disponen 0,70 mmol del ventanal sustituido y 1,05 mmol del componente amino (4-metil-1H-bencimidazol-4-ilamina, compárese por ejemplo V. Milata, D. Ilavsky, J. Saloò, Bull. Soc. Chim. Belg. 1997, 106, 731-732; 3-metil-3H-bencimidazol-4-ilamina, compárese por ejemplo M. Kamel, M. I. Ali, M. M. Kamel, Tetrahedron 1966, 22, 3351-3354) con aproximadamente 80 mg de tamiz molecular (4 A en polvo) en 10 ml de dicloroetano y 1 ml de ácido acético y se calienta durante 7 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se combina con solución tampón de fosfato (1 M, pH 7) y diclorometano, se filtra y las fases se separan. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. Los disolventes se eliminan en el evaporador giratorio y el producto intermediario se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo). La imina formada se extrae en un poco de metanol, se añaden algunas gotas de ácido acético y se añade $NaCNBH_3$ (2-3 equivalentes). La solución se agita durante 3 h a temperatura ambiente, la reacción termina por adición de solución tampón de fosfato (1 M, pH 7) y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se seca con Na_2SO4. El producto bruto se filtra sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo.

Nombre Ejemplo	Estructura	Ausb	MS	^{1}H-RMN (300 MHz)
1,1,1-Trifluoro-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-bencimidazol-4-ilamin)a		38%	456/458 (M+H, Cl)	1,36 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,01 (d, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,01 (t, br, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,85-6,99 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,99 (s, 1H). (d6- DMSO)
1,1,1-Trifluoro-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-(3-metil-3H-bencimidazol-4-ilamina)		38%	-	1,42 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,00 (d, 1H),2,77 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 5,70 (d, 1H), 6,84-7,07 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 8,04 (s,

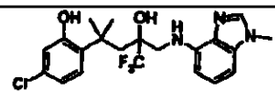
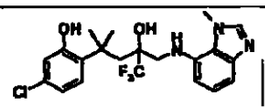
				1H). (CD_3OD)
1,1,1-Trifluoro-4(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-bencimidazol-4-ilamina)		28%	440 (M+H, ESI)	1,43 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,08 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,79 (d, 1H), 6,73-6,88 (m, 3H), 7,03-7,13 (m, 2H), 8,11 (s, 1H). (CD_3OD)
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxi-fenıl)-4-metil-2-(3-metil-3H-bencimıdazol-4-ılamina)		18%	-	1,56 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,28 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 5,94 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,82 (s, 1H). ($CDCl_3$)
1,1,1-Trifluoro-4-		40%	427 (M, El)	1,42 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,21 (d,

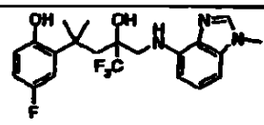
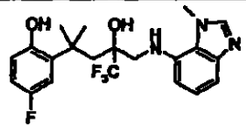
(2,5-difluorofenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-benzimidazol-4-ilamina)				1H), 2,45 (d, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,25 (t, br, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,93-7,16 (m, 4H), 7,98 (s, 1H). (d6-DMSO)
1,1,1-Trifluoro-4-(2,5-difluorofenil)-4-metil-2-(3-metil-3H-benzimidazol-4-ilamin)		90%	428 (M+H, ESI)	1,47 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,57 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,94 (d, 1H), 6,80-6,93 (m, 2H), 6,99-7,13 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,88 (s, 1H). ($CDCl_3$)

Disposición general de trabajo para la separación del éter metílico en caso de derivados de N-metilbencimidazol:

Se disponen aproximadamente 0,1 mmol del éter metílico en aproximadamente 3 ml de diclorometano y se añade aproximadamente 1 ml de una solución de BBr_3 (1 M en diclorometano). Se agita durante 2 h a temperatura ambiente,

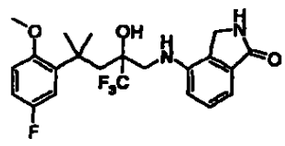
se diluye con acetato de etilo, se añade la solución en solución saturada de $NaHCO_3$, se separan las fases y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. El producto bruto se cristaliza en éter dietílico/hexano. Se obtienen rendimientos de aproximadamente 50%.

Nombre	Estructura	MS	^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)
1,1,1-Trifluoro-4-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-bencimidazol-4-ilamina)		442/444 (M+H, ESI)	1,32 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 3,00-3,16 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 5,98 (d, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 8,98 (s, 1H). (CD_3OD)
1,1,1-Trifluoro-4-(4-cloro-2-		MS 442/444 (M+H,	

hidroxi-fenil) 4-metil-2-(3-metil-3H bencimidazol-4-ilamina)		ESI)	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-bencimidazol-4-ilamina)		426 (M+H, ESI)	1,47 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,97-2,03 (m, 2H), 3,06 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,86 (d, 1H), 6,57-6,82 (m, 3H), 6,98-7,06 (m, 2H), 8,01 (s, 1H). (CD_3OD)
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-metil-2-(3-metil-3H-bencimidazol-4-ilamina)		426 (M+H, ESI)	1,47 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 5,84 (d, 1H), 6,40

			(dd, 1H), 6,50-6,57 (m, 1H), 6,92-7,06 (m, 3H), 8,09 (s, 1H). (CD_3OD)

Ejemplo 93



4-{[4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-2,3-dihidroisoindolon-1(2H)-ona *Éster metílico del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico*

Se vierten 30 g (165,6 mmol) de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 150 ml de metanol y se hierven a reflujo tras la adición de 2,9 ml de ácido sulfúrico concentrado durante dos días. Después de enfriar, el producto cristalizado (25,55 g = 79 %) se filtra por succión y así se aplica en la siguiente etapa.

Éster metílico del ácido 2-(bromometil)-3-nitrobenzoico

Se vierten 25,55 g (130,9 mmol) de éster metílico del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 300 ml de tetracloruro de carbono, se mezclan con 25,6 gramos (141,7 mmol) de N-bromosuccinimida y 62,8 mg de peróxido de benzoílo. Después

de hervir a reflujo durante siete días, se filtra la succinimida por succión después de enfriar y luego se hace rotar el filtrado hasta sequedad. Queda un remanente de compuesto deseado que se emplea en bruto en la siguiente etapa.

Éster metílico del ácido 2-(azidometil)-3-nitrobenzoico

Se mezclan 10 g (36,5 mmol) de éster metílico del ácido 2-(bromometil)-3-nitrobenzoico con 36 ml de N,N-dimetilformamida y 24 ml de agua. Tras añadir 3,54 g de azida sódica, la preparación se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con éter metil-ter.-butílico, se lava dos veces con agua y una vez con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio se filtra y se hace rotar el solvente. La azida deseada se obtiene en un rendimiento del 89,6 % (7,72 g) y se aplica cruda.

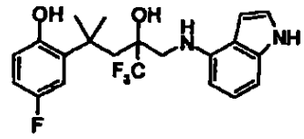
4-Amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se vierte 1 g (4,2 mmol) de éster metílico del ácido 2-(azidometil)-3-nitrobenzoico en 10 ml de etanol y 2 ml de ácido acético glacial y se mezclan con 148,5 mg de Pd/C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, se filtra el catalizador por succión a través de un filtro de fibras de vidrio y el filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo). Se aíslan 391,5 mg (62,4 %) del compuesto deseado.

Análogamente al Ejemplo 30 se hace reaccionar 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-trifluorometilpentanal con 4-amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona en el producto deseado.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6): δ = 1,37 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,03 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,01-4,14 (m, 2H), 4,77 (br., 1H), 5,76 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,01-7,16 (m , 4H), 8,35 (s, 1H)

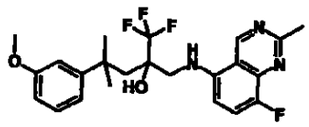
Ejemplo 94



4-(5-Fluoro-2-hidroxioxifenil)-1-(1H-indol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indol-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,49 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,60 (s, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,86-6,97 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 8,14 (br, 1H)

Ejemplo 95

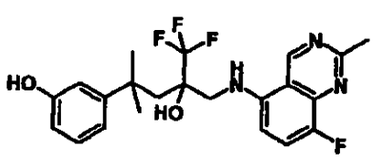


1,1,1-Trifluoro-2-[(8-fluoro-2-metil-quinazolin-5-ilamino)-metil]-4-(3-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol

El compuesto se sintetizó, partiendo de los correspondientes precursores, de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo 13. Se aislaron en la última etapa 26,9 mg (17,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,49 (3H), 1,69 (3H), 2,19 (1H), 2,56 (1H), 2,85 (3H), 2,93 (1H), 3,12 (1H), 3,64 (3H), 5,90 (1H), 6,58 (1H), 7,00 (1H), 7,03-7,20 (2H), 7,38 (1H), 9,38 (1H).

Ejemplo 96

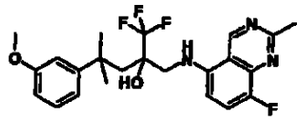


3-(4,4,4-Trifluoro-3-[(8-fluoro-2-metil-quinazolin-5-ilamino)-metil-3-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-fenol

El compuesto se obtuvo, partiendo del éter, tal como se describió en el Ejemplo 95, por separación del éter con BBr_3. Se aislaron en la última etapa 6 mg (29,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,49 (3H), 1,65 (3H), 2,15 (1H), 2,50 (1H), 2,82 (3H), 2,95 (1H), 3,17 (1H), 6,02 (1H), 6,53 (1H), 6,90-7,13 (3H), 7,39 (1H), 9,38 (1H).

Ejemplo 97



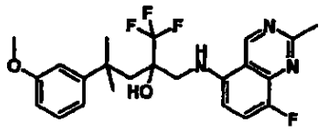
(+)-1,1,1-Trifluoro-2-[(8-fluoro-2-metil-cinazolin-5-ilamino)-metil]-4-(3-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol

El compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 95 se separa en una columna quiral (Chiralpak AD 20□, eluyente hexano/isopropanol) en sus enantiómeros.

(+)-enantiómero: Ejemplo 97;

(-)-enantiómero: Ejemplo 98.

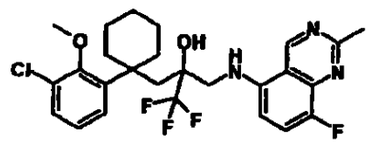
Ejemplo 98



(-)-1,1,1-Trifluoro-2-[(8-fluoro-2-metil-cinazolin-5-ilamino)-metil]-4-(3-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol

Condiciones para la separación en racematos, ver Ejemplo 97.

Ejemplo 99

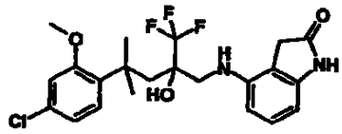


3-[1-(3-Cloro-2-metoxı-fenil)-ciclohexil]-1,1,1-trifluoro-2-[(8-fluoro-2-metil-quinazolin-5-ilamıno)-metil]-propan-2-ol

El compuesto se sintetizó, partiendo de los correspondıentes precursores, de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo anterior. Se aislaron en la última etapa 32 mg (31,9%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,00-2,50 (12H), 2,60-3,30 (6H), 3,79 (3H), 4,15-4,55 (1H), 5,60-5,85 (1H), 6,82 (1H), 6,95 (1H), 7,10-7,50 (2H), 9,10 (1H).

Ejemplo 100



(-)-4-[4-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentılamıno]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El compuesto se sintetizó, partiendo de los correspondientes precursores, de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo anterıor. Se aislaron en la última etapa 117,1 mg (97,7%) del compuesto deseado como racemato.

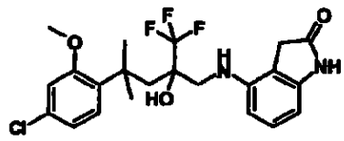
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,44 (3H), 1,58 (3H), 2,09 (1H), 2,20 (1H), 2,65 (1H), 2,95-3,27 (3H), 3,88 (3H), 5,99 (1H), 6,34 (1H), 6,85-7,08 (3H), 7,32 (1H), 7,99 (1H).

A continuación se realizó una separación en racematos. Después de la cromatografía en una columna quiral (Chiralpak AD 20□, eluyente hexano/etanol) se obtuvieron ambos enantiómeros.

(-)-enantiómero: Ejemplo 100;

(+)-enantiómero: Ejemplo 101.

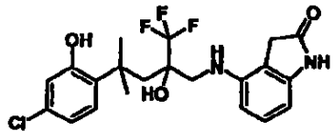
Ejemplo 101



(+)-4-[4-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Condiciones para la separación en racematos, ver Ejemplo 101.

Ejemplo 102

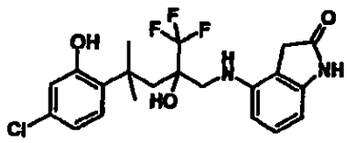


(-)-4-[4-(4-Cloro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El compuesto se sintetizó por separación del éter del compuesto descrito en el Ejemplo 100.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,32 (3H), 1,49 (3H), 2,43 (1H), 2,59 (1H), 3,10 (1H), 3,21-3,40 (3H), 5,87 (1H), 6,24 (1H), 6,58 (1H), 6,69 (1H), 6,95 (1H), 7,18 (1H).

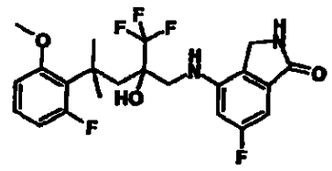
Ejemplo 103



(+)-4-[4-(4-Cloro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El compuesto se sintetizó por separación del éter del compuesto descrito en el Ejemplo 101. Para los datos de ^{1}RMN, ver Ejemplo 102.

Ejemplo 104



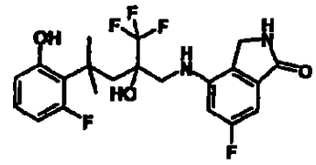
6-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

El compuesto se sintetizó, partiendo de los correspondientes precursores, de forma análoga a lo descrito

en el Ejemplo anterior. Se aislaron en la última etapa 62,5 mg (77,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,53 (3H), 1,79 (3H), 1,98 (1H), 2,95-3,12 (2H), 3,25 (1H), 3,90 (3H), 4,09-4,28 (2H), 6,00 (1H), 6,62 (1H), 6,71 (1H), 6,83 (1H), 7,19 (1H).

Ejemplo 105

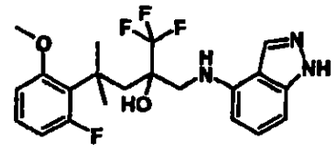


6-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

El compuesto se obtuvo por separación del éter del compuestos descrito en el ejemplo anterior con BBr_3. Se aislaron 37,5 mg (69,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,54 (3H), 1,82 (3H), 1,89 (1H), 3,05 (1H), 3,20-3,40 (2H), 4,10-4,28 (2H), 6,05 (1H), 6,47 (1H), 6,58 (1H), 6,70 (1H), 6,98 (1H).

Ejemplo 106

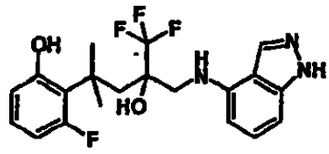


1,1,1-Trifluoro-4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-[(1H-indazol-4-ilamino)-metil]-4-metil-pentan-2-ol

El compuesto se sintetizó, partiendo de los correspondientes precursores, de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo anterior. Se aislaron en la última etapa 51,2 mg (72,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,54 (3H), 1,80 (3H), 2,03 (1H), 3,00-3,19 (2H), 3,35 (1H), 3,85 (3H), 5,65 (1H), 6,63 (1H), 6,70-6,84 (2H), 7,08 (1H), 7,18 (1H), 7,93 (1H).

Ejemplo 107



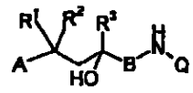
1,1,1-Trifluoro-4-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[(1H-indazol-4-ilamino)-metil]-4-metil-pentan-2-ol

El compuesto se obtuvo por separación del compuesto descrito en el Ejemplo 106 con BBr_3. Se aislaron 20,8 mg (54,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,57 (3H), 1,80 (3H), 1,92 (1H), 3,15 (1H), 3,20-3,50 (2H), 5,70 (1H), 6,40-6,60 (2H), 6,75 (1H), 6,88-7,10 (2H), 7,90 (1H).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



(I)

en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total, un grupo eventualmente sustituido seleccionado de alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_3-C_7, arilo, heteroarilo, (alquil C_1-C_8)-cicloalquilo C_3-C_8, (alquil C_1-C_8)-arilo, o (alquil C_1-C_8)-heteroarilo,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazol o indolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi

C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, indazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazol o indolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5, excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno,

hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5;

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, o benzotiazolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de

modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

4. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque A es un grupo fenilo eventualmente sustituido.

5. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque A es un radical fenilo sustituido con un grupo hidroxi o un grupo metoxi y un átomo de halógeno.

6. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque Q es un grupo benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo o 1,7- o 1,8-naftiridinilo unido a través de cualquier posición.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque Q es un grupo benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo o indolilo unido a través de cualquier posición.

8. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque se trata de los (+)-enantiómeros.

9. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque se trata de los (-)-enantiómeros.

10. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, caracterizado porque

para el caso de que B = CO,

A es un □-cetoácido de la fórmula (II),

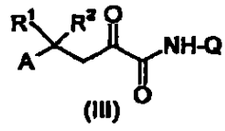
en donde A, R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

se hace reaccionar con una amina de la fórmula

$$Q^1\text{-}NH_2$$

en donde Q^1 es benzotiazol, quinazolina, quinoxalina, cinolina o ftalazina,

en la □-cetoamida (III)



(III)

eventualmente en presencia de reactivos de acoplamiento deshidratantes o después de la activación de la función ácida de la manera conocida por el especialista,

que luego se hace reaccionar

ya sea con compuestos de alquilmetales de la fórmula general (IVa)

$$R^3\text{-}M$$

en donde M es un metal alcalino, MgX o ZnX, X es halógeno y R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total, un grupo eventualmente sustituido seleccionado de alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_3-C_7, arilo, heteroarilo, (alquil C_1-C_8)-cicloalquilo C_3-C_8, (alquil C_1-C_8)-arilo o (alquil C_1-C_8)-heteroarilo,

o bien

con un compuesto de silicio de la fórmula (IV)

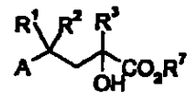
$$(R^6)_3\text{-}Si\text{-}R^3$$

en donde R^6 es un grupo alquilo C_1-C_5 y R^3 tiene los significados indicados con anterioridad,

o

B se esterifica un □-cetoácido (II) de acuerdo con el método conocido por el especialista, el □-cetoéster (V) se hace reaccionar luego como se describió en A con un compuesto de alquilmetal (IVa) o un compuesto de silicio de la fórmula (IV), eventualmente se separa el

éster de acuerdo con el método conocido por el especialista y se obtiene un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

en donde R^7 es alquilo C_1-C_5 o hidrógeno,

y luego se hace reaccionar con una amina de la fórmula

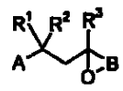
$$Q^2\text{-}NH_2$$

en donde Q^2 es quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo o indolilo, eventualmente después de activar la función ácida y/o eventualmente en presencia de un catalizador

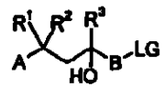
o

para el caso de que B sea un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VII) o (VIII)



(VII)



(VIII)

en donde A, B, R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados con anterioridad y LG es un grupo lábil cualquiera,

con un compuesto de la fórmula (IX) o (X)

$Q\text{-}NH\text{-}R^9$ (IX) $\qquad$ $Q\text{-}N{=}C{=}O$ (X)

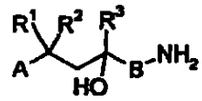
en donde R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1-C_5 o un grupo alcoxi C_1-C_5 o un grupo ariloxicarbonilo y Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazol o indolilo

y se separa una oxazolidinona eventualmente formada como intermediario con hidróxidos alcalinos acuosos,

o

se hacen reaccionar compuestos de las fórmulas (VII) o (VIII) con sales de azida o amoníaco,

eventualmente se reducen luego con reactivos conocidos por el especialista o se lleva a cabo una hidrogenación catalizada con metales de transición, para obtener compuestos de la fórmula (XI),



(XI)

que luego se hacen reaccionar eventualmente bajo catálisis básica o catálisis con metales de transición con un derivado halogenado de los heterociclos quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol, de acuerdo con el método conocido por el especialista,

o

se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (XII) preparados de acuerdo con métodos conocidos por el especialista a partir del compuesto (VI) por medio de reducción o alquilación,

en donde R^8 es hidrógeno, metilo o etilo,

en condiciones de aminación reductiva con compuestos de la fórmula

$$Q\text{-}NH_2$$

en donde Q tiene el significado indicado con anterioridad.

11. Preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes o sus mezclas, así como vehículos farmacéuticamente tolerables.

12. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un medicamento.

13. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

Referencia del Solicitante o Agente *53064AWO*	**PROCEDER** Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional *PCT/EP 2004/006765*	Fecha de Presentacion Internacional (*dia/mes/año*) *22 06 2004*	Fecha de Prioridad (*dia/mes/año*) *01 07 2003*
Clasificacion Internacional de Patente (CIP) o Clasificacion Nacional y CIP *C07D237/30, C07D239/74, C07D 277/64, C07D241/42, C07D471/04, C07D237/28 C07D231/56, C07D209/34, C07D235/06, C07D209/46, C07D209/08, A61K31/4035, A61K31/404, A61K31/416, A61K31/4184, A61K314375, A61K31/498, A61K31/502, A61K31/517, A61P2928/00*		
Solicitante *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT*		

1 Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional segun el articulo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36

2 Este INFORME comprende, en total, *6* hojas, incluida esta carátula

3 Además, este informe posee ANEXOS, los mismos comprenden

a ☒ (*remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional*) en total hojas, aquí se trata de

- ☒ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobo el organismo (ver regla 70 16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT)
- ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, segun opinion del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo Nº 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la version presentada originalmente

b ☐ (*remitidos solo a la Oficina Internacional*) > en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electronico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario refendo al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas)

4 Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos

☒	Campo Nº I	Fundamento del informe
☐	Campo Nº II	Prioridad
☐	Campo Nº III	No realizacion de ningun dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☐	Campo Nº IV	Falta de uniformidad de la invención
☒	Campo Nº V	Resolucion fundada segun regla PCT 43*bis* 1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial, documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolucion
☒	Campo Nº VI	Documentos específicos expuestos
☐	Campo Nº VII	Carencias especificas de la solicitud internacional
☐	Campo Nº VIII	Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud *18 12 2004*	Fecha de confeccion de este informe *29 09 2005*
Nombre y Direccion Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europea – Gitschiner Str 103 D-10958 Berlin Tel +49 30 25901 - 0 Fax +49 30 25901 – 840	Funcionario Apoderado *Hass, C* Tel *+49 30 25901-340*

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula)(enero 2004)

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Referencia Internacional PCT/EP 2004/006765

Campo N° I Fundamento del Informe

1 Con respecto al **Idioma**, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa

☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los siguientes efectos
- ☐ búsqueda internacional (según reglas 12 3 y 23 1 b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12 4)
- ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)

2 Desde el punto de vista de los **elementos*** de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan*):

Descripción, páginas

1 – 101 en la versión presentado originalmente

Reivindicaciones, N°

1 – 8 en la versión presentado originalmente
9 – 13 ingresadas el 17 12 2004

☐ un protocolo de secuencias y/o algunas tablas que correspondan – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional

3 ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos

- ☐ Descripción páginas
- ☐ Reivindicaciones N°
- ☐ Ilustraciones hoja/figura
- ☐ Protocolo de secuencias *(especificar)*
- ☐ Eventuales tablas pertenecientes al protocolo de secuencias *(especificar)*

4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70 2(c)), tal como se indica en el campo suplementario

- ☐ Descripción páginas
- ☐ Reivindicaciones N°
- ☐ Ilustraciones hoja/figura
- ☐ Protocolo de secuencias *(especificar)*.
- ☐ Eventuales tablas pertenecientes al protocolo de secuencias *(especificar)*

* *Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada"*

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Referencia Internacional PCT/EP 2004/006765

Campo Nº V **Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución**

1 Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones	1 – 13
	No	Reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones	
	No	Reivindicaciones	1 – 13
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones	1 – 13
	No	Reivindicaciones	

2 Documentos y aclaraciones (regla 70 7):

ver hoja adjunta

Campo Nº VI **Documentos definidos mencionados**

1 Documentos definidos publicados (regla 70 10)

y/o

2 Revelaciones no escritas (regla 70 9)

ver hoja adjunta

Con respecto al punto V
Resolución fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinados a apoyar esta resolución

V.1 Documentos citados

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 98/54159 A (SCHERING AG) 3 de diciembre de 1998 (1998 12 03)
D2 WO 00/32584 A (KALKBRENNER FRANK, KROLIKIEWICZ KONRAD (DE), ECKERDTROLAND (DE)) 8 DE JUNIO DE 2000 (2000 06 08)
D3 WO 02/10143 A (SCHERING AG) 7 DE FEBRERO DE 2002 (200 02 07)

Las designaciones indicadas son válidas para todo el proceso del examen

V.2 Novedad

El objeto de las reivindicaciones 1 - 13 es novedoso con respecto a D1 y D2 (que revelan compuestos estructuralmente muy similares), dado que en las reivindicaciones 1 – 3 se excluye el significado "ftalazinona" para Q por renuncia

Los demás significados de Q no están revelados en D1 o D2 y representan el atributo novedoso con respecto a D1 y D2

El objeto de las reivindicaciones 1 – 13 es novedoso con respecto a D3 (que revela compuestos estructuralmente muy similares), dado que Q no tiene ningún significado revelado en D3

V.3 Actividad inventiva

V.3.1 De acuerdo con la descripción, el objetivo fundamental de la solicitud es disponer de otros derivados de pentanol sustituidos con heterociclos, los que actúan como antiinflamatorios

V.3.2 En los documentos D1 a D3 se dan a conocer compuestos estructuralmente similares que resuelven el objetivo de disponer de derivados de pentanol sustituidos con heterociclos que actúan como antiinflamatorios Los documentos D1 y D2, en particular, D1, representan el estado de la técnica más cercano, dado que revelan compuestos excluidos por renuncia en las presentes reivindicaciones

V.3.3 De D1, reivindicación 1, el especialista aprecia que en los compuestos que responden a la fórmula I, que se diferencian de los compuestos presentes solo desde el punto de vista del grupo Ar (que se corresponde con el grupo Q de la solicitud), el grupo Ar puede ser variado entre amplios límites sin perder la propiedad deseada el grupo Ar debe ser, evidentemente, un heterociclo benzo-condensado (o carbociclo) que puede portar también un grupo cetónico Mediante D1 el especialista es impulsado a preparar otros compuestos de este tipo que contienen también un grupo cetónico El especialista ensayaría una gran cantidad de otros sistemas heterocíclicos como sustituyente Q en la estructura básica conocida que presenten las mencionadas propiedades estructurales, teniendo en todo caso expectativas fundadas de que los compuestos obtenidos fueran asimismo antiinflamatorios Esto es evidentemente el caso con los compuestos dados a conocer El resultado obtenido era entonces de esperar por el especialista Dado que la variación estructural con respecto a D1 es obvia y, además, no se mostró ningún efecto técnico sorprendente, no se puede reconocer existencia de actividad inventiva para el objeto de todas las reivindicaciones (1 – 13)

V.5 Aplicabilidad industrial

El objeto de las reivindicaciones 1 – 13 es, sin duda alguna, aplicable industrialmente

Con respecto al punto VI
Documentos definidos mencionados

Documentos definidos mencionados

Solicitud Nº Patente Nº	Fecha de publicacion (*día/mes/año*)	Fecha de presentación (*día/mes/año*)	Fecha de prioridad (*reivindicada formalmente*) (*día/mes/año*)
WO 03/059899	24 07 2003	03 01 2003	14 01 2002
WO 03/082827	07 10 2003	29 03 2003	02 04 2002

Estos documentos fueron publicados luego de la fecha de prioridad pero antes de la fecha de presentación de la presente solicitud Los mismos pueden ser relevantes ante el EPA en la fase regional, con respecto a la novedad y a la actividad inventiva.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53064AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006765	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22.06.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01.07.2003

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
C07D237/30, C07D239/74, C07D277/64, C07D241/42, C07D471/04, C07D237/28, C07D231/56, C07D209/34, C07D235/06, C07D209/46, C07D209/08, A61K31/4035, A61K31/404, A61K31/416, A61K31/4184, A61K31/4375, A61K31/498, A61K31/502, A61K31/517, A61P29/00

Anmelder
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen
   a. ☒ *(an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt)* insgesamt 4 Blätter; dabei handelt es sich um
      ☒ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).
      ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.
   b. ☐ *(nur an das Internationale Büro gesandt)* insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben) , der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).

4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

☒	Feld Nr. I	Grundlage des Bescheids
☐	Feld Nr. II	Priorität
☐	Feld Nr. III	Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
☐	Feld Nr. IV	Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
☒	Feld Nr. V	Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
☒	Feld Nr. VI	Bestimmte angeführte Unterlagen
☐	Feld Nr. VII	Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
☐	Feld Nr. VIII	Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
18.12.2004	29.09.2005

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax +49 30 25901 - 840	Hass, C Tel. +49 30 25901-340

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 2004)

2410
742

INTERNATIONALER V RLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006765

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
   - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
   - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
   - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt)*:

Beschreibung, Seiten	
1-101	in der ursprünglich eingereichten Fassung
Ansprüche, Nr.	
1-8	in der ursprünglich eingereichten Fassung
9-13	eingegangen am 17.12.2004

   ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
   - ☐ Beschreibung: Seite
   - ☐ Ansprüche: Nr.
   - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
   - ☐ Sequenzprotokoll *(genaue Angaben)*:
   - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen *(genaue Angaben)*:

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigefügten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
   - ☐ Beschreibung: Seite
   - ☐ Ansprüche: Nr.
   - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
   - ☐ Sequenzprotokoll *(genaue Angaben)*:
   - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen *(genaue Angaben)*:

* *Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.*

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006765

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

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche	1-13
	Nein:	Ansprüche	
Erfindensche Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche	
	Nein:	Ansprüche	1-13
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-13
	Nein.	Ansprüche:	

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

   und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

   siehe Beiblatt

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT (BEIBLATT)

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006765

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V.1 Zitierte Dokumente

D1: WO 98/54159 A (SCHERING AG) 3. Dezember 1998 (1998-12-03) 51488
D2: WO 00/32584 A (KALKBRENNER FRANK ; KROLIKIEWICZ KONRAD (DE); EKERDT ROLAND (DE)) 8. Juni 2000 (2000-06-08) 51642
D3: WO 02/10143 A (SCHERING AG) 7. Februar 2002 (2002-02-07) 51877

Die angegebenen Bezeichnungen gelten für das gesamte Prüfungsverfahren.

V.2 Neuheit

Der Gegenstand der Ansprüche 1-13 ist neu gegenüber D1 und D2 (die strukturell sehr ähnliche Verbindungen offenbaren), da in den Ansprüchen 1-3 die Bedeutung "Phthalazinone" für Q per Disclaimer ausgenommen ist.
Die weiteren Bedeutungen für Q sind in D1 oder D2 nicht offenbart und stellen gegenüber D1 und D2 das Neuheitsmerkmal dar.
Der Gegenstand der Ansprüche 1-13 ist neu gegenüber D3 (das strukturell ähnliche Verbindungen offenbart), da Q keine der in D3 offenbarten Bedeutungen hat.

V.3 Erfinderische Tätigkeit

V.3.1 Gemäß der Beschreibung liegt der Anmeldung die Aufgabe zugrunde, weitere heterocyclisch substituierte Pentanol-Derivate bereitzustellen, die als Entzündungshemmer wirksam sind.

V.3.2 In den Dokumenten D1 bis D3 sind strukturell ähnliche Verbindungen offenbart, die die Aufgabe lösen, heterocyclisch substituierte Pentanol-Derivate bereitzustellen, die als Entzündungshemmer wirksam sind. Die Dokumente D1 und D2, besonders D1, stellen den nächsten Stand der Technik dar, da die Verbindungen offenbaren, die in den vorliegenden Ansprüchen per Disclaimer ausgenommen sind.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT (BEIBLATT)

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006765

V.3.3 Aus D1, Anspruch 1, entnimmt der Fachmann, daß bei den entzündungshemmnenden Verbindungen der Formel I, die sich nur hinsichtlich der Gruppe Ar (die der Gruppe Q der Anmeldung entspricht) von den vorliegenden Verbindungen unterscheiden, die Gruppe Ar in weiten Grenzen variiert werden kann, ohne daß die gewünschte Eigenschaft verloren geht: Ar muß offenbar ein benzo-kondensierter Heterocyclus (oder Carbocyclus) sein, der noch eine Ketogruppe tragen kann. Durch D1 wird der Fachmann dazu angeregt, weitere solcher Verbindungen herzustellen, die ebenfalls einen kondensierten Heterocyclus enthalten, der noch eine Ketogruppe tragen kann. Der Fachmann würde eine große Anzahl weiterer bicyclischer Systeme, die die genannten Struktureigenschaften aufweisen, als Substituent Q an der bekannten Grundstruktur ausprobieren und hätte in jedem Falle die berechtigte Erwartung, daß die erhaltenen Verbindungen ebenfalls als Entzündungshemmer wirksam wären. Dies ist bei den beanspruchten Verbindungen offenbar der Fall. Das erhaltene Ergebnis war daher vom Fachmann zu erwarten. Da die Strukturvariation gegenüber D1 naheliegend ist und außerdem kein überraschender technischer Effekt gezeigt wurde, kann für den Gegenstand aller Ansprüche (1-13) das Vorliegen erfinderischer Tätigkeit nicht anerkannt werden. D1: Wirkung: getestet (in einer nicht näher beschriebenen Entzündungsbestimmung)

V.5 Gewerbliche Anwendbarkeit

Der Gegenstand der Ansprüche 1-13 ist zweifellos gewerblich anwendbar.

Zu Punkt VI
Bestimmte angeführte Unterlagen 54(3) DOE

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen

Anmelde Nr Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(zu Recht beansprucht)* *(Tag/Monat/Jahr)*
WO 03/059899	24.07.2003	03.01.2003	14.01.2002
WO 03/082827	09.10.2003	29.03.2003	02.04.2002

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT (BEIBLATT)

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006765

Diese Dokumente wurden nach dem Prioritätsdatum, aber vor dem Anmeldedatum der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht. Sie könnten in der regionalen Phase vor dem EPA bezüglich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit relevant werden.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

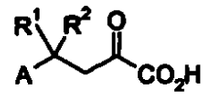
[beim Internationalen Büro am 17 Dezember 2004 (17.12.04) eingegangen, ursprünglicher Anspruch 10 durch neuen Anspruch 10 ersetzt]

9. Verbindungen gemäß der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass es sich um die (-)-Enantiomeren handelt.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass

<u>für den Fall, dass B = CO ist,</u>

A1 eine α-Ketosäure der Formel (II)



(II)

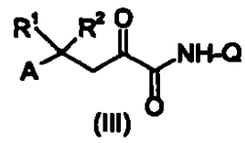
worin A gemäß Anspruch 1 definiert ist und R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen C_3-C_6-Cycloalkylring bedeuten,

mit einem Amin der Formel

$$Q^1\text{-}NH_2$$

worin Q^1 Benzothiazol, Chinazolin, Chinoxalin, Cinnolin oder Phthalazin bedeutet,

zum α-Ketoamid (III)



(III)

gegebenenfalls in Gegenwart von dehydratisierenden Kupplungsreagenzien oder nach Aktivierung der Säurefunktion in dem Fachmann bekannter Weise,

umgesetzt wird,

das anschließend entweder

mit Alkylmetallverbindungen der allgemeinen Formel (IVa)

$$R^3\text{-}M$$

worin M für ein Alkalimetall, MgX oder ZnX, X für Halogen und R^3 für eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch einen oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Hydroxy oder C_1-C_3-Alkoxy substituierte C_1-C_8-Alkylgruppe, oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus C_2-C_6-Alkenyl, C_2-C_8-Alkinyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_3-C_7-Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, (C_1-C_8-Alkyl)C_3-C_8-Cycloalkyl, (C_1-C_8-Alkyl)Aryl, oder (C_1-C_8-Alkyl)Heteroarylgruppe steht,

oder

mit einer Siliziumverbindung der Formel (IV)

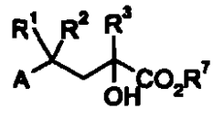
$$(R^6)_3\text{-Si-}R^3$$

worin R^6 eine C_1-C_5-Alkylgruppe bedeutet und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt wird,

oder

A2 eine α-Ketosäure (II) nach dem Fachmann bekannter Methode verestert wird, der α-Ketoester (V) dann wie in A1 beschrieben mit einer Alkylmetallverbindung (IVa) oder einer Siliziumverbindung der Formel (IV) umgesetzt wird, gegebenenfalls der Ester nach dem Fachmann bekannter Methode gespalten wird, und eine Verbindung der Formel (VI)



(VI)

erhalten wird,

worin R^7 C_1-C_5-Alkyl oder Wasserstoff bedeutet,

und diese dann mit einem Amin der Formel

$$Q^2\text{-}NH_2$$

worin Q^2 Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Cinnolinyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Benzothiazolyl, Dihydroindolonyl, Dihydroisoindolonyl, Benzimidazolyl oder Indolyl bedeutet,

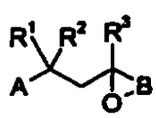
gegebenenfalls nach Aktivierung der Säurefunktion und/oder gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt wird

oder

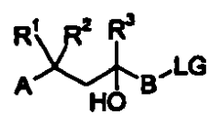
B für den Fall,

dass B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe bedeutet,

entweder eine Verbindung der Formel (VII) oder (VIII)



(VII)



(VIII)

worin A, B, R^1, R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und LG eine beliebige Fluchtgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel (IX) oder (X)

$Q\text{-}NH\text{-}R^9$ (IX) $Q\text{-}N{=}C{=}O$ (X)

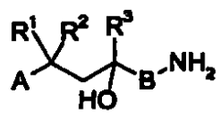
worin R^9 ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_5-Acylgruppe oder eine C_1-C_5-Alkoxygruppe oder eine Aryloxycarbonylgruppe bedeutet und Q eine Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Benzothiazolyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet,

umgesetzt wird und ein gegebenenfalls intermediär gebildetes Oxazolidinon gespalten wird, um Verbindungen der Formel (I) zu erhalten,

oder

Verbindungen der Formeln (VII) oder (VIII) mit Stickstoffnukleophilen umgesetzt werden,

gegebenenfalls anschließend mit dem Fachmann bekannten Reagenzien reduziert wird oder eine Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung durchgeführt wird, um Verbindungen der Formel (XI) zu erhalten,



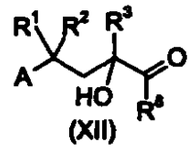
(XI)

2.48
250

die dann gegebenenfalls unter Basenkatalyse oder Übergangsmetallkatalyse mit einem nach dem Fachmann bekannter Methode halogenierten Derivat der Heterozyklen Chinazolin, Chinoxalin, Cinnolin, Indazol, Phthalazin, Naphthyridin, Benzothiazol, Dihydroindolon, Dihydroisoindolon, Benzimidazol oder Indol umgesetzt wird,

oder

indem nach dem Fachmann bekannten Methoden aus Verbindung (VI) mittels Reduktion oder Alkylierung hergestellte Verbindungen der Formel (XII)



(XII)

worin R^8 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,
unter Bedingungen der reduktiven Aminierung mit Verbindungen der Formel

$$Q\text{-}NH_2$$

worin Q die oben angegebenen Bedeutung hat,
umgesetzt werden.

11. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche oder deren Gemische sowie pharmazeutisch verträgliche Träger.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To.

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
13342 Berlin
ALLEMAGNE

SEGR
DE

Patente
08. März 2005
Frist

Date of mailing *(day/month/year)*	
03 March 2005 (03.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference 53064AWO	**IMPORTANT NOTICE**
International application No. PCT/EP2004/006765	International filing date *(day/month/year)* 22 June 2004 (22.06.2004)
Priority date *(day/month/year)* 01 July 2003 (01.07.2003)	
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

The International Bureau transmits herewith the following documents

☐ copy of the international application as published by the International Bureau on under No. WO

☑ copy of international application as republished by the International Bureau on 03 March 2005 (03.03.2005) under No. WO 2005/003098
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (*as the case may be*) on the front page of the attached document.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 89 70

Form PCT/IB/311 (January 2004)

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Januar 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/003098 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 237/30, 239/74, 277/64, 241/42, 471/04, 237/28, 231/56, 209/34, 235/06, 209/46, 209/08, A61K 31/4035, 31/404, 31/416, 31/4184

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/006765

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juni 2004 (22.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 30 358.8 1. Juli 2003 (01.07.2003) DE
103 46 939.7 6. Oktober 2003 (06.10.2003) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: BERGER, Markus; Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE). BÄURLE, Stefan, Bootsbauerstrasse 18, 40245 Berlin (DE) REHWINKEL, Hartmut; Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE) SCHMEES, Norbert, Alt-Wittenau 38G, 10115 Berlin (DE). SCHÄCKE, Heike, Gartenstrasse 105, 10115 Berlin (DE). LEHMANN, Manfred, Lutherstrasse 13, 12305 Berlin (DE). KROLIKIEWICZ, Konrad, Ehrenpreisweg 33, 12357 Berlin (DE). SCHOTTELIUS, Arndt, J., B.; 11B Coce Road, Belvedere, CA 94920 (US). NGUYEN, Duy, Heinrich-Heine-Strasse 27, 10179 Berlin (DE). MENGEL, Anne, Bredowstrasse 24, 10551 Berlin (DE) JAROCH, Stefan, Niebuhrstrasse 66, 10629 Berlin (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *mit geänderten Ansprüchen*

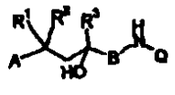
Veröffentlichungsdatum der geänderten Ansprüche:
3. März 2005

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

WO 2005/003098 A1

(54) Title: HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED PENTANOL DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCH SUBSTITUIERTE PENTANOL-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ENTZÜNDUNGSHEMMER



(I)

(57) Abstract: The invention relates to pentanol derivatives of general formula (I), which are substituted by quinazoline, quinoxaline, cinnoline, indazole, phthalazine, naphthyridine, benzothiazole, dihydroindolone, dihydroisoindolone, benzimidazole, or indole, a method for the production thereof, and the use thereof as anti-inflammatory agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft durch Chinazolin, Chinoxalin, Cinnolin, Indazol, Phthalazin, Naphthyridin, Benzothiazol, Dihydroindolon, Dihydroisoindolon, Benzimidazol oder Indol substituierte Pentanolderivate der allgemeinen Formel (I) ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer

257
253

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

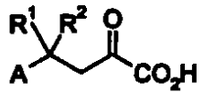
[beim Internationalen Büro am 17 Dezember 2004 (17.12.04) eingegangen, ursprünglicher Anspruch 10 durch neuen Anspruch 10 ersetzt]

9. Verbindungen gemäß der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass es sich um die (-)-Enantiomeren handelt.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass

<u>für den Fall, dass B = CO ist,</u>

A1 eine α-Ketosäure der Formel (II)



(II)

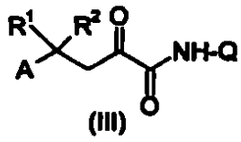
worin A gemäß Anspruch 1 definiert ist und R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen C_3-C_6-Cycloalkylring bedeuten,

mit einem Amin der Formel

Q^1-NH_2

worin Q^1 Benzothiazol, Chinazolin, Chinoxalin, Cinnolin oder Phthalazin bedeutet,

zum α-Ketoamid (III)



(III)

gegebenenfalls in Gegenwart von dehydratisierenden Kupplungsreagenzien oder nach Aktivierung der Säurefunktion in dem Fachmann bekannter Weise,

umgesetzt wird,

das anschließend entweder

mit Alkylmetallverbindungen der allgemeinen Formel (IVa)

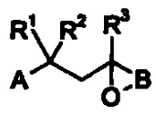
R^3-M

gegebenenfalls nach Aktivierung der Säurefunktion und/oder gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt wird

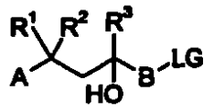
oder

B für den Fall, dass B eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Methylengruppe bedeutet,

entweder eine Verbindung der Formel (VII) oder (VIII)



(VII)



(VIII)

worin A, B, R^1, R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und LG eine beliebige Fluchtgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel (IX) oder (X)

$Q\text{-}NH\text{-}R^9$ (IX) $Q\text{-}N=C=O$ (X)

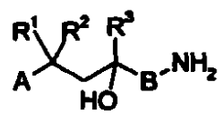
worin R^9 ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_5-Acylgruppe oder eine C_1-C_5-Alkoxygruppe oder eine Aryloxycarbonylgruppe bedeutet und Q eine Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Indazolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Benzothiazolyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet,

umgesetzt wird und ein gegebenenfalls intermediär gebildetes Oxazolidinon gespalten wird, um Verbindungen der Formel (I) zu erhalten,

oder

Verbindungen der Formeln (VII) oder (VIII) mit Stickstoffnukleophilen umgesetzt werden,

gegebenenfalls anschließend mit dem Fachmann bekannten Reagenzien reduziert wird oder eine Übergangsmetall-katalysierte Hydrierung durchgeführt wird, um Verbindungen der Formel (XI) zu erhalten,



(XI)

Schering AG

Por fax

Oficina Internacional de WIPO

34, Chemin des Columbettes

CH-1211 Ginebra

E: Anita.kruger@schering.de

T: +49.30.468-12876

+49.30.466-11 11

F: +49.30.468-12058

Nuestra referencia: Dr. Kruger/gt

Fecha: 17-12-2004

Solicitud de patente internacional N.° PCT/EP04/06765

Solicitante: Schering Aktiengesellschaft

Nuestra referencia: 53064

Comunicación de la transmisión del informe internacional de búsqueda (Reg. 44.1 PCT) y la certificación escrita de la autoridad internacional de búsqueda (Reg. 43 bis.1 PCT) del 9 de noviembre de 2004

Presentación de la modificación y su explicación de acuerdo con el artículo 19

La solicitante desea modificar la versión de la reivindicación 10 y por medio de la presente envía una versión corregida. La solicitante ruega al mismo tiempo un examen provisorio internacional en la Oficina Europea de Patentes.

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Dr. Kruger (en representación)
Kurilla (p.p.)

Anexo

Modificación de acuerdo con el Art. 19 de PCT

La solicitante presenta una reivindicación 10 modificada. Se efectuaron las siguientes modificaciones:

1. Incorporación de los compuestos de las fórmulas II y XII

Las fórmulas faltantes se mencionaron en el punto VII.1 de la certificación escrita como falta, asimismo su base en la descripción p. 10 (fórmula II) y página 14 (fórmula XII).

2. Error de impresión "cuadradito" en lugar de la letra griega "α"

En el punto VII.2 de la certificación escrita se hace referencia a este error de impresión. Éste aparece también en las páginas 10 y 11 de la descripción.

Sin embargo, debido a las fórmulas queda claro al especialista que se tiene que tratar de la letra griega "α". En las páginas 10, 11, 106 y 107 se efectuaron las correcciones correspondientes.

3. Significado de los radicales A, R^1 y R^2, pág. 106, línea 11

En la versión presentada, dice:

"... fórmula (II), en donde A, R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C3-C6, ...".

Según ello, A, R^1 y R^2 tendrían que tener el mismo significado.

Al invocar la divulgación en la página 10, líneas 9 y 10 de la descripción, se puede determinar que A, R^1 y R^2 deben tener los significados definidos para la fórmula (I).

Para R^1 y R^2 también se tomó la definición para compuestos de la fórmula (I) de la reivindicación 1 en la reivindicación 10, pero equivocadamente no para A.

En ningún lugar de la solicitud se divulga para A tal definición que, de haber alguna intención detrás de esta definición, tampoco llevaría a compuestos comprendidos en la reivindicación principal 1 en el sentido de la invención.

Por ello, la solicitante ruega que se reconozca esto como errores evidentes y se permita completar la referencia a la reivindicación 1 para la definición de A.

4. Reacción con el compuesto de silicio

a) Corrección de un error de tipeo

Faltó una "i" en la palabra "compuesto de silicio" en la página 107, línea 11.

b) Catalizador

De acuerdo con la divulgación en la página 11, líneas 4, 5 de la descripción, se efectúa la reacción con el compuesto de silicio en presencia de un catalizador.

El catalizador no se menciona en la reivindicación en la versión actual y se añadió en la página 107, línea 8.

5. Denominación de las variantes de procedimiento

En la descripción se divulgan las variantes de procedimiento con A1, A2 y B. Esta denominación también se debe utilizar de manera análoga en la reivindicación 10. Para ello, se efectuaron las siguientes modificaciones:

Página / línea	antes	después
P. 106, línea 6	A	A1
P. 107, línea 10	B	A2

P. 107, línea 27	-	B

Además, se efectuaron subrayados en la página 106, línea 5 y página 108.

6. Separación de la oxazolidinona

De acuerdo con la divulgación en la descripción en la página 13, líneas 10 y 11, después de la reacción con compuestos de las fórmulas (IX) o (X) "se separa el radical R^9 o se separa una oxazolidinona formada como intermediario". Esto se lleva a cabo "por ejemplo con hidróxidos alcalinos acuosos", para obtener compuestos de la fórmula (I).

Las líneas 20 - 22 de la reivindicación 10, página 108, se reformularon de acuerdo con la divulgación de la descripción, anulando el agregado "con hidróxidos alcalinos acuosos", ya que sólo representa una forma de realización ilustrativa. Después de "se separa [ ]" se añadió en la línea 21 "para obtener compuestos de la fórmula I". De esta manera debe quedar más claro que el siguiente párrafo representa una alternativa.

7. Reacción de los compuestos de las fórmulas VII o (VIII)

Como en el caso del punto 6), la reacción con sales de azida o amoníaco sólo representa posibles formas de

realización de los nucleófilos de nitrógeno, que se mencionan a título ilustrativo en la descripción (p. 13, línea 16).

En concordancia con la divulgación de la descripción, el término "nucleófilos de nitrógeno" debe ser adoptado en la reivindicación en lugar de "sales de azida o amoníaco".

Anexos:

. Páginas para sustitución 10, 11, 106-110

. Páginas para sustitución con modificaciones marcadas

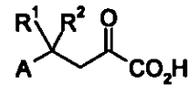
8. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque se trata de los (+)-enantiómeros.

9. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque se trata de los (-)-enantiómeros.

10. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, caracterizado porque

para el caso de que B = CO,

A1 es un α-cetoácido de la fórmula (II),



(II)

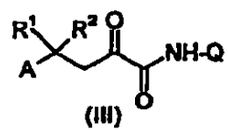
en donde A se define como en la reivindicación 1, R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

se hace reaccionar con una amina de la fórmula

$$Q^1\text{-}NH_2$$

en donde Q^1 es benzotiazol, quinazolina, quinoxalina, cinolina o ftalazina,

en la α-cetoamida (III)



(III)

eventualmente en presencia de reactivos de acoplamiento deshidratantes o después de la activación de la función ácida de la manera conocida por el especialista,

que luego se hace reaccionar

ya sea con compuestos de alquilmetales de la fórmula general (IVa)

$$R^3\text{-}M$$

en donde M es un metal alcalino, MgX o ZnX, X es halógeno y R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total, un grupo eventualmente sustituido seleccionado de alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_3-C_7, arilo, heteroarilo, (alquil C_1-C_8)-cicloalquilo C_3-C_8, (alquil C_1-C_8)-arilo o (alquil C_1-C_8)-heteroarilo,

o bien

con un compuesto de silicio de la fórmula (IV)

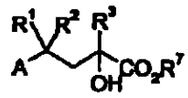
$$(R^6)_3\text{-}Si\text{-}R^3$$

en donde R^6 es un grupo alquilo C_1-C_5 y R^3 tiene los significados indicados con anterioridad,

en presencia de un catalizador,

o

A2 se esterifica un α-cetoácido (II) de acuerdo con el método conocido por el especialista, el α-cetoéster (V) se hace reaccionar luego como se describió en A1 con un compuesto de alquilmetal (IVa) o un compuesto de silicio de la fórmula (IV), eventualmente se separa el éster de acuerdo con el método conocido por el especialista y se obtiene un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

en donde R^7 es alquilo C_1-C_5 o hidrógeno,

y luego se hace reaccionar con una amina de la fórmula

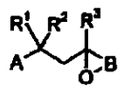
Q^2-NH_2

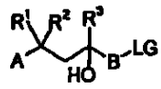
en donde Q^2 es quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo o indolilo, eventualmente después de activar la función ácida y/o eventualmente en presencia de un catalizador

o

B para el caso de que B sea un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VII) o (VIII)


(VII)


(VIII)

en donde A, B, R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados con anterioridad y LG es un grupo lábil cualquiera,

con un compuesto de la fórmula (IX) o (X)

$Q-NH-R^9$ (IX) $Q-N=C=O$ (X)

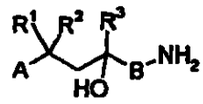
en donde R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1-C_5 o un grupo alcoxi C_1-C_5 o un grupo ariloxicarbonilo y Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazol o indolilo

y se separa una oxazolidinona eventualmente formada como intermediario para obtener compuestos de la fórmula (I),

o

se hacen reaccionar compuestos de las fórmulas (VII) o (VIII) con nucleófilos de nitrógeno,

eventualmente se reducen luego con reactivos conocidos por el especialista o se lleva a cabo una hidrogenación catalizada con metales de transición, para obtener compuestos de la fórmula (XI),



(XI)

que luego se hacen reaccionar eventualmente bajo catálisis básica o catálisis con metales de transición con un derivado halogenado de los heterociclos quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol, de acuerdo con el método conocido por el especialista,

o

se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (XII) preparados de acuerdo con métodos conocidos por el especialista a partir del compuesto (VI) por medio de reducción o alquilación,

en donde R^8 es hidrógeno, metilo o etilo,

en condiciones de aminación reductiva con compuestos de la fórmula

$$Q\text{-}NH_2$$

en donde Q tiene el significado indicado con anterioridad.

11. Preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes o sus mezclas, así como vehículos farmacéuticamente tolerables.

12. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un medicamento.

13. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

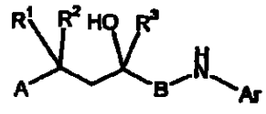
Resumen

La invención se refiere a derivados de pentanol de la fórmula general (I) sustituidos con quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol, a un procedimiento para su preparación y a su uso como antiinflamatorios.

DERIVADOS DE PENTANOL HETEROCÍCLICAMENTE SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO ANTIINFLAMATORIOS

La invención se refiere a derivados de pentanol heterocíclicamente sustituidos, en especial a derivados de pentanol sustituidos con quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol, a procedimientos para su preparación y a su uso como antiinflamatorios.

Del estado de la técnica WO 00/32584, DE 100 38 639 A1 y WO 02/10143 se conocen antiinflamatorios de la fórmula general



(I)

en donde el radical Ar comprende ftalidas, tioftalidas, benzoxazinonas o ftalazinonas. Estos compuestos muestran en el experimento disociaciones de la acción entre acciones antiinflamatorias y acciones metabólicas no deseadas, y son superiores a los glucocorticoides no esteroides descritos hasta la fecha o al menos presentan una acción similar.

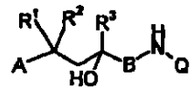
Además, del documento WO 03/059899 se conocen compuestos, en donde Q representa un radical carbocíclico aromático.

La selectividad de los compuestos del estado de la técnica frente a los demás receptores de esteroides aún requie-

re de mejora.

Por este motivo, es objeto de la presente invención poner a disposición compuestos cuya selectividad es mejor respecto de los otros receptores de esteroides.

Este objeto se resuelve por medio de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones de patente. La presente invención se refiere, por ello, a compuestos de la fórmula general I



(I)

en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo

C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total, un grupo eventualmente sustituido seleccionado de alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_3-C_7, arilo, heteroarilo, (alquil C_1-C_8)-cicloalquilo C_3-C_8, (alquil C_1-C_8)-arilo, o (alquil C_1-C_8)-heteroarilo,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazol o indolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, ni-

tro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

Las ftalazinonas se excluyeron en vista del estado de la técnica WO 98/54159 y WO 00/32584. Ellas resultan de la definición en la reivindicación 1 de Q = ftalazina en combinación con el posible sustituyente hidroxi, ya que las hidroxiftalazinas están presentes en un equilibrio tautomérico con las ftalazinonas.

Un aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general I, en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, o benzotiazolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoralquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5 excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados, y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

Un objeto de la invención son compuestos de la fórmula general I, en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoralquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, naftiridinilo o benzotiazolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5,

alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

así como sus racematos o estereoisómeros separados, y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

Un objeto de la invención son compuestos de la fórmula general I, en donde R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total.

Un objeto especial de la invención son compuestos de la fórmula general I, en donde R^3 es un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total. Se prefieren el grupo CF_3 y el grupo C_2F_5.

Los grupos alquilo C_1-C_5 o C_1-C_8 pueden ser de cadena lineal o ramificada y son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, ter.-butilo o n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo o 3-metilbutilo. Se prefiere un grupo metilo o etilo.

Para un grupo alquilo C_1-C_3 parcial o completamente fluorado se tienen en cuenta, por ejemplo, los siguientes grupos de cadena lineal o ramificada parcial o completamente fluorados: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo,

fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo. De estos grupos se prefiere el grupo trifluorometilo o el pentafluoroetilo.

Por un grupo perfluoralquilo C_1-C_5 se debe entender un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada completamente fluorado tales como, por ejemplo, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, C_4F_9, C_5F_{11}.

Los radicales alquilo R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo de 3 a 6 miembros. Para R^1 y R^2 se prefiere el grupo metilo o etilo.

Como radicales alquilo R^4 y R^5 se prefiere alquilo C_1-C_3, en donde el grupo alquilo C_1-C_3 puede ser de cadena lineal o ramificada.

Los grupos alcoxi C_1-C_5 en A y Q pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, ter.-butoxi o n-pentoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 2-metilbutoxi o 3-metilbutoxi. Se prefiere un grupo metoxi o etoxi.

Los grupos alquiltio C_1-C_5 A y Q pueden ser de cadena lineal o ramificada y son metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, iso-butiltio, ter.-butiltio o n-pentiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 2-metilbutiltio o 3-metilbutiltio. Se prefiere un grupo metiltio o etiltio.

La denominación átomo de halógeno o halógeno significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere un átomo

de flúor, cloro o bromo.

El grupo NR^4R^5 puede ser, por ejemplo, NH_2, $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(H)(CO)CH_3$, $N(CH_3)(CO)CH_3$, $N[(CO)CH_3]_2$, $N(H)CO_2CH_3$, $N(CH_3)CO_2CH_3$, $N(CO_2CH_3)_2$.

Como radicales acilo R^4 y R^5 se prefiere (CO)-alquilo C_1-C_3, en donde el radical alquilo C_1-C_3 puede ser de cadena lineal o ramificada.

El grupo alquenilo C_2-C_6 o C_2-C_5 es de cadena lineal o ramificada, se tienen en cuenta por ejemplo vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo.

El grupo alquinilo C_2-C_6 o C_2-C_6 es de cadena lineal o ramificada, se tienen en cuenta por ejemplo C≡C, propinilo, isopropinilo, butinilo, isobutinilo.

Para un grupo cicloalquilo se tienen en cuenta, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

El grupo alquil C_1-C_8-cicloalquilo (C_3-C_8) puede ser, por ejemplo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo. La unión con la cadena se realiza a través del grupo alquilo.

El grupo heterociclilo no es aromático y puede ser, p. ej., pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina.

Para un grupo arilo se tienen en cuenta fenilo y naftilo, y para alquil (C_1-C_8)-arilo, bencilo y homobencilo. Cuando el grupo arilo es A, se prefiere el grupo fenilo.

Heteroarilo comprende, por ejemplo, furanilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo y pirimidilo.

(Alquil C_1-C_8)-heteroarilo comprende todas las combinaciones de la definición antes indicada de alquilo con heterociclos aromáticos monocíclicos, en especial los heterociclos mencionados. La unión con la cadena se realiza a través del grupo alquilo, que a su vez está unido en cualquier posición químicamente posible del heterociclo.

Los sustituyentes de los grupos en R^3 pueden ser alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, NR^4R^5.

Los grupos sustituidos arilo, bencilo o fenetilo llevan en el anillo 1-4 o 1-3 sustituyentes, con preferencia 2 sustituyentes.

Los sustituyentes para A pueden estar seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-Q-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$ (en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes), o NR^4R^5 (en donde R^4 y R^5 son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5). Se prefieren alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo

C_1-C_5, halógeno, hidroxi, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$ y $(CH_2)_{n+2}-$.

Se prefieren muy especialmente alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, $-O-(CH_2)_n-O-$ y $-O-(CH_2)_n-CH_2-$. En especial son objeto de la presente invención los compuestos cuyos sustituyentes de A están seleccionados del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno e hidroxi.

Otro objeto de la invención son compuestos, cuyos sustituyentes de A están seleccionados del grupo $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$ y $-(CH_2)_{n+2}-$, con preferencia $-O-(CH_2)_n-O-$ y $-O-(CH_2)_n-CH_2-$.

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula I, en donde A es un radical fenilo, cuyos sustituyentes están seleccionados del grupo hidroxi, alcoxi C_1-C_5 y halógeno.

La siguiente definición y modelo de sustitución en el anillo A son un objeto particular de la invención: derivados de fenilo 2,5-disustituidos y derivados de fenilo 2,4-disustituidos.

Para el radical B se prefieren el grupo metileno no sustituido y el grupo carbonilo.

Un objeto especial de la invención son compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B es

un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo.

Un objeto de la invención son compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es un grupo benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo o indolilo unido a través de cualquier posición.

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula I, en donde Q es un grupo benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo o 1,7- o 1,8-naftiridinilo unido a través de cualquier posición.

Radicales Q preferidos son quinazolina, benzotiazol, naftiridilo, indazol, indolona, bencimidazol e isoindolona. Se prefieren en especial quinazolina, indazol y bencimidazol.

El radical Q puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono del anillo con el grupo (NH) de la cadena. Se prefieren para el anillo quinazolina, el anillo quinoxalina, el anillo cinolina y el anillo ftalazina, la posición 5 y 8, para el anillo naftiridina, la posición 3 y 5, y para el anillo dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol, indazol, indol y benzotiazol, la posición 7 y 4.

La expresión de que Q "puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través de cual-

quier posición" significa en el sentido de la invención toda unión químicamente posible entre uno de los átomos de carbono del heterociclo Q y el grupo NH del compuesto de la fórmula I.

Q puede estar sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoralquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5.

Se prefieren el grupo alquilo C_1-C_3, el grupo alcoxi C_1-C_5, el grupo hidroxi, el grupo perfluoralquilo C_1-C_5 y átomos de halógeno. Se prefieren en especial el grupo alquilo C_1-C_5, el grupo hidroxi y los átomos de halógeno.

Otro objeto de la presente invención resulta de los significados A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, B y Q divulgados en los Ejemplos y todas sus posibles combinaciones.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención pueden existir por la presencia de centros de asimetría como diferentes estereoisómeros. Tanto los racematos como también los estereoisómeros separados pertenecen al objeto de la presente invención.

Un objeto especial de la presente invención en lo que respecta a su potencia de acción son los estereoisómeros separados, es decir, (+)-enantiómeros y (-)-enantiómeros.

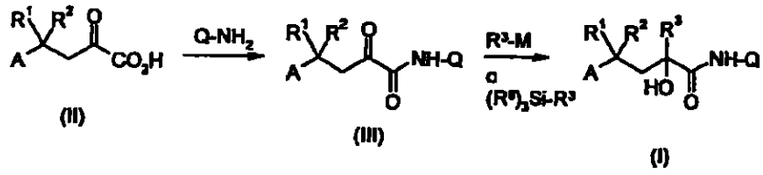
En el caso de que los compuestos de la fórmula general

I estén presentes como sales, esto puede ser por ejemplo en forma del clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, pivalato, maleato, fumarato, tartrato, benzoato, mesilato, citrato o succinato, que se pueden obtener por medio de métodos conocidos por el especialista.

Los procedimientos para la preparación de los compuestos de los documentos WO 98/54159, WO 00/32584 y WO 02/10143 también se pueden usar para la preparación de los compuestos según la invención. Para la unión de los grupos benzotiazol, quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, 1,7- y 1,8-naftiridina, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol característicos de los compuestos según la invención se pueden llevar a cabo las siguientes etapas de procedimiento:

A1)

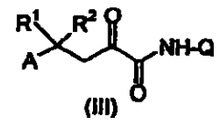
para B = CO



(II) (III) (I)

Un α-cetoácido de la fórmula general (II), en donde A, R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula (I), se convierte con un derivado de aminobenzotiazol, aminoquinazolina, aminoquinoxalina, aminocinolina o aminoftalazina ($Q-NH_2$) en la α-cetoamida (III), en donde A, R^1 y R^2

tienen el significado indicado con anterioridad, de una manera conocida por el especialista. A modo de ejemplo, usando reactivos de acoplamiento deshidratantes, tal como se conocen de la química de los péptidos, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidas, o por conversión previa del ácido en un cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de tionilo o $POCl_3$ y posterior reacción con $Q-NH_2$, se obtiene la α-cetoamida (III).



(III)

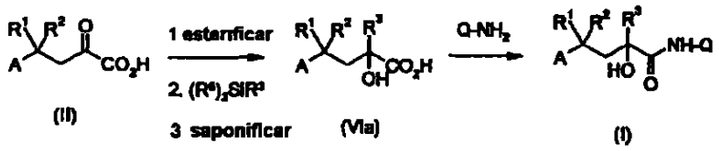
El compuesto (III) se hace reaccionar ya sea con un compuesto metálico de alquilo R^3-M, en donde R^3 tiene los significados indicados con anterioridad y M es un metal alcalino (litio, sodio o potasio) o MgX o ZnX con X = halógeno (cloro, bromo, yodo), o por reacción con el compuesto (IV),

$$(R^6)_3Si-R^3$$

en donde R^3 tiene el significado antes indicado y R^6 es un grupo alquilo C_1-C_5 y los tres grupos R^6 no deben ser iguales, en presencia de un catalizador, p.ej. sales de fluoruro o bases, como por ejemplo carbonatos alcalinos (J. Am. Chem. Soc. 1989. 111, 393), en el compuesto del título (I).

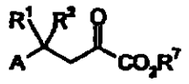
A2)

para B = CO



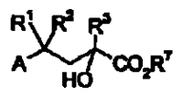
(II) (VIa) (I)

De modo alternativo, también se pueden esterificar α-cetoácidos (II) en compuestos (V),



(V)

en donde A, R^1 y R^2 están definidos como se describió con anterioridad y R^7 es alquilo C_1-C_4, de acuerdo con métodos usuales, por ejemplo con cloruro de tionilo en metanol o etanol o con yoduro de metilo y carbonato alcalino, y por analogía a la secuencia de reacción A1) de (III) en (I) se hace reaccionar con compuestos de metal alcalino de la fórmula R^3-M, en donde R^3 tiene los significados indicados con anterioridad y M es un metal alcalino (litio, sodio o potasio) o MgX o ZnX con X = halógeno (cloro, bromo, yodo), o con $(R^6)_3Si$-R^3 en el compuesto (VI).



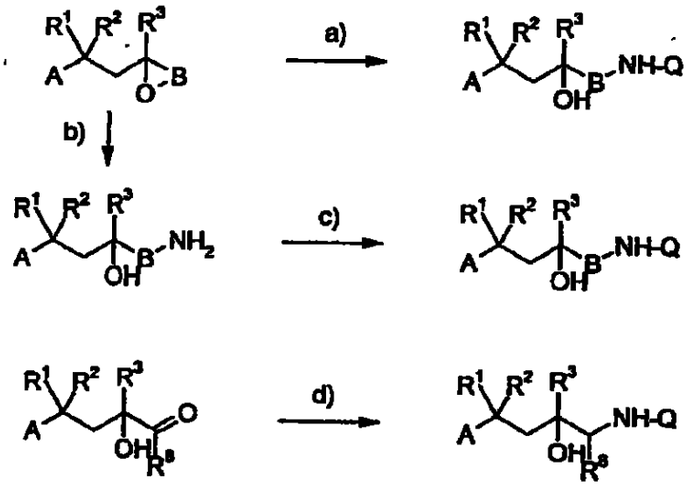
(VI)

El éster (VI) se saponifica en condiciones estándar, pj solución acuosa de hidróxido alcalino, en el ácido (VIa; R^7 = H). El ácido (VIa) se hace reaccionar para el acoplamiento con una aminoquinazolina, aminoquinoxalina, aminocinolina,

aminoindazol, aminoftalazina, aminonaftiridina, aminobenzotiazol, aminodihidroindolona, amoinodihidroisoindolona, aminobencimidazol o aminoindol utilizando un reactivo habitual de activación, por ejemplo cloruro de tionilo, eventualmente en presencia de un catalizador como dimetilaminopiridina, en el compuesto del título (I).

B)

para B = un grupo metileno eventualmente sustituido con metilo o etilo



a)

Un compuesto de la fórmula general (VII) o (VIII),



(VII) (VIII)

en donde A, B y R^1, R^2 y R^3 tienen el significado indicado con anterioridad y LG es un grupo lábil cualquiera como

halogenuro o sulfonato, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (IX) o (X)

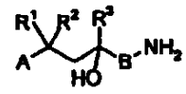
$$Q\text{-}NH\text{-}R^9 \qquad Q\text{-}N{=}C{=}O$$

(IX) (X)

en donde R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1-C_5 o un grupo alcoxi o ariloxicarbonilo y Q tiene el significado indicado con anterioridad, en donde el radical R^9 se separa o una oxazolidinona formada de modo intermediario (compárese por ejemplo S. J. Brickner, D. K. Hutchinson, M. R. Barbachyn, P. R. Manninen, D. A. Ulanowicz, S. A. Garmon, K. C. Grega, S. K. Hendges, D. S. Toops, C. W. Ford, G. E. Zurenko J. Med. Chem. 1996, 39, 673) p.ej. con hidróxidos alcalinos acuosos se separa para obtener el compuesto del título (I).

b)

Otra vía consiste en hacer reaccionar compuestos de la fórmula (VII) o (VIII) con nucleófilos de nitrógeno, por ejemplo sales de azida o amoníaco, en donde en el primer caso se añade una reducción en la forma conocida por el especialista, por ejemplo con reactivos complejos de hidruros, como hidruro de litio y aluminio; o por una hidrogenólisis catalizada con metales de transición para obtener compuestos de la fórmula (XI).



(XI)

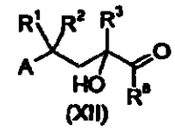
Los radicales R^1-R^3, A y B tienen el mismo significado que el indicado con anterioridad.

c)

El compuesto (XI) se pueden convertir bajo catálisis básica, por ejemplo en presencia de bases aminadas terciarias o carbonatos o hidróxidos alcalinos o bajo catálisis con metales de transición, por ejemplo catálisis con paladio (J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805; J. F. Hartwig Acc. Chem. Res. 1998, 31, 852), con una quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol halogenados en el compuesto del título (I).

d)

Por último, el compuesto del título (I) también se sintetiza por aminación reductiva de un compuesto de la fórmula (XII), que se puede obtener de acuerdo con métodos conocidos por el especialista a partir del compuesto (VI) por medio de reducción o alquilación, con $Q\text{-}NH_2$, en donde se tienen en cuenta, por ejemplo, cianoborhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de sodio o hidrógeno bajo catálisis de paladio como agente de reducción.



(XII)

R^8 significa hidrógeno, metilo o etilo de acuerdo con los sustituyentes definidos para el grupo metileno en B.

En el caso de que los compuestos de la fórmula general I existan como sales, esto puede ser pj en forma de clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, pivalato, maleato, fumarato, tartrato, benzoato, mesilato, citrato o succinato.

Cuando los compuestos según la invención pueden existir como mezclas racémicas, pueden separarse de acuerdo con métodos de separación de racematos, corrientes para el especialista en el arte, en las formas puras, ópticamente activas. A modo de ejemplo, se pueden separar las mezclas racémicas por cromatografía en un material de soporte en sí ópticamente activo (CHIRALPAK AD®) en los isómeros puros. También es posible esterificar el grupo hidroxi libre en un compuesto racémico de la fórmula general I con un ácido ópticamente activo. Los ésteres diastereoisoméricos obtenidos pueden separarse por cristalización por fraccionamiento o por cromatografía. Los ésteres separados se saponifican luego en los isómeros ópticamente puros. Como ácidos ópticamente activos se pueden usar, por ejemplo, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido tartárico.

La unión de las sustancias con el receptor de los glucocorticoides (GR) y otros receptores de hormonas esteroides (receptor de corticoides minerales (MR), receptor de progesterona (PR) y receptor de andrógenos (AR)) se verifica con

ayuda de receptores producidos de manera recombinante. Se emplean preparaciones de citosol de células Sf9, que se habían infectado con baculovirus recombinantes que codifican el GR, para los ensayos de unión. En comparación con la sustancia de referencia [^{3}H]-dexametasona, las sustancias muestran una gran afinidad por el GR.

Más allá de ello, los compuestos de la fórmula (I) sustituidos con quinazolinas, quinoxalinas, cinolinas, indazoles, ftalazinas, naftiridinas, benzotiazoles, dihidroindolonas, dihidroisoindolonas, bencimidazoles e indoles muestran una gran selectividad por el receptor de los glucocorticoides. De esta manera, el Ejemplo 2 muestra, a título ilustrativo, el siguiente perfil: IC_{50}(GR) = 1,8 nM; IC_{50}(MR), IC_{50}(PR), IC_{50}(AR) > 1 µM, y el compuesto del Ejemplo 52: IC_{50}(GR) = 10 nM; IC_{50}(MR), IC_{50}(PR), IC_{50}(AR) > 1 µM.

Mecanismo molecular esencial para la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides es la inhibición de la transcripción de citoquinas, moléculas de adhesión, enzimas y otros factores proinflamatorios, mediada por GR. Esta inhibición es ocasionada por una interacción del GR con otros factores de transcripción, p.ej., AP-1 y NF-kappa-B (para síntesis, ver Cato ACB y Wade E, BioEssays 18, 371-378 1996).

Los compuestos la fórmula general I según la invención inhiben la secreción de la citoquina IL-8 provocada por li-

popolısácaridos (LPS) en la línea celular monolítica humana THP-1. La concentración de las citoquinas se determinó en el sobrenadante por medio de kıts de ELISA que se obtienen en los comercios.

La acción antıınflamatorıa de los compuestos la fórmula general I se ensayó en el experımento con animales por prueba de la inflamación ınducida por aceıte crotónico en rata y ratón (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108). Para ello, se aplicó a los animales aceite protónico en solución etanólica por vía tópica en las orejas. Las sustancias de ensayo se aplıcaron al mismo tiempo o dos horas antes del aceite protónico por vía tópica o sıstémıca. Al cabo de 16-24 horas se midió el peso de las orejas como magnitud para el edema inflamado, la actıvıdad de la peroxidasa como magnitud para las migraciones de granulocitos y la actividad de la elastasa como magnitud para la migración de granulocitos neutrófilos. Los compuestos la fórmula general I inhiben en este ensayo tanto los tres parámetros de inflamación mencionados con anterioridad, tanto luego de una aplicación tópica como sistémica.

Uno de los efectos no deseados más frecuentes de una terapia con glucocortıcoıdes es la llamada "diabetes por esteroides" [comp. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologıe und Therapierichtlinien, Wıssenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. La cau-

sa de ello es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por inducción de las enzimas responsables de ello y por aminoácidos libres que se generan a partir de la degradación de proteínas (acción catabólica de los glucocorticoides). Una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado es la tirosinaminotranferasa (TAT). La actividad de esta enzima puede ser determinada fotométricamente a partir de homogenados de hígado y representan una buena medida para los efectos metabólicos no deseados de los glucocorticoides. Para medir la inducción por TAT, los animales se sacrifican a las 8 horas de administrar las sustancias de ensayo, se extraen los hígados y se mide la actividad de TAT en el homogenado. Los compuestos la fórmula general I no inducen en este ensayo la tirosinaminotransferasa en dosis en las que tienen acción antiinflamatoria, o sólo lo hacen en pequeña escala.

Debido a su acción antiinflamatoria y adicionalmente antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa, los compuestos de la fórmula general I según la invención también se pueden usar como medicamentos para el tratamiento o la prevención de los siguientes estados patológicos en mamíferos y seres humanos: en este caso, el término "ENFERMEDAD" figura para las siguientes indicaciones:

(i) enfermedades pulmonares que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier génesis, sobre todo asma bronquial
- bronquitis de diversa génesis
- todas las formas de las enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo alveolitis alérgica,
- todas las formas del edema de pulmón, sobre todo edema de pulmón,
- sarcoidosis y granulomatosis, en especial Morbus Boeck

(ii) enfermedades reumáticas / enfermedades autoinmunes / enfermedades articulares que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- todas las formas de enfermedades reumáticas, en especial artritis reumatoidea, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática
- artritis reactiva
- enfermedades inflamatorias de las partes blandas de otra génesis
- síntomas de artritis en caso de enfermedades articulares degenerativas (artrosis)
- artritis traumáticas
- colagenosis de cualquier génesis, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, síndrome de Still, síndrome de Felty

(iii) alergias que están acompañadas de procesos inflamato-

rios y / o proliferativos:

- todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, edema de Quineke, fiebre del heno, picadura de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados de la sangre, medios de contraste, etc., shock anafiláctico, urticaria, dermatitis de contacto

(iv) inflamaciones vasculares (vasculitis)

- panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso

(v) enfermedades dermatológicas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- dermatitis atópica (sobre todo en niños)
- psoriasis
- pitiriasis rubra pilaris
- enfermedades eritematosas, desencadenadas por diversas noxas, p.ej., rayos, productos químicos, quemaduras, etc.
- dermatosis bullosas
- enfermedades de formas liquenoides,
- pruritus (por ejemplo, génesis alérgica)
- eczema seborreico
- rosácea
- pénfigo vulgar
- eritema exudativo multiforme
- balanitis
- vulvitis
- caída del cabello como alopecia areata

- linfomas cutáneos de células T

(vi) enfermedades renales que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- síndrome nefrótico
- todas las nefritis

(vii) enfermedades hepáticas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- desintegración aguda de células hepáticas
- hepatitis aguda de diversa génesis, por ejemplo, viral, tóxica, inducida por medicamentos
- hepatitis agresiva crónica y / o intermitente crónica

(viii) enfermedades gastrointestinales, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- enteritis regional (Morbus Crohn)
- colitis ulcerosa
- gastritis
- esofaguitis por reflujo
- gastroenteritis de otra génesis, p.ej., esprue endémico

(ix) enfermedades proctológicas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- eczema anal
- fisuras
- hemorroides
- proctitis idiopática

(x) enfermedades oculares que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- queratitis alérgica, uveítis, iritis,
- conjuntivitis
- blefaritis
- neuritis del nervio óptico
- corioditis
- oftalmia simpática

(xi) enfermedades del área otorrinolaringológica, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- rinitis alérgica, fiebre del heno
- otitis externa, por ejemplo, originada por eczema de contacto, infección, etc.
- otitis media

(xii) enfermedades neurológicas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- edema cerebral, sobre todo edema cerebral originado por un tumor
- esclerosis múltiple
- encefalomielitis aguda
- meningitis
- diversas formas de ataques apopléjicos, por ejemplo, espasmos infantiles

(xiii) enfermedades de la sangre, que están acompañadas de

procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- anemia hemolítica adquirida
- trombocitopenia idiopática

(xiv) enfermedades tumorales que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- leucemia linfática aguda
- linfomas malignos
- linfogranulomatosis
- linfosarcomas
- metástasis expandidas, sobre todo en caso de carcinoma de mama, de bronquios y de próstata

(xv) enfermedades endocrinas, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- orbitopatía endocrina
- crisis tireotóxica
- tiroiditis de Quervain
- tiroiditis de Hashimoto
- enfermedad de Basedow

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

(xvii) estados graves de shock, por ejemplo, shock anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

(xviii) terapia sustitutiva en caso de:

- insuficiencia de la glándula suprarrenal primaria congénita, por ejemplo, síndrome adrenogenital congénito

- insuficiencia de la glándula suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo, enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, posinfecciosa, tumores, metástasis, etc.
- insuficiencia de la glándula suprarrenal secundaria congénita, por ejemplo, hipopitutitarismo congénito
- insuficiencia de la glándula suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo, posinfecciosa, tumores, etc.

(xix) emesis, que está acompañada de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:
- por ejemplo, en combinación con un antagonista 5-HT3 en caso de vómitos originados por citostáticos

(xx) dolores con génesis inflamatoria, por ejemplo, lumbago

Más allá de ello, los compuestos de las fórmulas generales (I) según la invención pueden utilizarse para la terapia y la prevención de otros estados patológicos no enumerados más arriba, para los cuales se usan en la actualidad glucocorticoides sintéticos (ver para ello Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Todas las indicaciones (i) a (xx) antes mencionadas se describen exhaustivamente en Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

Para los efectos terapéuticos en el caso de los estados patológicos antes mencionados, la dosis es diferente y depende, por ejemplo, de la eficacia del compuesto de la fórmula general (I), el huésped, el tipo de administración y el tipo y la gravedad de los estados por tratar, así como el uso como agente profiláctico o terapéutico.

La invención también proporciona

(i) el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) según la invención o su mezcla para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una ENFERMEDAD;

(ii) un procedimiento para el tratamiento de una ENFERMEDAD, que comprende una administración de una cantidad de compuesto según la invención, en donde la cantidad reprime la enfermedad y en donde la cantidad de compuesto se administra a un paciente que requiere de tal medicamento;

(iii) una composición farmacéutica para el tratamiento de una ENFERMEDAD, cuyo tratamiento comprende uno de los compuestos según la invención o su mezcla y al menos un excipiente y/o coadyuvante farmacéutico.

En general, en animales han de esperarse resultados satisfactorios, cuando las dosis diarias comprenden un rango de 1 µg a 100.000 µg del compuesto según la invención por kg de peso corporal. En caso de mamíferos superiores, por ejemplo el ser humano, una dosis diaria recomendada está com-

prendida en el rango de 1 µg a 100.000 µg por kg de peso corporal. Se prefiere una dosis de 10 a 30.000 µg por kg de peso corporal, con mayor preferencia una dosis de 10 a 10.000 µg por kg de peso corporal. Por ejemplo, se administra esta dosis convenientemente varias veces por día. Para el tratamiento de un shock agudo (por ejemplo, shock anafiláctico), se pueden administrar dosis individuales que estén claramente por sobre las dosis antes mencionadas.

La formulación de los preparados farmacéuticos a base de los nuevos compuestos se produce de una manera conocida en sí, elaborando el principio activo con las sustancias de soporte, rellenos, agentes que influyen sobre la descomposición, aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes, diluyentes, correctores del sabor, colorantes, etc. usuales en galénica, y se convierte en la forma de aplicación deseada. En este caso, se hace referencia a Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Para la aplicación oral se tienen en cuenta sobre todo comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

Para la aplicación parenteral son posibles las preparaciones para inyección e infusión.

Para la inyección intraarticular se pueden utilizar suspensiones de cristales preparadas de manera correspon-

diente.

Para la inyección intramuscular se pueden usar soluciones o suspensiones acuosas y oleosas para inyección y las correspondientes preparaciones con efecto retardado.

Para la aplicación rectal se pueden usar los nuevos compuestos en forma de supositorios, cápsulas, soluciones (por ejemplo, en forma de clismos) y unguentos, tanto para la terapia sistémica como también local.

Para la aplicación pulmonar de los nuevos compuestos, éstos se pueden usar en forma de aerosoles y productos de inhalación.

Para la aplicación local en ojos, conducto auditivo externo, oído medio, cavidad nasal y senos nasales accesorios, se pueden usar los nuevos compuestos como gotas, unguentos y tinturas en preparaciones farmacéuticas correspondientes.

Para la aplicación tópica, son posibles formulaciones en geles, unguentos, unguentos grasos, cremas, pastas, polvos, leche y tinturas. La dosis de los compuestos de la fórmula general (I) deberá ser en estas preparaciones del 0,01% - 20%, a fin de lograr un suficiente efecto farmacológico.

La invención comprende, asimismo, los compuestos de la fórmula general I según la invención como principio activo terapéutico.

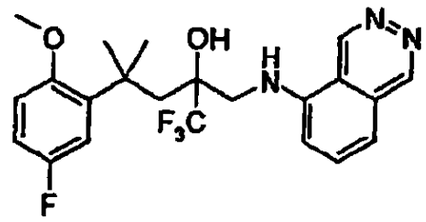
Además, a la invención pertenecen los compuestos de la fórmula general I según la invención como principio activo

terapéutico junto con excipientes y coadyuvantes farmacéuticamente tolerables y aceptables. Asimismo, la invención comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los compuestos farmacéuticamente activos según la invención o su mezcla o su sal farmacéuticamente tolerable y una sal farmacéuticamente tolerable o excipientes y coadyuvantes farmacéuticamente tolerables.

Los siguientes ejemplos sirven para una mayor explicación de la invención, sin pretender limitarla a ellos. Las síntesis de precursores importantes que no se divulgan en el marco de la parte experimental, ya son estado de la técnica y pueden extraerse, por ejemplo, de los documentos WO 98/54159, (WO 00/32584) o WO 02/10143. I

Parte experimental

Ejemplo 1



4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(ftalazin-5-ilamino)-2-trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

Se enfrían 0,81 ml (8,67 mmol) de cloruro de oxalilo en 15 ml de diclorometano hasta -60 °C y se mezcla con 1,6 ml

(22,6 mmol) de dimetilsulfóxido en 10 ml de diclorometano. Al cabo de Nach 15 mın se añaden 1,0 g (3,22 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol (WO 00/32584) en 10 ml de diclorometano y la mezcla se agıta durante una hora a -60 °C. Se añaden 4,1 ml (29 mmol) de trietilamina y se deja calentar la mezcla durante 30 mın hasta temperatura ambiente. Se vierte en 50 ml de agua y se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de NaCI, se secan (Na_2SO4) y se concentran al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-30 %) se obtienen 600 mg del producto.

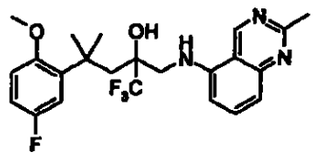
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ = 1,38 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 9,05 (s, 1H).

En 70 mg (0,48 mmol) de 5-aminoftalazına (I. A. Shaikh, F. Johnson, A. P. Grollman J. Med. Chem, 1986, 26, 1329-1340) en 2 ml de ácido acético se vıerten 200 mg (0,65 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometıl-pentanal en 5 ml de tolueno. La solución de reacción se calienta durante 6 horas a reflujo con separación de agua y se calıenta a reflujo durante otras 4 horas sobre tamiz molar (4 A). El solvente se elimına al vacío y se elıminan restos de ácido acético por codestilación azeotrópica con tolueno. Después de cromatografiar en gel de sí-

lice con hexano-acetato de etilo (0-70%) se obtienen 40 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(ftalazin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. En 10 mg de imina en 10 ml de acetato de etilo y 1 ml de trietilamina se vierten 20 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 4 mg del producto deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,44 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,42 (d, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

Ejemplo 2



4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

5-Amino-2-metiquinazolina

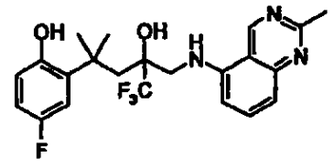
Se calientan a reflujo 12,7 g (mmol) de 2-metil-5-nitro-3H-quinazolin-4-ona (M. T. Bogert, V. J. Chambers J. Org. Chem. 1905, 649-658) y 37,5 g de pentacloruro de fósforo en 75 ml de cloruro de fosforilo durante 20 horas. Des-

pués de enfriar, se vierte en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se elimina el solvente. Se obtienen 14 g de 4-cloro-2-metil-5-nitroquinazolina, de los cuales se disuelven 4,5 g (20,2 mmol) en 225 ml de acetato de etilo y 22,5 ml de trietilamina. Se agregan 2 g de paladio sobre carbón y se agita con enfriamiento con hielo durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración sobre celite, y se lava con 200 ml de etanol y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice con acetato de etilo-etanol (0-10%), se obtienen 530 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,87 (s, 3H), 4,52 (br., 2H), 6,77 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 9,40 (s, 1H).

Se concentran 180 mg (0,48 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 50 mg de 5-amino-2-metiquinazolina en 20 ml de dicloroetano y 2 ml de ácido acético con una eliminación lenta continua del solvente durante 5 horas hasta 5 ml. El solvente restante se elimina al vacío y se eliminan restos de ácido acético por codestilación azeotrópica con tolueno. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 58 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. En la imina en 10 ml de acetato de etilo y 1 ml de trie-

tilamina se vierten 20 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y se evapora. Se extrae en 5 ml de cloroformo y se agregan 200 mg de dióxido de manganeso activado y se agita durante 30 min. Se filtra sobre celite y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %), se obtienen 22 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,47 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,16 (dd; 1H), 3,33 (dd, 1H); 3,85 (s, 3H), 4,70 (br., 1H), 6,05 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,88 (ddd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 3

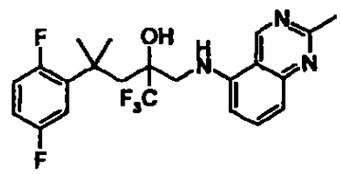


4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamina)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Se mezclan 103 mg (0,23 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en 10 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C con 5 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Al cabo de 10 h se agregan otros 5 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2 y la preparación se vierte a temperatura ambiente al

cabo de 72 h en $NaHCO_3$ saturado, se agita durante 20 minutos y se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan (Na_2SO4) y se concentran al vacío. La cromatografía con hexano-2-propanol (0-20 %) en gel de sílice proporciona 80 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,51 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,37 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 5,05 (br., 1H), 6,20 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,69 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,68 (d, 1H).

Ejemplo 4



4-(2,5-Difluorofenil)-4-metil-1-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(2,5-Difluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

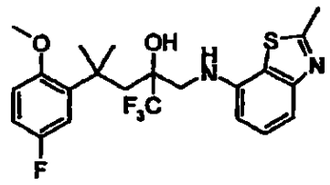
Se disuelven 5,4 g (15,5 mmol) de éster etílico del ácido 4-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilvaleriánico (WO 02/10143) a 0 °C en éter dietílico y se mezcla en un lapso de 20 min con 1,76 g (46,5 mmol) de hidruro de litio y aluminio. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 h, se añade cuidadosamente tanta solución de $NaHCO_3$ saturado hasta que ya no se observe más

producción de gas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se agita otros 15 min y luego se filtra el precipitado formado. Se concentra y se cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50 %). Se obtienen 2,45 g de 2,5-difluorofenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol en forma de aceite ligeramente amarillento que cristaliza. Se disponen 800 mg (2,8 mmol) de 4-(2,5-difluorofenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol en 20 ml de diclorometano y a 0 °C se agregan 9,5 ml de DMSO y 1,95 ml de trietilamina. La solución se mezcla lentamente con 1,34 g (8,4 mmol) de complejo de SO_3-piridina y se agita durante 2 h a 0 °C. La mezcla se distribuye entre solución saturada de cloruro de amonio y MTBE, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se seca con NaSO4. Se concentra y se cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30%). Se obtienen 710 mg del producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,41 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,39 (d, 2H), 3,02 (d, 1H), 3,61 (s, 1H), 6,84-7,18 (m, 3H), 9,23 (s, 1H).

Se hacen reaccionar primero 240 mg (0,84 mmol) de 4-(2,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanal y 200 mg (1,26 mmol) de 5-amino-2-metil-quinazolina de modo análogo al Ejemplo 2. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo

(0-70 %) se obtienen 80 mg 4-(2,5-difluorofenil)-4-metil-1--(2-metilquinazolin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol, que se reextraen en acetato de etilo / etanol 1:1 y se hidrogenan con 10 mg de catalizador de paladio (10% sobre carbón activado) bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). A las 5 horas a temperatura ambiente se filtra el catalizador por succión y se concentra el filtrado. Se vuelve a extraer el residuo en cloroformo y se hace reaccionar análogamente al Ejemplo 2 con pirolusita. Después de purificar por cromatografía se obtienen 15 mg del producto deseado en forma de película marrón rojiza. MS (ESI): 440 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,19-3,35 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 4,69-4,73 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 9,14 (d, 1H).

Ejemplo 5

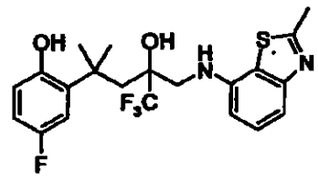


4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metilbenzotriazol-7-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Se calientan 200 mg (0,65 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 126 mg (0,77 mmol) de 7-amino-2-metilbenzotiazol (Libeer et

al. Bull. Soc. Chim. Belg.; 1971; 80; 43-47) en 8 ml de ácido acético durante 5 h a 125 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se mezcla con 214 mg (1,01 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y se deja bajo agitación durante 16 h. Tras adicionar otros 100 mg (0,47 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y agitar durante 2 horas, se añade tolueno y se concentra al vacío. El residuo se toma en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con hidrógeno-carbonato de sodio saturado y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-50 %) se obtienen 221 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,96 (ddd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,42 (d, 1H).

Ejemplo 6

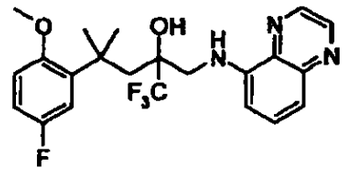


4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metilbenzotiazol-7-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3, se hacen reaccionar 150 mg (0,13 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)4-metil-1-(2-

metilbenzotiazol-7-ılamıno)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en 15 ml de CH_2Cl_2 con 6,8 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 102 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,50 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,11 (br., 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,82 (ddd,1H), 7,12 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,40 (d, 1H).

Ejemplo 7

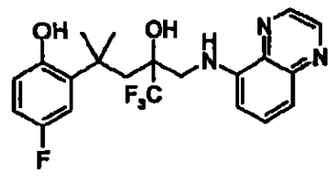


1-(Quinoxalin-5-ilamino)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

A 80 mg (0,55 mmol) de 5-aminoquinoxalina (J. Salon, V. Milata, N. Pronayova, J. Lesko Monatsh. Chem. 2000, 131, 293-299) en 2 ml de ácido acético se añaden 140 mg (0,46 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxı-fenil)-2-hidroxi-4-metıl-2-trifluorometilpentanal, disueltos en 5 ml de dicloroetano. La solución de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas sobre un tamiz molecular (4 A). La mezcla se divide en agua y diclorometano y se extrae (CH_2Cl_2). Las fases orgánicas combinadas se lavan (solución saturada de NaCl), se se-

can (Na_2SO4) y se concentran. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0-50%) se obtienen 82 mg de 1-(quinoxalin-5-ilimino)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol, que se extraen en 3 ml de metanol y se mezclan con 100 µl de ácido acético y 10 mg (0,26 mmol) de $NaBH_4$. La mezcla de reacción se agita durante 2 días a temperatura ambiente, en este caso se añaden dos veces otros 10 mg de $NaBH_4$. La mezcla se divide en agua y diclorometano y se extrae (CH_2Cl_2). Las fases orgánicas combinadas se lavan (solución saturada de NaCl), se secan (Na_2SO4) y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (10-50%). Se obtienen 40 mg del producto deseado, que se puede recristalizar en hexano/éter dietílico. MS (ESI): 438 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,99 (s, 1H), 3,22-3,49 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,07 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,91-6,99 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,80 (d, 1H).

Ejemplo 8

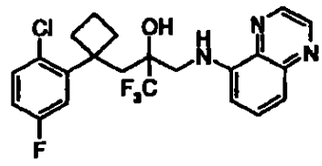


1-(Quinoxalin-5-ilamino)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-

metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hacen reaccionar 30 mg (68 µmol) de 1-(quinoxalin-5-ilamino)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol, disueltos en 3 ml de diclorometano con 3 ml de solución tribromuro de boro (1 M en CH_2Cl_2) y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se divide en acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan (solución saturada de NaCl), se secan (Na_2SO4) y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20%). Se obtienen 15 mg del producto deseado. MS (ESI): 424 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,28 (d, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,97 (br, 1H), 3,30-3,56 (m, 4H), 6,18 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,76-6,83 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

Ejemplo 9



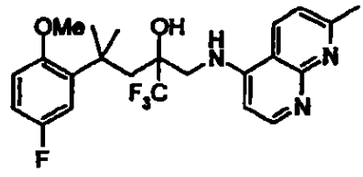
□-[(Quinoxalin-5-ilamino)metil]-1-(2-cloro-5-fluorofenil)-□-(trifluorometil)-ciclobutanetanol

1-(2-Cloro-5-fluorofenil)-□-hidroxi-□-(trifluorometil)-ciclobutanpropanal

Se hacen reaccionar 3,1 g (8,7 mmol) de éster etílico del ácido 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-□-hidroxi-□-(trifluorometil)ciclobutanpropiónico (WO 02/10143) de modo análogo al Ejemplo 4 con 990 mg (26,1 mmol) de hidruro de litio y aluminio. Se obtienen 1,80 g de 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-□-(hidroxi)-□-(trifluorometil)ciclobutanopropanol en forma de aceite ligeramente amarillenta. En 20 ml de diclorometano se disponen 493 µl (2,56 mmol) de cloruro de oxalilo. A -75 °C se agregan por goteo 802 µl (11,3 mmol) de DMSO y después de agitar durante 15 min se añade gota a gota una solución de 800 mg (2,56 mmol) del 1-[(cloro-5-fluorofenil)-□-(hidroxi)-□-(trifluorometil)ciclobutanpropanol en 10 ml de diclorometano. Después de otros 15 min se añaden gota a gota 2,20 ml (15,8 mmol) de trietilamina y se agita durante otros 30 min a -60 °C y 30 min a 0 °C. La reacción se termina con la adición de agua, las fases se separan y se extraen con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se secan con NaSO4. Se concentra y se cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30%). Se obtienen 810 mg del producto deseado. MS (CI): 342 ($M+NH_4$); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,74-1,92 (m, 1H), 2,00-2,70 (m, 5H), 2,86 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,52 (s, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 8,94 (s, 1H). A 325 mg (0,96 mmol) de 5-aminoquinoxalina (J. Salon, V. Milata, N. Pronayova, J. Lesko Monatsh. Chem. 2000, 131, 293-299) en

3 ml de ácido acético se añaden 200 mg (0,64 mmol) de 1-[2-cloro-5-fluorofenil)-□-hidroxi-□(trifluorometil)ciclobutan-propanal en 2 ml de tolueno y se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La solución se distribuye entre tolueno y agua, la fase acuosa se extrae con tolueno, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan (Na_2SO4) y se elimina el solvente. El □-[(quinoxalin-5-ilimino)metil]-1-(2-cloro-5-fluorofenil)-□-(trifluorometil)ciclobutanetanol se extrae en metanol/ácido acético 1:1 y se mezcla con 100 mg (2,66 mmol) de $NaBH_4$. Después de agitar durante 6 horas a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción por adición de solución saturada de NH_4CI y la mezcla se diluye con diclorometano. Después de la extracción con diclorometano, se lavan las fases orgánicas combinadas (solución saturada de NaCI), se secan (Na_2SO4) y se elimina el solvente. Se obtienen 280 mg de producto en forma de resina de color rojo oscuro que se puede cristalizar en hexano/éter dietílico. MS (ESI): 454 (M+H).

Ejemplo 10



4-{5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-{2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

1-Amino-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)propan-2-ol

Se calienta a reflujo 1,0 g (3,4 mmol) de 2-[2-(5-fluoro-2-metoxifenil-2-metilpropil]-2-(trifluorometil)oxirano (WO 00/32584) en 68 ml de THF con 1,1 g de azida sódica y 180 mg de cloruro de amonio en 14 ml de agua y 26 ml de etanol durante 6 h. La preparación se concentra, se diluye con éter, se lava con agua, se seca (Na_2SO4) y se concentra. La cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-15 %) proporciona 950 mg de 1-azido-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)propan-2-ol. Se diluyen en 29 ml de THF y se mezclan a 0 °C en porciones con 270 mg de hidruro de litio y aluminio. Después de 1 h, la preparación se trata con acetato de etilo y agua y se filtra sobre celite. La fase de acetato de etilo se seca (Na_2SO4) y se concentra al vacío. Se obtienen 920 mg de amina. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,4 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 2,15 (d, 1H), 2,45 (d, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,80 (m), 3,8 (s, 3H), 6,8 (dd, 1H), 6,9 (td, 1H), 7,05 (dd, 1H).

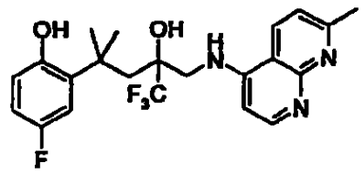
Se vierten 202 mg (1,13 mmol) de 5-cloro-2-metil-1,8-naftiridina (E. V. Brown, J. Org. Chem 1965, 1607-1609) en 350 mg (1,13 mmol) de 1-amino-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 128 mg (1,13 mmol) de DABCO. Se calienta durante 1,5 h a 150 °C. Después de cromatografiar la masa fundida enfriada en gel de sílice con di-

3/13

315

clorometano/metanol (0-10%), se obtienen 385 mg del producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,72 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,86 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,50 (d, 1H).

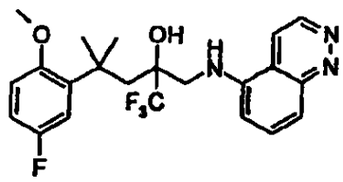
Ejemplo 11



4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hacen reaccionar mg (0,13 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en 15 ml de CH_2Cl_2 con ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 102 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,50 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,11 (br., 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7. (d, 1H).

Ejemplo 12

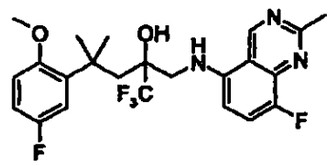


1-(Cinolin-5-ilamino)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Se disuelven 240 mg (0,78 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 170 mg (1,17 mmol) de 5-aminocinolina (J. R. Elkins, E. V. Brown J. Heterocycl. Chem, 1968, 639-646) en 10 ml de dicloroetano. Se añaden 1 ml de ácido acético y 30 mg de tamiz molecular en polvo (4 A), y se calienta a reflujo durante 6 h sobre tamiz molecular (4 A). La mezcla de reacción se divide entre diclorometano y agua, las fases se separan, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. Se concentra y se cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20 a 50%). Se obtienen 70 mg de 1-(cinolin-5-ilimino)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol, se extraen de allí 30 mg en THF y se mezclan con 10 mg (0,16 mmol) de cianoborhidruro de sodio y 100 µl de ácido acético. Después de agitar durante 6 h a temperatura ambiente, se distribuye entre agua y CH_2Cl_2 y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2, las fases orgáni-

cas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. Se concentra, se vuelve a extraer el residuo en cloroformo, se añade una punta de espátula de dióxido de manganeso activado y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Luego la filtra la pirolusita y se concentra el filtrado. El producto bruto se purifica en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20 a 50%). Se obtienen 3,3 mg del producto deseado en forma de una película roja. MS (ESI): 438 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,59 (dd, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,80-4,84 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,91-6,99 (m,1H), 7,05 (dd, 1H), 7,76-7,87 (m, 2H), 8,11 (d,1H), 9,08 (d, 1H).

Ejemplo 13



4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

5-Amino-8-fluoro-2-metilquinazolina

A una solución de 3,35 g (20,25 mmol) de cloralhidrato y 21,27 g (149,7 mmol) de sulfato de sodio en 72 ml de agua se agrega una solución de 50 °C de 2,4 g (18,6 mmol) de 2,5-difluoroanilina en 11 ml de agua y 1,6 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%), que antes se había agitado a esta

temperatura durante 1 h. Se agita durante otros 30 min a temperatura ambiente y se calienta después de añadir 4,09 g (58,9 mmol) de cloruro de hidroxilamonio en 19 ml de agua durante 45 min a 125 °C y se mantiene esta temperatura durante 5 min. Después de enfriar durante otra hora, se filtra el precipitado producido de color marrón claro, se lava con agua y se seca. Se obtienen 3,0 g (15,0 mmol) de la hidroxilimina como producto intermediario que se disuelven en porciones en 15 ml de ácido sulfúrico concentrado a 60 °C. Después de completar la adición, se calienta durante 2 horas a 80 °C y 4 h a 90 °C. Se deja enfriar y se vierte la solución en 100 g de hielo. Se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-45 %), se obtienen 1,2 g (7,1 mmol) de la 4,7-diflorisatina. A la isatina en 30 ml de lejía de sosa 1 molar se vierten gota a gota durante 10 min 1,8 ml de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno. Al cabo de f hora de agitación a temperatura ambiente, se enfría hasta 0 °C y se añaden 5 ml de un ácido clorhídrico 4 molar y se diluye con 50 ml de agua. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y de esta manera se obtienen cuantitativamente 1,27 g de ácido 3,6-difluorantranílico que se hace reaccionar sin ulterior purificación. El ácido 3,6-difluorantranílico se calienta en

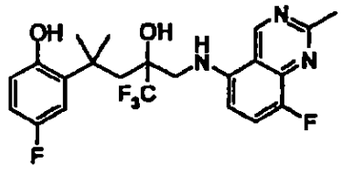
8 ml de anhídrido de ácido acético durante 45 min hasta 100 °C. Después de enfriar, se eliminan al vacío el ácido acético producido y el anhídrido de ácido acético excedente de modo azeotrópico con tolueno. El residuo se mezcla bajo enfriamiento con hielo con 40 ml de una solución de amoníaco al 25% y se agita durante 72 horas. Se diluye con agua y se acidifica con ácido acético. Se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Los 1,03 g (5,25 mmol) de 5,8-difluoro-2-metil-3H-quinazolin-4-ona así obtenidos y 6 g de pentacloruro de fósforo se calientan en 20 ml de cloruro de fosforilo durante 12 h a 125 °C. Después de enfriar, se vierte en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se elimina el solvente. Se obtienen cuantitativamente 1,7 g de 4-cloro-5,8-difluoro-2-metilquinazolina, que se disuelven en 60 ml de acetato de etilo y 5 ml de trietilamina. Se añaden 600 mg de paladio sobre carbón y se agitan durante 2 h (480 ml de absorción de hidrógeno) bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración sobre celite, lavando con 100 ml de etanol, y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo-etanol (0-40 %), se obtienen 550 mg de 5,8-difluoro-2-metilquinazolina. A 240 mg (1,3 mmol) de 5,8-difluoro-2-metilquinazolina, 300 mg (1,13 mmol) de 18-

corona-6 en 10 ml de DMF se añaden 890 mg (13,7 mmol) de azida sódica y la mezcla se calienta durante 8 h a 125 °C. El solvente se elimina al vacío y se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo y se obtienen 52 mg de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,92 (s, 3H), 4,31 (br., 2H), 6,67 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 9,37 (s, 1H).

A 200 mg (0,48 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 40 mg (0,23 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina se añaden en dicloroetano 50 mg de acetato de sodio, 0,05 ml de ácido trifluoroacético y 0,1 ml de ácido acético. Se calienta a reflujo y se elimina a las 4 horas el solvente al vacío con la adición de tolueno. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 58 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol. A la imina en 10 ml de acetato de etilo y 1 ml de trietilamina se añaden 20 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y se evapora. Se extrae en 5 ml de cloroformo y se añaden 200 mg de dióxido de manganeso activado y se agita durante 30 min. Se filtra sobre celite y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 12 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ =

1,46 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,37 (d, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,50 (br., 1H), 5,94 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 9,16 (s, 1H).

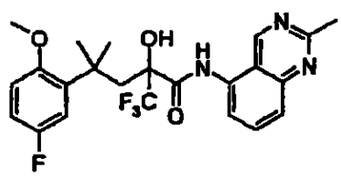
Ejemplo 14



4-(5-Fluoro-2-hidroxioxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolın-5-ılamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hacen reaccionar 20 mg (43 µmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metıl-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trıfluorometil)-pentan-2-ol en 4 ml de CH_2Cl_2 con 2 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Después de cromatografiar en gel de sílıce con hexano/2-propanol (10 %) se obtienen 17 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,50 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 4,72 (br., 1H), 6,08 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,68 (ddd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 15

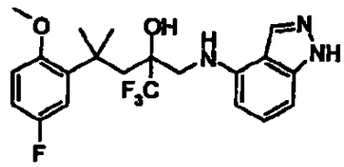


Amida del ácido N-(2-metilquinazolin-5-il)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico

Se mezclan 104 mg (0,41 mmol) de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoico (WO 00/32584) y 100 mg (0,63 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina en 2 ml de DMF a temperatura ambiente bajo argón con 102 mg (4,49 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se deja bajo agitación durante 3 horas a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y se seca (Na_2SO4). Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70%) se obtienen 64,9 mg de amida del ácido N-(2-metilquinazolin-5-il)-4-(5fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoico, que se disuelven en 2,2 ml de DMF y se enfrían a 0 °C. La solución se mezcla con 0,18 ml de (trifluorometil)trimetilsilano y 243 mg de carbonato de cesio y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto intermediario concentrado se extrae en 2 ml de THF y se añade a 100 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio. Se agita durante 30 minutos, se añade agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-65%) se obtie-

nen 14,7 mg de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,44 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 2,91 (s, 1H), 3,04 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 16



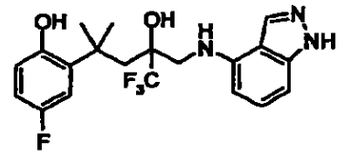
4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Se disuelven 154 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 80 mg de 1H-indazol-4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213) en 10 ml de tolueno y 1,5 ml de ácido acético y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se mezcla con acetato de etilo y solución de hidrógeno-carbonato de sodio, se lava la fase de acetato de etilo dos veces con solución de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1,5+1) se obtienen 172 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilimino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. MS (EI^+): 423/424.

Se disuelven 148 mg de imina en 5 ml de metanol y 0,5 ml de ácido acético, se combinan con 60 mg de cianoborhidru-

ro de sodio, se agita durante 2 horas a 0 °C y 6 horas a temperatura ambiente. Se mezcla con acetato de etilo y solución de hidrógeno-carbonato de sodio, la fase de acetato de etilo se lava dos veces con solución de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca y se concentra. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1,5+1) se obtienen 130 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. MS(EI^+): 425/426, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,67 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,86 (br, 1H).

Ejemplo 17

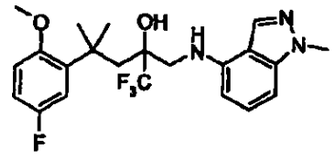


4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3, se hacen reaccionar 127 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol con 10 ml de solución 1 M de tribromuro de boro-CH_2Cl_2. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (40%) se obtienen 60 mg de 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. P. f.: 164-

165 °C, MS (EI$^+$): 411/412 ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,37 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,92 (d, 1H), 2,92 (dd, 1H), 3,03-3,18 (2H), 5,16 (t(br), 1H), 5,58 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,85 (ddd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,7 (s, 1H)

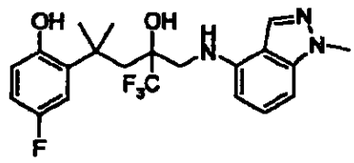
Ejemplo 18



4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Se hacen reaccionar 154 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 91 mg de 1-metil-1H-indazol-4-ilamina (Sureau Chimia, 1961, 15, 195) como en el Ejemplo 15 en 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilimino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol MS (EI): 437/438 y se reduce con cianoborhidruro de sodio en 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1-metil1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. MS(EI$^+$): 439/440, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,77 (d, 1H), 3,05-3,20 (3H), 3,38 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,60 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H).

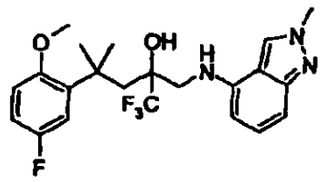
Ejemplo 19



4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen a partir de 84 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol 22 mg de 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1-metil-1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. P. f.: 193-194 °C, MS (EI^+): 425/426, ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,40 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,91 (d, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,09-3,20 (2H), 3,90 (s, 3H), 5,26 (t(br), 1H),), 5,62 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,85 (ddd, 1H), 6,99-7,05 (2H), 7,93 (s, 1H), 9,75 (s, 1H)

Ejemplo 20

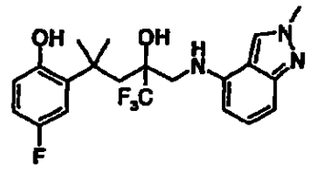


4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Se hacen reaccionar 154 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 91 mg de 2-Metil-2H-indazol-4-ilamina (Sureau Chimia, 1961, 15,

195) como se describió en el Ejemplo en 4-(5-fluoro-2- metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-2H-indazol-4-ilimino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol [P. f.: 92-94 °C, MS (EI^+): 437/438] y se reduce con cianoborhidruro de sodio en 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-2H-ındazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. MS (EI^+): 439/440, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,47 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 3,29 (d(br), 1H), 3,33 (s(br), 1H), 3,75 (s(br), 1H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 5,55 (d,1H), 6,86 (d, 1H), 6,95-7,07 (2H), 7,10 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H)

Ejemplo 21

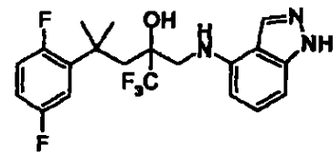


4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen a partir de 132 mg de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol 100 mg de 4-(5-fluoro-2-hidroxifenıl)-4-metil-1-(2-metil-2H-indazol-4-ilamıno)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. P. f.: 182 °C, MS (EI^+): 425/426, ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,40 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,93 (d, 1H), 2,89 (dd, 1H), 3,05-3,17 (2H), 4,07 (s, 3H), 5,00 (t(br), 1H), 5,38 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,72-6,90

(4H), 6,99 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,73 (s, 1H)

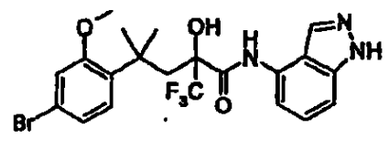
Ejemplo 22



4-(2-5-Difluorofenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hacen reaccionar 207 mg (0,73 mmol) de 4-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 150 mg (1,10 mmol) de 1H-indazol-4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213). Se obtienen 110 mg de 4-(2,5-difluorofenil)-1-(1H-indazol-4-ilimino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol. 50 mg (0,12 mmol) de lo anterior se reducen análogamente al Ejemplo 7 con 27 mg (0,72 mmol) de $NaBH_4$. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20-30%) se obtienen 18 mg del producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,52 (d, 1H), 3,23-3,38 (m, 2H), 5,67 (d, 1H), 6,83-7,01 (m, 3H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,89 (s, 1H)

Ejemplo 23

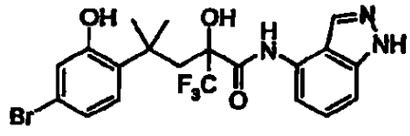


Amida del ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-N-(1H-

indazol-4-il)-4-metıl-2-(trifluorometil)pentanoico

Se disuelven 122 mg de 4-dimetilaminopiridina al calor en 3 ml de Sulfolan®, se enfría a temperatura ambiente y se combina con 0,0525 ml de cloruro de tionilo. Al cabo de 45 minutos a temperatura ambiente se mezcla con 192 mg de ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico (WO 98/54159) y nuevamente se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se mezcla con 90 mg de 1H-ındazol4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213), se calıenta durante 1 hora a 80 °C y se combına con solución de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava cuatro veces con agua, se seca y se concentra. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50%) se obtienen 150 mg de amıda del ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-N-(1H-indazol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometıl)pentanoico. MS (EI^+) 499/501 ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,38 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,17 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 13,1 (s, 1H)

Ejemplo 24



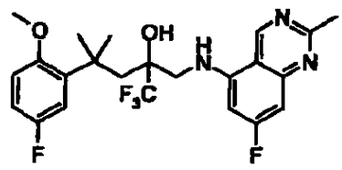
329
339

Amida del ácido 4-(4-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-N-(1H-indazol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen a partir de 100 mg de amida del ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-N-(1H-indazol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico 55 mg de amida del ácido 4-(4-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-N-(1H-indazol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico.

MS(EI^+): 485/487, ^{1}H-RMN (D6-DMSO); δ = 1,42 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 13,12 (s, 1H)

Ejemplo 25



4-(5-Fluoro-2-metoxioxifenil)-4-metil-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

5-Amino-7-fluoro-2-metiquinazolina

Se reúnen 17 g (70,5 mmol) de 3,6-difluoro-2-N-pivaloilaminobenzaldehído (L. Florvall, I. Fagervall. L.-G. Larsson, S. B. Ross. Eur. J. Med. Chem. 34 (1999) 137-151), 9,2 g de clorhidrato de acetamidina, 13,4 g de carbonato de potasio y 10,4 g de tamiz molecular (4 A) en 70 ml de buti-

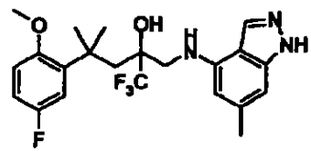
ronitrilo. Se calienta bajo vigorosa agitación durante 17 horas hasta 145 °C y se elimina el solvente al vacío. Después de cromatografiar el residuo en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0-70%) se obtienen 4,5 g de 7-fluoro-5-N-pivaloilamino-2-metiquinazolina.

Se disuelve 1 g (3,82 mmol) de 7-fluoro-5-N-pivaloilamino-2-metiquinazolina en 74 ml de tolueno y se enfría hasta -70 °C. Durante 30 min se añaden gota a gota 9,5 ml (11,4 mmol) de una solución 1,2 M de diisobutilaluminio en tolueno. Se deja calentar la mezcla de reacción hasta -40 °C y se agita durante 4 horas a -40 °C. Se agrega lentamente agua y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta que se forma un precipitado que se elimina por medio de filtración por celite. Se separan las fases, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de cromatografiar en gel de sílice mil hexano-acetato de etilo (0-100%) se obtienen 64 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,83 (s, 3H), 4,67 (br., 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H).

A 22 mg (0,07 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y 11 mg (0,06 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina en 4 ml de tolueno se agregan 0,1 ml de tetraetilato de titanio y la mezcla se calienta durante 2,5 horas a 100 °C. Después de enfriar, se vierte en agua y se agita vigorosamente. La sus-

pensión se filtra por celite y se lava a fondo con acetato de etilo. Las fases del filtrado se separan y se extrae nuevamente con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el solvente al vacío. El 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en bruto obtenido en 8 ml de acetato de etilo en 5 ml de acetato de etilo y 0,5 ml de trietilamina se vierten 20 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y se evapora. Se extrae en 5 ml de cloroformo, se vierten 50 mg de dióxido de manganeso activado y se agita durante 20 min. Se filtra sobre celite y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 18 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,47 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,44 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,97 (br., 1H), 5,83 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,92 (ddd. 1H), 7,06 (dd, 1H), 8,98 (s, 1H).

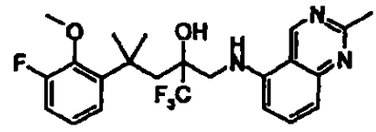
Ejemplo 26



4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(6-metil-1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 6-metil-1H-indazol-4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213) el producto deseado. ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,45 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,01 (d, 1H). 2,23 (s, 3H), 2,78 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,96 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,73 (s, 1H).

Ejemplo 27



4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

2,6-Difluoroanisol

Se disuelven 20 g (153,74 mmol) de 2,6-difluorofenol en 200 ml de acetona y se mezclan bajo nitrógeno con 42,5 g (307,48 mmol) de carbonato de potasio. Tras añadir 19,1 ml de yoduro de metilo (2 equivalentes) se hierve a reflujo durante tres horas y media. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción, se lava el residuo del filtro acetona y el filtrado se hace rotar hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo-hexano). Se obtienen 17,27 g (77,9 %) del producto deseado. Debe tenerse en cuenta que el producto es muy volátil. La

temperatura del baño no debería superar los 30 °C y se deberá adaptar el vacío del evaporador giratorio.

2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelven 10 g (69,39 mol) de 2,6-difluoroanisol en 200 ml de tolueno y se mezclan a temperatura ambiente con 5,75 g (83,27 mmol) de nitrilo de ácido isobutírico. En un lapso de 35 minutos se vierten gota a gota 166,5 ml de una solución 0,5 molar de hexametildisilazida en tolueno. En este caso se produce un ligero aumento de temperatura a 27,5 °C. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se combina la mezcla de reacción con 200 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo y se acidificó con ácido sulfúrico al 10% hasta pH 4. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se agita una vez con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se agitan con agua y salmuera. Después de secar, filtrar y hacer rotar el solvente, el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/hexano). Se aíslan 7,66 g (57,1 %) del compuesto deseado.

2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal

Se disuelven 7,66 g (39,64 mmol) del nitrilo descrito con anterioridad en 158 ml de tolueno. De -65 a -60°C se agregan gota a gota en un lapso de 40 minutos 49,5 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en tolueno. Después de agitar durante una hora a esta temperatura se comienza a agregar

gota a gota 493 ml de una solución al 10% de ácido L-(+)tartárico. Después de 100 mililitros, la temperatura aumenta a -10°C. El resto de la solución de ácido tartárico se vierte rápidamente y la preparación se agita durante dos horas enérgicamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita dos veces con 400 ml de éter dietílico por vez. Los extractos orgánicos combinados se agitan con agua y salmuera, se secan y se hace rotar el solvente. El residuo obtenido (7,8 g = 102 %) se aplica en bruto en la siguiente etapa.

Éster etílico del ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico

A una solución de 9,87 g (39,75 mmol) de éster trietílico del ácido 2-etoxifosfonoacético en 40 ml de THF absoluto se agregan gota a gota a 0° C 21,3 ml de una solución 2 molar de LDA en THF. Después de agitar durante 30 minutos a 0° C se agregan gota a gota de forma continua 7,8 g (39,75 mmol) de 2-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal, disueltos en 26 ml de THF, a 0°C. Se retira el baño frío y la preparación se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan y el solvente se hace rotar después de filtrar el agente de secado. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo /

hexano). Se aíslan 8,39 g (68,2 %) del compuesto deseado.

Ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico

Se mezclan 8,39 g (27,03 mmol) de éster etílico del ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico con 270 ml de NaOH 1 N en etanol / agua (2:1) y se agita durante dos días a temperatura ambiente. El etanol se extrae en el evaporador giratorio y el residuo se extrae dos veces con 150 ml de éter dietílico por vez. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y se descartan después del control con CCD. Las fases acuosas se acidifican con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 3 y se extraen dos veces con 300 ml de éter dietílico por vez. Los extractos de éter se lavan con agua y salmuera, se secan, se hace rotar el solvente y el residuo (5,89 g = 77,2 %) se emplea en bruto en la siguiente etapa.

Ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se mezclan 5,89 g (20,86 mmol) de ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico a temperatura ambiente con 126 ml de ácido sulfúrico 1 molar y tras adicionar 21 ml de ácido acético glacial se agitó durante 15 horas a 90° C de temperatura del baño. La mezcla de reacción se mezcla cuidadosamente bajo enfriamiento con baño de hielo (fuerte espumeo) con carbonato de potasio sólido hasta pH 9. Se extrae dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y se descartan después de

CCD. Las fases acuosas combinadas se acidifican con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4 y se extraen dos veces con 300 ml de éter dietílico por vez. Los extractos de éter se lavan con agua y salmuera, se secan y el solvente se hace rotar. Como el resıduo aún contiene ácido acético, se hace rotar dos veces con 100 ml de tolueno por vez. El residuo que queda (4,14 g = 78,1 %) se emplea en bruto en la siguiente etapa.

Éstere etílico del ácıdo 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se disuelven 4,14 g (16,28 mmol) de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoıco en 97 ml de etanol, se mezclan con 1,79 ml de ácido sulfúrico y se hierve a reflujo durante cuatro horas. El etanol se extrae en el evaporador gıratorio y el residuo se mezcla cuidadosamente con solución saturada de hıdrógeno-carbonato de sodıo hasta pH 9. Se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo por vez y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y luego con salmuera. Después de secar, filtrar y rotar el solvente, el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano). Se aíslan 4,16 g (90,6 %) del compuesto deseado.

Éster etílıco del ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxipentanoico

Se disuelven 4,16 g (14,74 mmol) de éster etílico del

ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoico en 24 ml de THF y se mezclan a 0 °C con 2,51 g (17,68 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano y 36,1 mg de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de agitar durante dos horas y media entre 0 y 5°C, la preparación se vierte en 50 ml de agua helada. Se extrae dos veces con 150 ml de éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se elaboran de manera usual. Después de cromatografiar en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/hexano) se obtienen 5,24 g (83,8 %) del compuesto deseado.

4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxipentan-1-ol

Se disuelven 5,24 g (12,34 mmol) de éster etílico del ácido 4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxi-pentanoico en 45 ml de éter dietílico y se mezclan a 0-50 °C en porciones con 936,9 mg (24,69 mmol) de $LiAlH_4$. Después de agitar durante cuatro horas y media a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combina cuidadosamente bajo enfriamiento en baño de hielo con $NaHCO_3$ saturado, se agita durante una hora en el frío y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Tras elaboración usual, se obtienen 4,11g (87,1 %) de una mezcla del compuesto deseado y el compuesto en el que se convirtió el éter silílico. La mezcla se emplea en bruto en la siguiente etapa.

4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-

1,2-diol

Se disuelven 4,11 g (10,75 mmol) de 4-(3-fluoro-2-meihoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxi-pentan-1-ol en 61 ml de THF, se mezclan con 3,39 g (10,746 mmol) de BU4NF trihidratado y se agita durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se lavan como es usual con agua y salmuera. Después de secar, filtrar el agente de secado y hacer rotar el solvente se cromatografía el residuo remanente en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano). Se aíslan 2,71 g (81,4 %) del compuesto deseado.

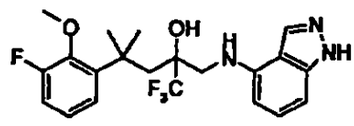
4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluormetil-pentanal

En un matraz calentado se disponen 765 mg (6,03 mmol) de cloruro de oxalilo en 13 ml de diclorometano. A -78 °C se agregan gota a gota 0,855 ml de DMSO, disueltos en 2,5 ml de diclorometano, y la preparación se agita posteriormente durante cinco minutos. Luego se agregan gota a gota 1,7 g (5,48 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol, disuelto en 5 ml de diclorometano. Tras agitar durante 15 minutos, la preparación se mezcla cuidadosamente con 3,79 ml (27,40 mmol) de trietilamina, se agita durante minutos a -78 °C y luego se deja llegar lentamente a temperatura ambiente. Se agregan 20 ml de agua y la

preparación se agita una hora más a temperatura ambiente. Tras separar las fases, la fase acuosa se agita una vez con 100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido sulfúrico al 1%, solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5% y salmuera. Después del procedimiento usual, se obtienen 1,617 g (96,2 %) del aldehído que se emplea en bruto en la siguiente etapa.

Análogamente al Ejemplo 25 se obtiene a partir de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 5-amino-2-metilquinazolina el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,57 (3H), 2,35 (1H), 2,75 (1H), 2,82 (3H), 3,00-3,40 (3H), 4,00 (3H), 4,75 (1H), 6,10 (1H), 6,90-7,02 (2H), 7,05-7,18 (1H), 7,25 (1H), 7,55 (1H), 9,10 (1H).

Ejemplo 28

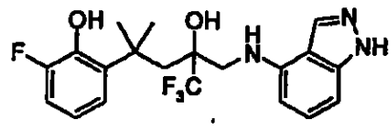


4-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 1H-indazol-4-ilamina el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (3H), 1,60 (3H), 2,30 (1H), 2,71 (1H), 3,18 (1H), 3,30 (1H), 4,05 (3H), 5,75

(1H), 6,85 (1H), 6,90-7,20 (4H), 7,80 (1H).

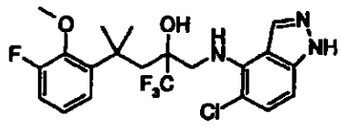
Ejemplo 29



4-(3-Fluoro-2-hidroxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se obtienen a partir de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,42 (3H), 1,59 (3H), 1,95 (1H), 2,85-2,95 (1H), 3,03-3,18 (2H), 5,15 (1H), 5,55 (1H), 5,80 (1H), 6,65 (1H), 6,70-6,80 (1H), 6,90 (1H), 6,90-7,13 (2H), 7,95 (1H), 9,80 (1H), 12,70 (1H).

Ejemplo 30



2-[(5-Cloro-1H-indazol-ilamino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol

5-cloro-4-nitro-1H-indazol

En 100 ml de ácido acético se disuelven 2,24 g (12 mmol) de 4-cloro-2-metil-3-nitrofenilamina, preparada de acuerdo con la bibliografía (Mori et al., Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 4859ff, así como Brand y Zoller, Chem. Ber. 1907, 3324ff.). A 10 °C se agregan gota a gota 6,0 ml de una solu-

ción acuosa 2 molar de nitrito de sodio. Se agrega luego la suspensión en un lapso de 15 minutos al ácido acético en ebullición (150 ml) y se deja a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas. Tras separar el ácido acético al vacío, se extrae el residuo en acetato de etilo y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el solvente al vacío se hace reaccionar el producto bruto (1,81 g, 76%). ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 7,65 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 13,97 (s, 1H).

5-cloro-1H-indazol-4-ilamina

Una solución de 5-cloro-4-nitro-1H-indazol (872 mg, 4,41 mmol) se mezcla con 150 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Al cabo de 45 minutos se filtra el catalizador por succión sobre una frita y se lava con metanol. El filtrado se concentra y el residuo se extrae en 200 ml acetato de etilo y se calienta. Después de volver a filtrar con succión y concentrar el filtrado, se produce la purificación en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (100-33% hexano). Se obtienen 296 mg (40% del teórico) del producto. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 5,97 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).

2-[(5-cloro-1H-indazol-4-ilimino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-

(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol

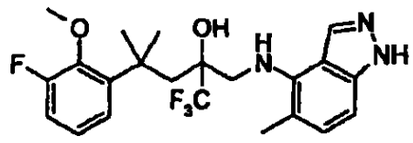
Una solución de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanal (278 mg, 0,9 mmol) y 5-cloro-1H-indazol-4-ilamina (121 mg, 0,72 mmol) en 20 ml de xileno se mezcla con etilato de titanio (IV) (0,42 ml, 2,0 mmol) y se hierve a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se destila el xileno y el residuo se purifica en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30-100% acetato de etilo). Se obtienen 123 mg (37% del teórico) del producto. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,43 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,94 (d, 3H), 4,91 (s, 1H), 6,41-6,52 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 10,26 (br, 1H).

2-[(5-Cloro-1H-indazol-4-ilamino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol

Una solución de 2-[(5-cloro-1H-indazol-4-ilimino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ol (49 mg, 0,11 mmol) en 5,0 ml de metanol se agita con 15 mg de borhidruro de sodio y a temperatura ambiente. Luego se añade en un lapso de 4 días un total de 300 mg de borhidruro de sodio en porciones. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético al 10%. Después de eliminar el solvente, el residuo se extrae en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo. Se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas com-

binadas con solución saturada de cloruro de sodio y se la seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente al vacío y de purificar el residuo por medio de cromatografía preparativa en capa delgada en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50% acetato de etilo), se obtienen 24 mg de (47%) del producto. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,39 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 3,55-3,59 (m, 2H), 4,01 (d, 3H), 4,80-4,84 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,86-6,98 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,70 (s, 1H).

Ejemplo 31



1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[(5-metil-1H-indazol-4-ilamino)-metil]-pentan-2-ol

5-Metil-1H-indazol-4-ilamina

Una solución de 2,4-dimetilanilina (12,4 ml, 100 mmol) en 80 ml de ácido sulfúrico concentrado se mezcla a 0 °C con 5,0 ml de ácido nítrico fumante y se agita durante 20 minutos a 4 °C, posteriormente durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 600 ml de agua helada, se regula con lejía de sosa 5 N a pH 10. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 15,72 g (95% del teórico) de 2,4-dimetilnitrofenilamina como mezcla de regioisómeros.

Análogamente a la obtención de 5-cloro-4-nitro-1H-indazol se obtuvieron en la reacción de 2,4-dimetilnitrofenilamina (2,0 g, 12 mmol) con 6,0 ml de una solución acuosa 2 molar de nitrito de sodio en ácido acético (250 ml) 1,14 g (57% del teórico) del producto como mezcla de ambos regioisómeros. MS (ES+, acetonitrilo/agua 1:1 + 0,01% de ácido fórmico): m/z (%) 178 (M+1, 100).

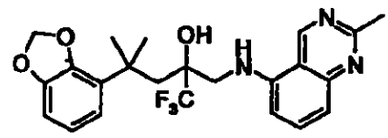
Análogamente a la obtención de 5-cloro-1H-indazol-4-ilamina se hace reaccionar la mezcla de regioisómeros de la reacción anterior (1,0 g, 5,64 mmol) con 100 mg de paladio sobre carbón en metanol bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de purificar en gel de sílice con hexano / acetato de etilo (33% de hexano, luego 100% de acetato de etilo), se obtienen 53 mg (6% del teórico) de 5-metil-1H-indazol-4-ilamin. ^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-ds): δ = 2,12 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

Se disponen 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentanal (308 mg, 1,0 mmol) y 5-metil-1H-indazol-4-ilamina (148 mg, 1,0 mmol) en 15,0 ml de xileno y se mezclan con etilato de titanio (IV) (0,42 ml, 2,0 mmol). Al cabo de 3 horas a reflujo se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de añadir acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio se agita vigorosamente durante 30 minutos a temperatura ambien-

te. Se filtra el precipitado producido por succión, se separa la fase acuosa y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La purificación se realiza por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30-40% de acetato de etilo). Se obtienen 345 mg (79% del teórico) de 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)4-metil-2-[(5-metil-1H-indazol-4-ilimino)metil]-pentan-2-ol.

Una solución de 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[(5-metil-1H-indazol-4-ilimino)-metil]-pentan-2-ol (151 mg, 0,34 mmol) se disuelve en 20 ml de metanol, se mezcla con 30 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Al cabo de 20 horas se añaden 30 mg de paladio sobre carbón y se deja la mezcla de reacción bajo agitación durante otras 28 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtra a través de celite y se lava con metanol. Después de concentrar el filtrado y purificar el residuo por medio de cromatografía preparativa en cada delgada en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50% acetato de etilo) se obtienen 28 mg (19% del teórico) del producto. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,47 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,37 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,48 (s, 2H), 4,00 (d, 3H), 6,88-6,97 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,67 (s, 1H).

Ejemplo 32



4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-2(trifluorometil)-pentan-2-ol

1-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-1-metiletanol

Se mezclan 25,5 g de a-Acetilbenzo[1,3]dioxol con 57,2 ml de solución de cloruro de metilmagnesio (3 M en THF) en 375 ml de THF a temperatura ambiente bajo argón. Se agita durante 16 h a temperatura ambiente y se vierten en hielo / ácido clorhídrico 2 H. Se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y salmuera y se seca (Na_2SO4). Se obtienen 27,89 g de 1-[Benz(1,3)dioxol-4-il]-1-metiletanol en forma de aceite marrón. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,6 (s, 6H), 5,95 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,91 (dd, 1H)

Éster etílico del ácido 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se mezclan 5,0 g de 1-(benz[1,3]dioxol-4-il)-1-metiletanol y 7,8 g de éster etílico del ácido 2-trimetilsililoxiacrílico en 100 ml de diclorometano a -70 °C con 2,4 ml de cloruro de estaño (IV). Al cabo de 5 minutos, la solución se vierte en solución de carbonato de potasio y se agita vigorosamente. Se filtra por kieselguhr. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. La

fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO4) y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0 -> 10%) se obtienen 3,4 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,25 (t, 3H), 1,44 (s, 6H), 3,31 (5, 2H), 4,12 (q, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,7 - 6,82 (m, 3H)

Éster etílico del ácido 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico

Se mezclan 4,42 g de éster etílico del ácido 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-2-oxo-pentanoico y 6,9 ml de trifluorometil-trimetilsilano en 95 ml de THF a -70 °C lentamente con 3,2 ml de solución de TBAF (1 H en THF). Se agita durante 1 h a -70 °C y 2 h a temperatura ambiente y se añade una punta de espátula de fluoruro de tetrabutilamonio sólido (TBAF). Tras agitar durante 1 h se vierte en ácido clorhídrico 0,1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO4) y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0 -> 10%) se obtienen 4,55 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,19 (t, 3H), 1,39 (5, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,74 (d, 1H), 3,59 (dq, 1H), 4,05 (dq, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,68 - 6,85 (m, 3H)

4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanol

Se mezclan 2,92 g de éster etílico del ácido 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico en 100 ml de éter dietílico en porciones a 0 °C con 478 mg de hidruro de litio y aluminio. Después de agitar durante 10 h, se vierte en solución saturada de bicarbonato y se filtra por kieselguhr. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO4) y se evapora. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0 -> 10%) se obtienen 2,44 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,42 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,9 (bs, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,696,85 (m, 3H)

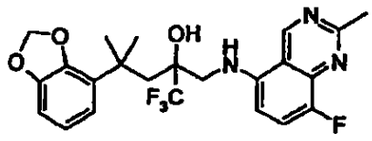
4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

Se mezclan 0,650 ml de cloruro de oxalilo en 16,0 ml de diclorometanoa -78 °C con 1,2 ml de DMSO en 3,0 ml de diclorometano. Después de 5 min se agregan gota a gota 2 g de 4 (benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanol en 7,0 ml de diclorometano a -78 °C. Al cabo de 15 min, se mezcla con 4,6 ml de trietilamina y se calienta lentamente hasta temperatura ambiente. Se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato

de etilo 0 -> 5%) se obtienen 1,64 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,40 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,64 (bs, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,67 - 6,9 (m, 3H), 9,05 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 2, se obtienen a partir de 125 mg de 5-amino-2-metiquinazolina y 237 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2--trifluorometil-pentanal la correspondiente imina y se reduce con paladio sobre carbón activado. La reoxidación se logra por calentamiento del producto en xileno en presencia de paladio sobre carbón activado al aire. Se obtienen 61 mg del compuesto del título, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,48 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,53 (d, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 4,74 (bt, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,93 (5, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 9,21 (s, 1H)

Ejemplo 33

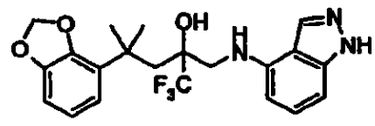


4-(Benz[1,3]dioxol-4-iJ)-4-metıl-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hacen reaccionar 90 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-

(trifluorometil)pentanal y 50 mg de 5-amino-8-fluoro-2-metiquinazolina en 10 ml de tolueno. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %), se obtienen 58 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilimino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol. A la imina en 10 ml de acetato de etilo y 1 ml de trietilamina se añaden 20 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de filtración y se evapora. Se extrae en 5 ml de cloroformo y se añaden 200 mg de dióxido de manganeso activado y se agita durante 10 min. Se filtra sobre celite y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-70 %) se obtienen 15 mg del producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,26 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,34 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H). 3,34 (dd, 1H), 4,58 (br., 1H), 5,89 (d. 1H), 5,94 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,71-6,85 (m, 3H), 7,32 (dd, 1H), 9,27 (s, 1H).

Ejemplo 34



4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30, se obtie-

ne la correspondiente imina a partir de 168 mg de 4-amino-1H-indazol y 383 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y se reduce con 488 mg de cianoborhidruro de sodio a 240 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 4,01-4,17 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,92 s, 2H), 6,73-6,99 (m, 4H), 7,12 (t, 1H), 7,88 (s, 1H)

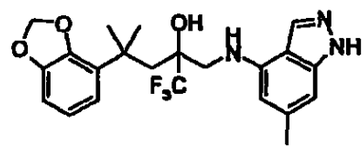
Ejemplo 35 y 36

(-)-4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol y (+)-4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluormetil)-pentan-2-ol Separación de (+/-)-4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamıno)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol:

La mezcla enantiomérica se separa por cromatografía en material de soporte quiral (CHIRALPAK AD®, empresa DAICEL) con hexano / etanol (90: 10, pv). De esta manera, se obtiene el (-)-enantiómero: MS (esi): M^++1 = 422, $[\alpha]_D$ -50,9° (c = 1,0, $CHCl_3$) y

el (+)-enantiómero: MS (esı): M^++1 = 422, $[\alpha]_D$ +54,3° (c = 1,0, $CHCl_3$)

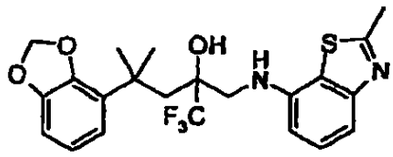
Ejemplo 37



4-[Benz(1,3]dioxol-4-il)-1-16-metil-1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 6-metıl-1H-indazol-4-ilamina (v. Auwers Chem. Ber., 1920, 53, 1213) el producto deseado. ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,44 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,06 (d, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,8 (d, 2H), 3,09 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,73 (s, 1H).

Ejemplo 38

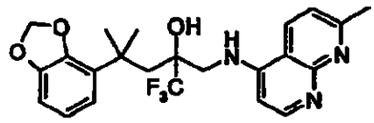


4-(Benz[1,3]diaxol-4-ıl)-4-metil-1-(2-metıl-benzatiazol-7-ilamina)-2-(trifluorometil)-pentan-2-al

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30, se obtiene la correspondiente imina a partir de 100 mg de 7-amina-2-metilbenzotiazol (Libeeret al. Bull. Soc. Chım. Belg.: 1971: 80: 43-47) y 154 mg de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometıl-pentanal y luego se reduce con 63 mg de cianoborhidruro de sodio a 8 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,42 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,01 (d, 1H), 2,10 (d, 1H), 2,78 (s, 3H), 5,29 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,63-6,82 (m, 3H), 7,18-7,30 (m, 2H)

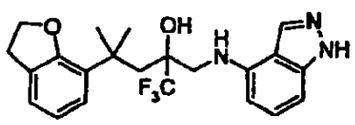
Ejemplo 39



4-(Benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 10 se hace reaccionar 1-amino-4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)propan-2-ol con 5-cloro-2-metil-1,8-naftiridina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,49 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,41 (di 1H), 2,49 (d, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,32 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,76-6,92 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,61 (d, 1H)

Ejemplo 40



4-(2,3-Dihidrobenzofuranil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(2,3-Dihidrobenzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-

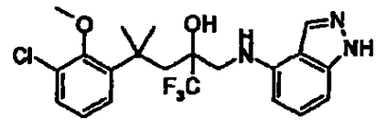
(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanol (Ejemplo 32) se obtiene a partir de 513 mg de éster etílico del ácido 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-4-metil-2-oxo-pentanoico (WO 00/32584) 142 mg de 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol como fracción 2 y 84 mg del compuesto del título como fracción 1 en forma de aceite incoloro.

Fracción 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,39 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,18 (d, 1H), 3,19 (t, 2H), 3,34 (d, 1H), 3,62 (bs, 1H), 4,51 - 4,63 (m, 2H), 6,8 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,96 (s, 1H)

Fracción 2: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,41 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,48 (d, 1H), 3,2 (t, 2H), 3,42 (bs, 1H), 4,56 (1, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 2H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 32 mg de 4-amino-1H-indazol y 75 mg de 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 134 mg de cianoborhidruro de sodio a 64 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,45 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,64 (d, 1H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 4,48-4,63 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,05-7,23 (m, 3H), 7,85 (s, 1H)

Ejemplo 41



4-(3-Cloro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Cianuro de 3-cloro-2-metoxibencilo

A 31,6 g (201,7 mmol) de 3-cloro-2-metoxitolueno en 500 ml de CCl4 se agregan 39,4 g (221,3 mmol) de NBS y 100 mg de peróxido de benzoílo. Se calienta durante 16 horas a reflujo, se deja enfriar y se filtra. El filtrado se libera del solvente y se disuelve en 214 ml de dimetilformamida y 142 ml de agua. Se agregan a 0 °C 20,9 g (322,1 mmol) de cianuro de potasio y se agita durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae varias veces con éter ter-butil-metílico. La fase orgánica se lava varias veces con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y después de la purificación cromatográfica en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 20%) se obtienen 29,7 g de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 3,76 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,08 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (d, 1H)

4-(3-Cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol

Se mezclan 29,7 g (163,7 mmol) de cianuro de 4-cloro-2-metoxibencilo y 46,5 g (327,4 mmol) de yoduro de metilo en

260 ml de DMF a 0 °C en porciones con 13,2 g (327,4 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite). Se agita durante la noche y luego se mezcla con agua y acetato de etilo. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 95:5) se obtienen 32,4 g de 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-2-metilpropionitrilo en forma de aceite incoloro. Se mezclan 7 g (33,4 mmol) del nitrilo en tolueno a -78 °C lentamente 41,6 ml (50,1 mmol) de solución de hidruro de diisobutilaluminio (20% en tolueno) y después de 3 h a -78 °C se añaden gota a gota 5,55 ml de isopropanol. Se deja calentar hasta 5 °C y se añaden 380 ml de una solución acuosa al 10% de ácido tartárico. Después de diluir con éter, se agita vigorosamente con éter, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae varias veces con éter. Se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 95:5) se obtienen 7,1 g de 2-(4-cloro-metoxi-fenil)-2-metilpropanal en forma de aceite incoloro. Se mezcla una solución de 8,95 g (33,4 mmol) de éster etílico del ácido 2-dietilfosfono-2-etoxiacético en 30 ml de tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo en un lapso de 20 minutos con 19 ml (38 mmol) de una solución 2 M de diisopro-

pilamida de litio en tetrahidrofurano-heptano-tolueno y se agita durante 15 minutos a 0 °C. En un lapso de 30 minutos se añade gota a gota una solución de 7,1 g (33,4 mmol) de 2-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal en 27 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. Después de 20 horas a temperatura ambiente se añade agua y se extrae varias veces con éter y acetato de etilo. Se lava con solución saturada de cloruro de amonio, se seca (Na_2SO4) y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo 10%) y se obtienen 8,5 g éster etílico del ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-etoxi-2-en-valeriánico. El producto intermediario se saponifica con 80 ml de lejía de sosa 3 M / 160 ml de etanol. Se obtienen 5,3 g de ácido que se agitan con 80 ml de ácido sulfúrico 2 N a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar, se alcaliniza con carbonato de potasio, se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico. Después de la extracción con acetato de etilo, el lavado con solución saturada de cloruro de sodio y eliminación del solvente, se obtienen 4,0 g de ácido 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxovaleriánico. Se calientan a reflujo 6,6 g (24,3 mmol) de ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico y 2,74 ml (51,4 mmol) de ácido sulfúrico (al 96%) en 150 ml de etanol durante 5 horas. La preparación se concentra al vacío y el residuo se extrae en solución saturada de hidrógeno-carbonato de

sodio. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca (sulfato de sodio) y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo al 10%) se obtienen 5,9 g de éster etílico del ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico. Este éster y 3,4 g (23,8 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano en 34 ml de THF se mezclan con 49 mg de fluoruro de tetrabutilamonio a 0 °C. Se agita durante 16 h a temperatura ambiente y luego se vierte la mezcla de reacción en agua. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se obtienen 2,96 g de éster etílico del ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilvaleriánico en forma de aceite amarillo. Este aceite se mezcla en 24 ml de éter dietílico a 0 °C con 510 mg de hidruro de litio y aluminio y se agita otras 4 horas a temperatura ambiente. A la preparación se añaden a 0 °C cuidadosamente 20 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se agita más tarde vigorosamente durante 1 hora. Se extrae varias veces con éter ter-butilmetílico, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto bruto se mezcla en 33 ml de THF con 1,83 (5,79 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihi-

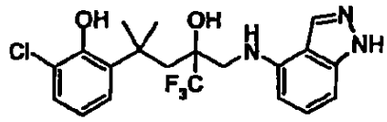
dratado y se agita durante 16 horas. Se vierte en agua helada, se extrae varias veces con éter ter-butilmetílico, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 25%) se obtienen 1,81 g de 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,47 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,21 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,91 (s, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,42 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,00 (t, 1H), 7,20-7,35 (m, 2H)

4-(3-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

A 1,2 g (3,7 mmol) de diol en 24 ml de diclorometano y 6,4 ml de DMSO se añaden 1,87 g (18,5 mmol) de trietilamina y en porciones durante 10 min 1,17 g (7,4 mmol) de complejo de piridina-SO_3. Se agita durante 5 horas y se añaden 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita durante otros 15 min, las fases se separan y se extrae con éter ter.-butiletílico. Se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y después de la purificación cromatográfica en gel de sílice (hexano / acetato de etilo, 0-50%) se obtienen 0,98 g de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,29 (d, 2H), 3,28 (d, 1H), 3,55 (s, 1H), 4,01 (s, 3H) 6,95 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H).

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 1H-indazol-4-ilamina el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,49 (3H), 1,68 (3H), 2,03 (1H), 3,00 (1H), 3,25 (1H), 3,35 (1H), 3,95 (3H), 5,60 (1H), 6,73-6,83 (2H), 7,03 (1H), 7,18 (1H), 7,30 (1H), 7,95 (1H).

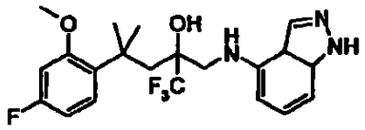
Ejemplo 42



4-(3-Cloro-2-hidroxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se obtiene a partir de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,50 (3H), 1,70 (3H), 2,03 (1H), 3,00 (1H), 3,25 (1H), 3,35 (1H), 5,60 (1H), 6,73-6,83 (2H), 7,03 (1H), 7,18 (1H), 7,30 (1H), 7,95 (1H).

Ejemplo 43



4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol y 4-(2-fluoro-4-metoxifenil-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol

Ambos productos se obtienen análogamente a la vía de síntesis de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol y 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol (Ejemplo 45) a partir de 3-fluoroanisol y éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metilen-2-(trifluorometil)valeriánico y la posterior reacción con hidruro de litio y aluminio. La separación se realiza por medio de cromatografía en gel de sílice.

1.° fracción: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,40 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,83 (bs, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,54 - 6,69 (m, 2H), 7,19 -7,30 (m, 1H)

2.° fracción: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,41 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,17 (d, 1H), 2,3 (d, 1H), 2,89 (bs, 1H), 3,34 (bd, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,58 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H)

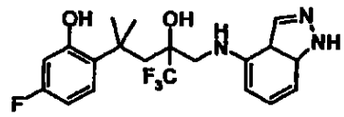
4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la síntesis de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal se obtienen a partir de 3 g de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol 1,81 g del com-

puesto del título en forma de un aceite turbio. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,38 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,55 - 6,64 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 64 mg de 4-amino-1H-indazol y 150 mg de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 141 mg de cianoborhidruro de sodio a 53 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,64 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,71 (dt, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H)

Ejemplo 44

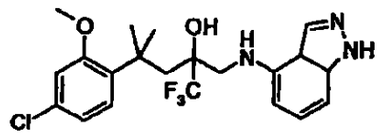


4-(4-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen, a partir de la reacción de 45 mg de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 1,65 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano), 4 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,48 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,26 (d,

1H), 2,84 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,411 (d, 1H), 4,23 (bs, 1H), 5,72 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,64 (dt, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H)

Ejemplo 45



4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol y 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol

Se mezcla una solución de 3 g de éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metilen-2-(trifluorometil)valeriánico en 22 ml de 3-cloroanisol a temperatura ambiente en porciones con tricloruro de aluminio. Se agita durante 48 h y luego con ácido clorhídrico 2 N y hexano y se agita durante 1 h. Se lava con ácido clorhídrico 2 N y agua y se destila el 3-cloroanisol excedente al vacío. El residuo remanente se purifica por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0-10%). Se obtienen 2,85 g de una mezcla de éster etílico del ácido 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-meti-2-(trifluorometil)valeriánico y éster etílico del ácido 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)valeriánico en forma de aceite amarillo. Esta mezcla de

sustancias se combina en 90 ml de éter a 0 °C con 445 mg de hidruro de litio y aluminio y se agita durante 12 h. La preparación se vierte en solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se filtra por kieselguhr, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 95:5) se obtienen como 1.° fracción 1,87 mg de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol y como 2.° fracción, 160 mg de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol en forma de aceites incoloras.

1.° fracción: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,41 (s,3H), 1,51 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 2,51 (d, 1H), 2,84 (bs, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H)

2. fracción: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,52 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,18 (d, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,93 (bs, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,38 (d, 1H)

4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se mezclan 0,425 ml de cloruro de oxalilo en 10 ml de diclorometano a -78 °C con 0,77 ml de DMSO en 2,0 ml de diclorometano. Después de 5 min se añaden gota a gota 1,38 g

de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol en 6,0 ml diclorometano a -78 °C. Al cabo de 15 min se mezcla con 2,9 ml de trietilamina y lentamente se calienta hasta temperatura ambiente. Se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 98:2) se obtienen 1,16 g de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,38 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,21 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,57 (bs, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 9,02 (s, 1H)

Por analogía a la preparación de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metilftalazin-1-on-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol (Ejemplo 27) se obtiene la correspondiente imina a partir de 168 mg de 4-amino-1H-indazol y 410 mg de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 580 mg de cianoborhidruro de sodio a 303 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,08 (bs, 1H), 5,53 (d, 1H), 6,86 (d, 1H). 6,89 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,86 (s, 1H)

Ejemplo 46 y 47

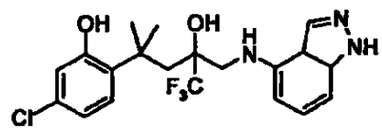
(-)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-

ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y (+)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Separación de (+/-)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol:

La mezcla enantiomérica se separa por cromatografía en material de soporte quiral (CHIRALPAK AD®, empresa DAICEL) con hexano / etanol (80:20, vvv). Se obtienen así el (-)-enantiómero: MS (esi): M^++1 = 442/444, $[\alpha]_D$ -60,8° (c = 1,0, $CHCl_3$) y el (+)-enantiómero: MS (esi): M^++1 = 442/444, $[\alpha]_D$ +43,0° (c = 1,0, $CHCl_3$)

Ejemplo 48 y 49



(-)-4-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

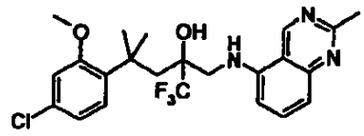
Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen, de la reacción de 100 mg de (-)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 3,6 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano), 11 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,49 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 5,63 (d, 1H),

6,72 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,95 (s, 1H)

(+)-4-(4-cloro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen, de la reacción de 5,3 g de (+)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 190 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano), 2,17 g del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,49 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,95 (s, 1H)

Ejemplo 50

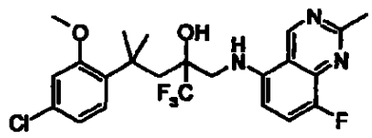


4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 2 se obtiene a partir de 395 mg de 5-amino-2-metiquinazolina y 299 mg de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal la correspondiente imina y se reduce con paladio sobre carbón activado. La reoxidación se logra por calentamiento del producto en xileno en presencia de paladio

sobre carbón activado al aire. Se obtienen 11 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,50 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,08 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 9,11, (s, 1H)

Ejemplo 51

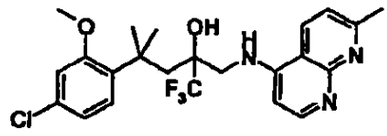


4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(8-fluoro-2-metiquinazolin-5-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Se hacen reaccionar primero 1,72 g (5,30 mmol) de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 0,85 g (4,80 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metil-quinazolina análogamente al Ejemplo 2 en 64 ml de dicloroetano y 13 ml de ácido acético. Se obtienen 600 mg de producto intermediario purificado. Se disuelven 200 mg (0,42 mmol) de esta imina en 7 ml de THF y se añaden a 0 °C 60 mg (0,84 mmol) de cianoborhidruro de sodio. Al cabo de 1 h se agregan algunas gotas de metanol / ácido acético (1:1), así como otros 15 mg (0,21 mmol) de cianoborhidruro de sodio y se agita durante 2 h más. La reacción se interrumpe por adición de solución saturada de cloruro de amonio y se elabora análogamente al Ejemplo 26. El producto bruto se cromatografía

en gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo 20%). Este producto se extrae en un poco de cloroformo, se mezcla con una punta de espátula de dióxido de manganeso y se agita durante 1 h. La pirolusita se filtra, el filtrado se concentra y se cromatografía en un poco de gel de sílice con hexano/acetato de etilo 20-50%. Se obtienen 5 mg del producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,49 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 5,92 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 9,19 (s, 1H); MS (CI): 486/488 (M+H).

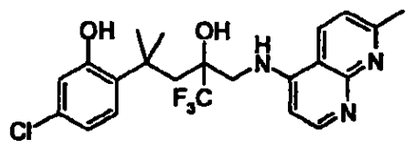
Ejemplo 52



4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 10 se hace reaccionar 1-amino-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)propan-2-ol con 5-cloro-2-metil-1,8-naftiridin en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,46 (d, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,70 (s, 3H), 3,22 (d, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,89 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,58 (s, 1H).

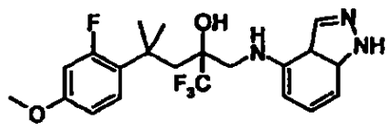
Ejemplo 53



4-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(2-metil-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metıl-1-(2-metıl-1,8-naftiridin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol en el producto deseado. ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,47 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,02 (d, 1H), 2,18 (d, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,14 (d, 1H), 3,24 (dd, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 54



4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2- (trifluorometil)-pentan-2-ol

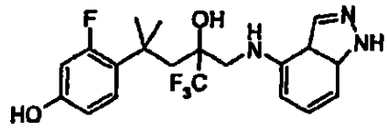
4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluoroetil)pentanal

Análogamente a la síntesis de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometıl)pentanal (Ejemplo 45) se obtienen a partir de 3 g de 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hıdroxi-4-metıl-2-(trifluorometil)pentanol (Ejemplo 47) 1,73 g del compuesto del título en forma de

aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,39 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,52 - 6,65 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 9,04 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 82 mg de 4-amino-1H-indazol y 192 mg de 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 281 mg de cianoborhidruro de sodio a 152 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,47 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 2,50 (d, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,00-4,11 (m, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,90 (s, 1H)

Ejemplo 55

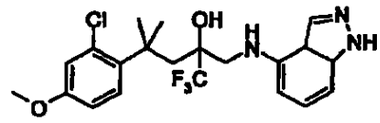


4-(2-Fluoro-4-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 80 mg de 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 3 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 76 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 2,49 (d, 1H), 3,28 (d, 1H),

3,37 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,88 (s, 1H)

Ejemplo 56



4-(2-Cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

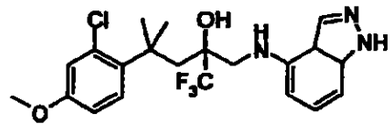
4-(2-Cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la síntesis de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal (Ejemplo 45) se obtienen a partir de 150 mg de 4-(2-cloro-4-metlioxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol 101 mg del compuesto del título en forma de aceite amarillo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,52 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 9,11 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 36 mg de 4-amino-1H-indazol y 90 mg de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 114 mg de cianoborhidruro de sodio a 54 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,56 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,79

(s, 3H), 5,56 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,90 (s, 1H)

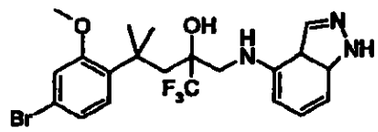
Ejemplo 57



4-(2-Cloro-4-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2(trifluorimetil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 27 mg de 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 0,93 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 11 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,54 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 3,25-3,46 (m, 2H), 4,01 (bs, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,86 (s, 1H)

Ejemplo 58



4-(4-Bromo-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(4-Bromo-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentano-1,2-diol

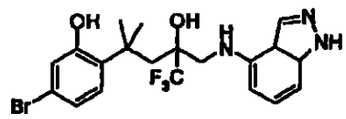
Se disuelven 2,55 g (6,17 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanoico (sintetizado en dos etapas a partir de ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-oxopentanoico (WO 98/54159) en 102 ml de éter dietílico, se mezclan de 0 a -5 °C en porciones con 351,3 mg (9,256 mmol) de hidruro de litio y aluminio y se agita durante tres horas y media a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con enfriamiento en baño de hielo gota a gota con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se agita durante 15 minutos a 5 °C y luego durante una hora a temperatura ambiente. El precipitado producido se filtra con succión, se lava posteriormente con éter dietílico y se concentra el filtrado en el evaporador giratorio. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano). Además de 308 mg del aldehído (ver siguiente etapa) se obtienen 2,025 g (88,4%) del diol.

4-(4-Bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal

Se oxidan 2,03 g (5,442 mmol) de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentano-1,2-diol según Swern tal como se describió en el Ejemplo 49 en el aldehído. Se aíslan 1,839 g (91,4%) del compuesto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,45 (3H), 2,23 (1H), 3,35 (1H), 3,58 (1H), 3,90 (3H), 6,93-7,09 (3H) 9,03 (1H).

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 181 mg de 4-amino-1H-indazol y 500 mg de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 334 mg de cianoborhidruro de sodio a 190 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,01-4,10 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,88 (s, 1H)

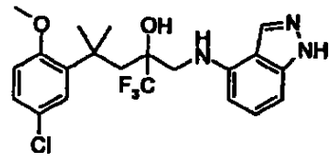
Ejemplo 59



4-(4-Bromo-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 90 mg de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 3,8 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 14 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,48 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 2,86 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 4,22 (bs, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,95 (s, 1H)

Ejemplo 60



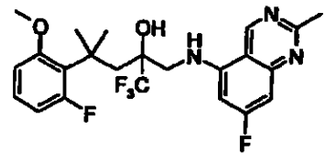
4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-(1H-indazol-4-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se oxidan 2 g (6,12 mmol) de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentano-1,2-diol con 854,6 mg (6,733 mmol) de cloruro de oxalilo y 1,05 ml (14,812 mmol) de DMSO según Swern tal como se describió en el Ejemplo 49. Tras elaborar, se obtienen 1,95 g (98,4%) del aldehído deseado que se emplea crudo en la siguiente etapa. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,49 (3H), 2,27 (1H), 3,32 (1H), 3,59 (1H), 3,88 (3H), 6,78 (1H), 7,10 (1H), 7,20 (1H), 9,09 (1H).

Análogamente al Ejemplo 16 se obtiene a partir de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 1H-indazol-4-ilamina el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,60 (3H), 2,25 (1H), 2,78 (1H), 3,13 (1H), 3,35 (1H), 3,83 (3H), 5,60 (1H), 6,82 (1H), 6,87 (2H), 7,15 (1H), 7,25 (1H), 7,40 (1H), 7,86 (1H).

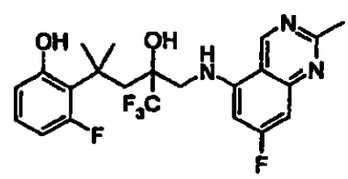
Ejemplo 61



4-(6-Fluoro-2-metoxioxifenil)-4-metil-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,59 (d, 3H), 1,69 (d, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,02 (br., 1H), 5,89 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,14 (ddd, 1H), 8,98 (s, 1H).

Ejemplo 62

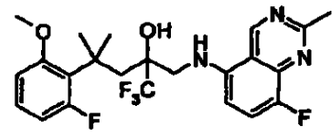


4-(6-Fluoro-2-hidroxioxifenil)-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,64 (d, 3H), 1,73 (d, 3H), 2,40 (d, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,49

(dd, 1H), 3,84 (s, 1H), 5,13 (br., 1H), 5,98 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,93 (ddd, 1H), 8,97 (s, 1H).

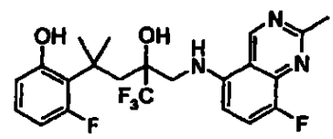
Ejemplo 63



4-(6-Fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,58 (d, 3H), 1,68 (d, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,56 (br., 1H), 6,05 (dd, 1H), 6,58-6,68 (m, 2H), 7,14 (ddd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 64

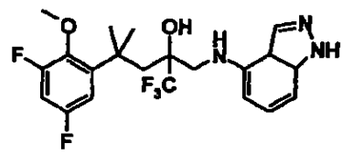


4-(6-Fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-

5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,62 (d, 3H), 1,74 (d, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 4,64 (br., 1H), 6,10 (dd, 1H), 6,46-6,58 (m, 2H), 6,93 (ddd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 65



4-(3,5-Difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

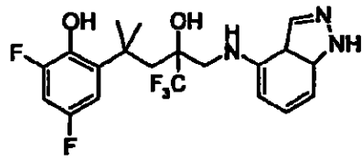
4-(3,5-Difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal se obtienen 90 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,39 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,33 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,98 (d, 3H), 6,15 (dm, 1H), 6,72 - 6,82 (m, 1H), 9,24 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 35 mg de 4-amino-1H-indazol y 85 mg de 4-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 99 mg de cianoborhidruro de sodio a 43 mg del compuesto del tí-

tulo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,45 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 4,01 (d, 3H), 5,81 (d, 1H), 6,78 (ddd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,93 (ddd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,90 (s, 1H)

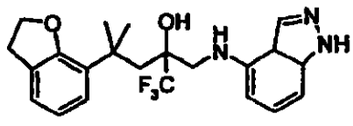
Ejemplo 66



4-(3,5-Difluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 37 mg de 4-(3,5-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 1,3 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 14 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 6,78 (dt, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,94 (dt, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,89 (s, 1H)

Ejemplo 67

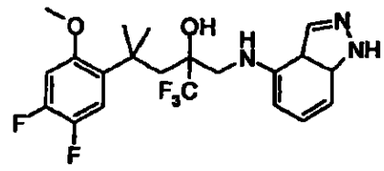


4-(2,3-Dihidrobenzofuranil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluormetil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene

la correspondiente imina a partir de 32 mg de 4-amino-1H-indazol y 75 mg de 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 134 mg de cianoborhidruro de sodio a 64 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,45 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,64 (d, 1H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 4,48-4,63 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,05-7,23 (m, 3H), 7,85 (s, 1H)

Ejemplo 68



4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

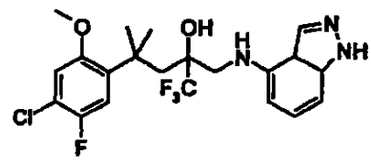
4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal se obtienen 695 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,38 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,76 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 9,08 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 82 mg de 4-amino-1H-

indazol y 200 mg de 4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 319 mg de cianoborhidruro de sodio a 155 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,32 (bd, 1H), 3,82 (s, 3H), 5,63 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H)

Ejemplo 69



4-(4-Cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

4-(4-Cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanol se obtienen 1,55 g de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal como fracción 1 y 1,32 g de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol como fracción 2.

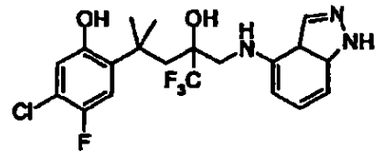
Fracción 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,36 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,28 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 9,11 (s, 1H)

Fracción 2: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,4 (s, 3H), 1,48

(s, 3H), 2,23 (d, 1H), 2,47 (d, 1H), 2,91 (s, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,5 dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,1 (d,1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 78 mg de 4-amino-1H-indazol y 200 mg de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 280 mg de cianoborhidruro de sodio a 116 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,43 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,31 (bd, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,55 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,88 (s, 1H)

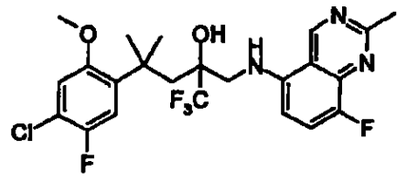
Ejemplo 70



4-(4-Cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 100 mg de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol y 3,3 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 30 mg del compuesto del título. P. f. = 171-173 °C

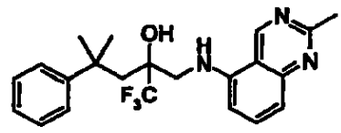
Ejemplo 71



4-(4-Cloro-5-fluoro-2-metoxioxifenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,48 (br., 1H), 5,88 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 9,20 (s, 1H).

Ejemplo 72



4-Metil-1-(2-metiquinazolin-5-ilamino)-4-fenil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-trifluorometil-pentanal

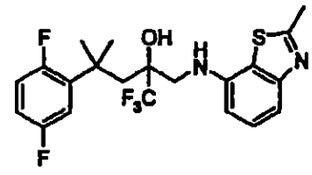
Se mezclan 10,4 g de ácido 4-metil-2-oxo-4-fenilpentanoico (documento WO 98/54159) en 250 ml de dimetilformamida a -5 °C con 4,1 ml de cloruro de tionilo y después de 15 min con 4 ml de metanol. Al cabo de 15 h a temperatura ambiente, la preparación se diluye con agua y se ex-

trae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan (Na_2SO4) y se concentran, obteniendo 9,3 g de éster metílico del ácido 4-metil-2-oxo-4-fenilpentanoico. Se mezclan en 558 ml de DMF a -5 °C con 15,5 ml (104,63 mmol) de (trifluorometil)trimetilsilano y 20,5 g (63,28 mmol) de carbonato de cesio y se agitan durante 16 h a temperatura ambiente. Se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se seca (Na_2SO4). El producto intermediario concentrado se extrae en 200 ml de THF y se añaden 50 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se agita durante 2 horas, se añade agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y se seca (Na_2SO4). Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-30%) se obtienen 8,35 g de éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-metil4-fenil-2-(trifluorometil)pentanoico. El éster (8,3 g, 28,59 mmol) se disuelve en 180 ml de THF, y se añade durante un período de 2,5 horas 1,52 g (36,20 mmol) de hidruro de litio y aluminio en pequeñas porciones. Después de una conversión total, se añaden gota a gota 5 ml de acetato de etilo y después de otros 10 min se añaden cuidadosamente 10 ml de agua. Se filtra del precipitado formado y se lava cuidadosamente con acetato de etilo. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-35%) se obtienen 5,40 g de 4-metil-4-fenil-2-

(trifluorometil)pentano-1,2-diol. A 2,5 g (9,53 mmol) de Diol en 75 ml de diclorometano y 28 ml de DMSO se añaden 5,7 ml (40,3 mmol) de trietilamina y en porciones durante 20 min 5 g de complejo de piridina-SO_3. Se agita durante 2 horas y se agregan 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita durante otros 15 min, las fases se separan y se extraen con diclorometano. Se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y se obtienen 3 g de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,34 (s. 3H), 1,44 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,66 (d, 1H), 3,64 (s, 1H), 7,03-7,41 (m, 4H), 8,90 (s, 1H).

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 4,70 (br., 1H), 6,12 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,58(t, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 73

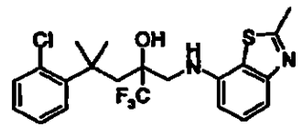


4-(2,5-Difluorofenil)-4-metil-1-(2-metil-benzotiazol-7-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Se mezclan 110 mg (0,66 mmol) de 2-metil-benzotiazol-7-

ilamina en 1 ml de ácido acético con 150 mg (0,53 mmol) de 4-(2,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal, disueltos en 10 ml de dicloroetano, se calienta a reflujo 4 h sobre tamiz molar (4 A) y otras 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se distribuye entre agua y diclorometano, se extraen con diclorometano y se lavan las fases orgánicas combinadas (solución saturada de NaCl), se secan (Na_2SO4) y se concentran. El producto intermediario obtenido según cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (20%) (97 mg) se extrae en ácido acético, se mezcla con 10 mg de $NaBH_4$ y la mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Se divide entre agua y diclorometano, se extrae, se lavan las fases orgánicas combinadas (solución saturada de NaCl), se secan (Na_2SO4) y se concentran. Se obtienen 90 mg de producto que se puede cristalizar en hexano/éter dietílico. MS (CI): 445 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,61 (s, br, 6H), 2,26 (d, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 3,27 (d, br, 2H), 3,49 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,82-7,02 (m, 2H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H).

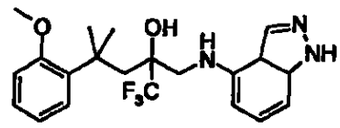
Ejemplo 74



4-(2-Clorofenil)-4-metil-1-(2-metil-benzotiazol-7-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 5 se obtiene a partir de 7-amino-2-metilbenzotiazol (Libeer et al. Bull. Soc. Chim. Belg.; 1971; 80; 43-47) y 4-(2-clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal el producto deseado. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (3H), 1,73 (3H), 2,20 (1H), 2,80 (3H), 3,09 (1H), 3,18 (1H), 3,23 (4H), 5,78 (1H), 7,13 (1H), 7,20-7,35 (2H), 7,37-7,45 (2H), 7,60 (1H).

Ejemplo 75



4-(2-Metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

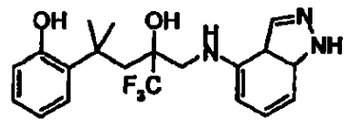
4-(2-Metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluormetil)pentanal

Análogamente a la vía de síntesis descrita de 4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal (Ejemplo 32) se obtienen a partir de 28,6 g de éster etílico del ácido 4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico (documento WO 98/54159) 7,9 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,40 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,2 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,83 - 6,94 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,24 (dt, 1H), 8,94 (s, 1H)

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene

la correspondiente imina a partir de 139 mg de 4-amino-1H-indazol y 300 mg de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y luego se reduce con 627 mg de cianoborhidruro de sodio a 310 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,48 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,33 (d, 1H), 2,77 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,98-4,08 (m, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,04 (dt, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H)

Ejemplo 76



4-(2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente a la preparación del Ejemplo 3 se obtienen de la reacción de 20 mg de 4-(2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol y 0,75 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano) 15 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,52 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,32 (d, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,22 (bs, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,04-7,16 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,93 (s, 1H)

Ejemplo 77 y 78

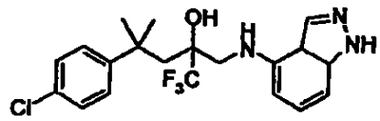
(-)-4-(2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)pentan-2-ol y (+)-4-(2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol Separación de (+/-)-4-(2-hidroxifenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

La mezcla enantiomérica se separa por cromatografía en material de soporte quiral (CHIRALPAK AD®, empresa DAICEL) con hexano / etanol (70 : 30, vvv). Se obtienen de esta manera

el enantiómero A: MS (ei) M^+ = 392 y

el enantiómero B: MS (ei) M^+ = 392

Ejemplo 79



4-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(1H-indazol-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

2-(4-Clorofenil)-2-metilpropanal

Se mezclan en porciones 10 g de cianuro de 4-clorobencilo y 14,3 ml de yoduro de metilo en 140 ml de DMF a 0 °C con hidruro de sodio (al 60% en aceite). Se agita durante la noche y luego se mezcla con agua y acetato de etilo. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Se extrae a fondo con agua, se lava con sal-

muera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 95:5) se obtienen 11,73 g de 2-(4-clorofenil)-2-metilpropionitrilo en forma de aceite incoloro. Se mezcla en tolueno a -78 °C lentamente con 55,4 ml de solución de hidruro de diisobutilaluminio (20% en tolueno) y al cabo de 4 h a -78 °C se añaden gota a gota 50 ml de acetato de etilo. Se agita bajo calentamiento hasta temperatura ambiente durante la noche y se añade agua. Tras filtrar por kieselguhr, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 95:5) se obtienen 10,2 g de 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanal en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,46 (s, 6H), 7,20 (d, 1H), 7,29-7,43 (m, 3H), 9,48 (s, 1H)

Ácido 4-(4-clorofenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico

Una solución de 15,04 g de éster etílico del ácido 2-dietilfosfono-2-etoxiacético en 50 ml de tetrahidrofurano se mezcla bajo enfriamiento con hielo en un lapso de 20 minutos con 30 ml de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano-heptano-tolueno y se agita durante 15 minutos a 0 °C. En un lapso de 30 minutos se añade una solución de 10,2 g de 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanal en 50 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. Al cabo de 20 horas a temperatu-

ra ambiente se añade ácido sulfúrico 2 N, se extrae con acetato de etilo, se seca (Na_2SO4) y se concentra. El producto bruto se saponifica con 200 ml de lejía de sosa 2 M / 400 ml de etanol. Se obtienen 13,8 g de ácido que se calientan con 300 ml de ácido sulfúrico 2 N y 100 ml de ácido acético glacial bajo vigorosa agitación a reflujo durante 3 horas. Después de la extracción con acetato de etilo y lavado con agua se obtienen 10,9 g de ácido 4-(4-clorofenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico en forma de aceite rojo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,47 (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,73 (bs, 1H)

4-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-1-al

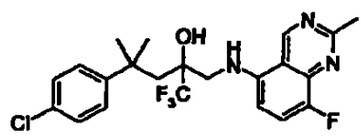
Análogamente a la síntesis de 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal (Ejemplo 45) se obtienen, por esterificación de 10,9 g de ácido 4-(4-clorofenil)-4-metil-2-oxo-valeriánico en etanol / ácido sulfúrico, reacción del producto con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio y reducción del hidroxiéster formado con hidruro de litio y aluminio, 4,22 g de 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol en forma de aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,39 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,19 (d, 1H), 2,83 (bs, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 7,26-7,38 (m, 4H).

A 2 g (6,7 mmol) de diol en 50 ml de diclorometano y 22

ml de DMSO se añaden 6,8 ml (33,3 mmol) de trietilamina y en porciones durante 20 min, 1,5 g de complejo de piridina-SO_3. Se agita durante 5 horas y se añaden 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita durante 15 min más, las fases se separan y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y se obtienen según cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 0-30%) 1,27 g de producto. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,34 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,66 (d, 1H), 3,64 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,90 (s, 1H).

Análogamente a la preparación del Ejemplo 30 se obtiene la correspondiente imina a partir de 158 mg de 4-amino-1H-indazol y 350 mg de 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 100 mg de la imina se reducen luego con 216 mg de cianoborhidruro de sodio a 68 mg del compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,42 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 2,31 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,89 (s, 1H)

Ejemplo 80

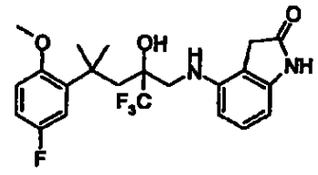


4-(4-Clorofenil)-4-metil-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-

ilamino)-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 25 se hace reaccionar 4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanal con 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,79 (br., 1H), 2,90 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 4,37 (br., 1H), 5,98 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,49 (d, 2H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 81



4-{[4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1,3-dihidroindol-2-ona

Dimetil-2-(2,6-dinitrofenil)-malonato

Se disuelven 42,95 g (311,03 mmol) de dimetilmalonato en 300 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclan en porciones con 35,15 g (296,22 mmol) de ter.-butilato de potasio. Después de destilar el ter.-butanol producido, se enfría la mezcla de reacción hasta 20 °C. A la mezcla se añaden continuamente 30 g (148,11 mmol) de 2,6-diclorobenceno en porciones. Después de agitar durante 3 horas a 90 °C se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 800 ml de solución 1% de NaOH (enfriada con

395
396

hielo) y se extrae tres veces con éter metil-ter.-butílico. Las fases combinadas de éter se descartan después del control con CCD. La fase acuosa se acidifica cuidadosamente bajo enfriamiento con baño de hielo con ácido nítrico concentrado (p = 65 %). Seis extracciones con éter metil-ter.-butílico, elaboración usual de los extractos orgánicos combinados (agua, salmuera, secado, filtración y rotación del solvente) proporcionan un residuo que se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo/hexano). Se aíslan 12,09 g (27,09 %) del compuesto deseado.

(2,6-Dinitrofenil)-acetato de metilo

Se mezclan 10,08 g (33,8 mmol) de dimetil-2-(2,6-dinitrofenil)-malonato en 54 ml de ácido acético glacial con 2,7 ml de ácido perclórico y se calientan a reflujo a 125 °C. En este caso, se destiló el acetato de etilo producido. Al cabo de 90 minutos la reacción se interrumpe, ya que ya no hay más material de partida de acuerdo con la CCD. La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se agitan con solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5%, con agua y con salmuera. Tras secar la fase orgánica, filtrar el agente de secado y hacer rotar el solvente, queda un residuo que se cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano). Se aíslan 4,69 g de ácido (2,6-dinitrofenil)-acético que luego se esterifica con metanol

(16 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,4 ml). Para ello se hierven a reflujo el ácido y los reactivos durante siete horas a reflujo. El metanol se hace girar y el residuo se elabora en forma usual. Después de cromatografiar en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / hexano) se obtienen 4,43 g (89 %) del éster deseado.

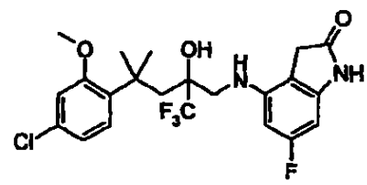
4-Amino-1,3-dihidroindol-2-ona

Se vierten 4,43 g (18,45 mmol) de (2,6-dinitrofenil)-acetato de metilo en 38,8 ml de ácido acético glacial y 11 ml de agua y se mezclan con 3,75 g de hierro en polvo y se agita durante cuatro horas. Aquí se produce un calentamiento de 40 a 60 °C. La mezcla de reacción se vierte en agua helada, se mezcla con acetato de etilo y se agita vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se filtra sobre un filtro de fibras de vidrio, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa otras dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan y el solvente se aísla después de filtrar el agente de secado. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente metanol / diclorometano). Se aíslan 2,38 g de la 4-nitro-indol-2-ona. El nitroderivado se mezcla en ácido acético glacial/agua con 2,7 g de hierro en polvo y se hace correr el ciclo antes descrito una vez más. Se aíslan ahora 1,63 g de la amina deseada.

Análogamente al Ejemplo 27 se hace reaccionar 4-(5-

fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-trifluorometilpentanal con 4-amino-1,3-dihidroindol-1-ona en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,04 (s, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,71 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,78 (s, br, 1H)

Ejemplo 82



4-{[4-(5-Cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1,3-dihi-6-fluordroindol-2-ona

Se disponen 180 mg (0,60 mmol) de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 100 mg (0,60 mmol) de 4-amino-6-fluorindol-2-ona en 15 ml de dicloroetano y 3 ml de ácido acético, se añaden aproximadamente 100 mg de tamiz molecular en polvo (4 A) y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 h. Después de enfriar se filtra, el filtrado se divide entre diclorometano y solución saturada de $NaHCO_3$ y las fases se separan. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. Los disolventes se eliminan y el producto bruto se cromatografía en gel de sílice (eluyente

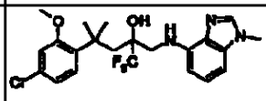
hexano/acetato de etilo 20-100%). Se obtienen 40 mg de imina, que se extrae en 5 ml de metanol, se mezcla con algunas gotas de ácido acético y aproximadamente 20 mg de cianoborhidruro de sodio y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se interrumpe por adición de solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrae con diclorometano, se lava con solución saturada de NaCl y se seca con Na_2SO4. La purificación por cromatografía del producto bruto (gel de sílice, eluyente hexano/acetato de etilo 20-100%) proporciona 4 mg del producto deseado. MS (ESI): 475/477 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,99-3,21 (m, 4H), 3,47 (t, br, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,52 (dd, 1H), 6,08 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,68 (s, br, 1H).

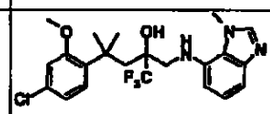
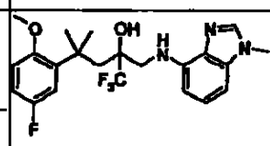
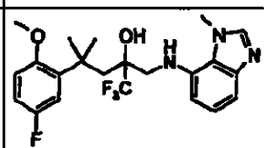
Ejemplos 83 - 92

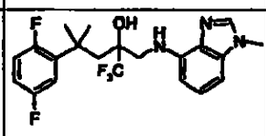
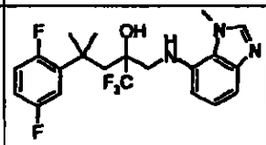
Disposición de trabajo general para la preparación de derivados de N-metilbencimidazol:

Se disponen 0,70 mmol del ventanal sustituido y 1,05 mmol del componente amino (4-metil-1H-bencimidazol-4-ilamina, compárese por ejemplo V. Milata, D. Ilavsky, J. Saloò, Bull. Soc. Chim. Belg. 1997, 106, 731-732; 3-metil-3H-bencimidazol-4-ilamina, compárese por ejemplo M. Kamel, M. I. Ali, M. M. Kamel, Tetrahedron 1966, 22, 3351-3354) con aproximadamente 80 mg de tamiz molecular (4 A en polvo) en 10 ml de dicloroetano y 1 ml de ácido acético y se calienta

durante 7 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se combina con solución tampón de fosfato (1 M, pH 7) y diclorometano, se filtra y las fases se separan. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. Los disolventes se eliminan en el evaporador giratorio y el producto intermediario se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente hexano/acetato de etilo). La imina formada se extrae en un poco de metanol, se añaden algunas gotas de ácido acético y se añade $NaCNBH_3$ (2-3 equivalentes). La solución se agita durante 3 h a temperatura ambiente, la reacción termina por adición de solución tampón de fosfato (1 M, pH 7) y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se seca con Na_2SO4. El producto bruto se filtra sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo.

Nombre Ejemplo	Estructura	Ausb	MS	^{1}H-RMN (300 MHz)
1,1,1-Trifluoro-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-(4-		38%	456/458 (M+H, Cl)	1,36 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,01 (d, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,84

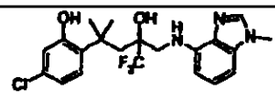
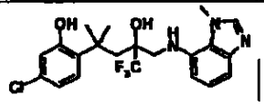
metil-1H-bencımidazol-4-ilamin)a				(s, 3H), 5,01 (t, br, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,85-6,99 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,99 (s, 1H). (d6- DMSO)
1,1,1- Trifluoro-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-(3-metil-3H-bencimidazol-4-ilamina)		38%	-	1,42 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,00 (d, 1H),2,77 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 5,70 (d, 1H), 6,84-7,07 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 8,04 (s, 1H). (CD_3OD)
1,1,1-Trifluoro-4(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-bencımidazol-4-ılamına)		28%	440 (M+H, ESI)	1,43 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,08 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,79 (d, 1H), 6,73-6,88 (m, 3H), 7,03-7,13 (m, 2H), 8,11 (s, 1H). (CD_3OD)
1,1,1-Trıfluoro-4-(5-fluoro-2-		18%	-	1,56 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,28 (d, 1H), 3,01 (d, 1H),

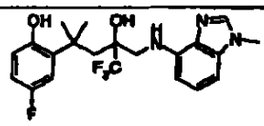
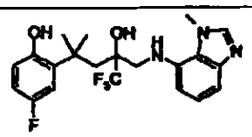
metoxi-fenil)-4-metil-2-(3-metil-3H-bencimidazol-4-ilamina)				3,06 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 5,94 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,82 (s, 1H). ($CDCl_3$)
1,1,1-Trifluoro-4-(2,5-difluorofenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-benzimidazol-4ilamina)		40%	427 (M, El)	1,42 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,21 (d, 1H), 2,45 (d, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,25 (t, br, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,93-7,16 (m, 4H), 7,98 (s, 1H). (d6-DMSO)
1,1,1-Trifluoro-4-(2,5-difluorofenil)-4-metil-2-(3metil-3H-benzimidazol-4ilamin)		90%	428 (M+H, ESI)	1,47 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,57 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,94 (d, 1H), 6,80-6,93 (m, 2H), 6,99-7,13 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,88 (s, 1H). ($CDCl_3$)

Disposición general de trabajo para la separación del

éter metílico en caso de derivados de N-metilbencimidazol:

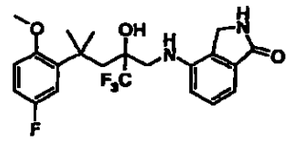
Se disponen aproximadamente 0,1 mmol del éter metílico en aproximadamente 3 ml de diclorometano y se añade aproximadamente 1 ml de una solución de BBr_3 (1 M en diclorometano). Se agita durante 2 h a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se añade la solución en solución saturada de $NaHCO_3$, se separan las fases y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se secan con Na_2SO4. El producto bruto se cristaliza en éter dietílico/hexano. Se obtienen rendimientos de aproximadamente 50%.

Nombre	Estructura	MS	^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)
1,1,1-Trifluoro-4-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-bencimidazol-4-ilamina)		442/444 (M+H, ESI)	1,32 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 3,00-3,16 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 5,98 (d, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 8,98 (s, 1H). (CD_3OD)
1,1,1-Trifluoro-4-(4-		MS 442/444	

cloro-2-hidroxi-fenil) 4-metil-2-(3-metil-3H bencı-midazol-4-ilamina)		(M+H, ESI)	
1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-metil-2-(4-metil-1H-bencimidazol-4-ilamina)		426 (M+H, ESI)	1,47 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,97-2,03 (m, 2H), 3,06 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,86 (d, 1H), 6,57-6,82 (m, 3H), 6,98-7,06 (m, 2H), 8,01 (s, 1H). (CD_3OD)
1,1,1- Trifluo-ro-4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)4-metıl-2-(3-metil-3H-bencımidazol-4-ılamina)		426 (M+H, ESI)	1,47 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 5,84 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,50-6,57 (m, 1H), 6,92-7,06

			(m, 3H), 8,09 (s, 1H). (CD_3OD)

Ejemplo 93



4-{[4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-2,3-dihidroisoindolon-1(2H)-ona

Éster metílico del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico

Se vierten 30 g (165,6 mmol) de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 150 ml de metanol y se hierven a reflujo tras la adición de 2,9 ml de ácido sulfúrico concentrado durante dos días. Después de enfriar, el producto cristalizado (25,55 g = 79 %) se filtra por succión y así se aplica en la siguiente etapa.

Éster metílico del ácido 2-(bromometil)-3-nitrobenzoico

Se vierten 25,55 g (130,9 mmol) de éster metílico del ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 300 ml de tetracloruro de carbono, se mezclan con 25,6 gramos (141,7 mmol) de N-bromosuccinimida y 62,8 mg de peróxido de benzoílo. Después de hervir a reflujo durante siete días, se filtra la succinimida por succión después de enfriar y luego se hace rotar el filtrado hasta sequedad. Queda un remanente de compuesto deseado que se emplea en bruto en la siguiente etapa.

Éster metílico del ácido 2-(azidometil)-3-nitrobenzoico

Se mezclan 10 g (36,5 mmol) de éster metílico del ácido 2-(bromometil)-3-nitrobenzoico , con 36 ml de N,N-dimetilformamida y 24 ml de agua. Tras añadir 3,54 g de azida sódica, la preparación se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con éter metil-ter.-butílico, se lava dos veces con agua y una vez con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio se filtra y se hace rotar el solvente. La azida deseada se obtiene en un rendimiento del 89,6 % (7,72 g) y se aplica cruda.

4-Amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona

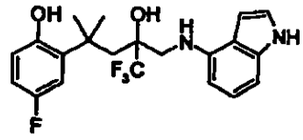
Se vierte 1 g (4,2 mmol) de éster metílico del ácido 2-(azidometil)-3-nitrobenzoico en 10 ml de etanol y 2 ml de ácido acético glacial y se mezclan con 148,5 mg de Pd/C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, se filtra el catalizador por succión a través de un filtro de fibras de vidrio y el filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo). Se aíslan 391,5 mg (62,4 %) del compuesto deseado.

Análogamente al Ejemplo 30 se hace reaccionar 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-trifluorometilpentanal con 4-amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona en el producto deseado.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6): δ = 1,37 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,03 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,01-4,14 (m, 2H),

4,77 (br., 1H), 5,76 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,01-7,16 (m , 4H), 8,35 (s, 1H)

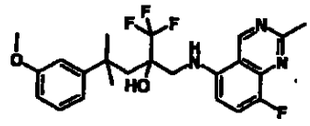
Ejemplo 94



4-(5-Fluoro-2-hidroxıoxifenıl)-1-(1H-ındol-4-ılamıno)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-1-(1H-indol-5-ilamino)-2-(trifluorometıl)-pentan-2-ol en el producto deseado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,49 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,60 (s, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,86-6,97 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 8,14 (br, 1H)

Ejemplo 95



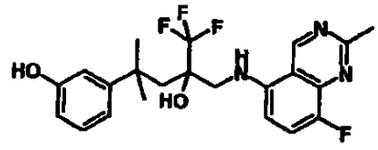
1,1,1-Trifluoro-2-[(8-fluoro-2-metil-quinazolin-5-ilamino)-metil]-4-(3-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol

El compuesto se sintetizó, partıendo de los correspondientes precursores, de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo 13. Se aislaron en la última etapa 26,9 mg (17,8%)

del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,49 (3H), 1,69 (3H), 2,19 (1H), 2,56 (1H), 2,85 (3H), 2,93 (1H), 3,12 (1H), 3,64 (3H), 5,90 (1H), 6,58 (1H), 7,00 (1H), 7,03-7,20 (2H), 7,38 (1H), 9,38 (1H).

Ejemplo 96

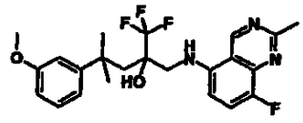


3-(4,4,4-Trifluoro-3-[(8-fluoro-2-metil-quinazolin-5-ilamino)-metil-3-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-fenol

El compuesto se obtuvo, partiendo del éter, tal como se describió en el Ejemplo 95, por separación del éter con BBr_3. Se aislaron en la última etapa 6 mg (29,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,49 (3H), 1,65 (3H), 2,15 (1H), 2,50 (1H), 2,82 (3H), 2,95 (1H), 3,17 (1H), 6,02 (1H), 6,53 (1H), 6,90-7,13 (3H), 7,39 (1H), 9,38 (1H).

Ejemplo 97



(+)-1,1,1-Trifluoro-2-[(8-fluoro-2-metil-cinazolin-5-ilamino)-metil]-4-(3-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol

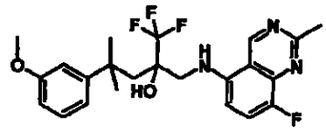
El compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 95 se

separa en una columna quiral (Chiralpak AD 20□, eluyente hexano/isopropanol) en sus enantiómeros.

(+)-enantiómero: Ejemplo 97;

(-)-enantiómero: Ejemplo 98.

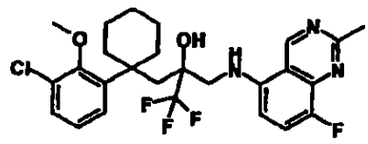
Ejemplo 98



(-)-1,1,1-Trifluoro-2-[(8-fluoro-2-metıl-cinazolin-5-ilamino)-metil]-4-(3-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol

Condıcıones para la separación en racematos, ver Ejemplo 97.

Ejemplo 99

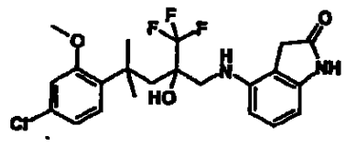


3-[1-(3-Cloro-2-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1,1,1-trifluoro-2-[(8-fluoro-2-metil-quinazolin-5-ilamino)-metil]-propan-2-ol

El compuesto se sintetizó, partiendo de los correspondientes precursores, de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo anterior. Se aislaron en la última etapa 32 mg (31,9%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,00-2,50 (12H), 2,60-3,30 (6H), 3,79 (3H), 4,15-4,55 (1H), 5,60-5,85 (1H), 6,82 (1H), 6,95 (1H), 7,10-7,50 (2H), 9,10 (1H).

Ejemplo 100



(-)-4-[4-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El compuesto se sintetizó, partiendo de los correspondientes precursores, de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo anterior. Se aislaron en la última etapa 117,1 mg (97,7%) del compuesto deseado como racemato.

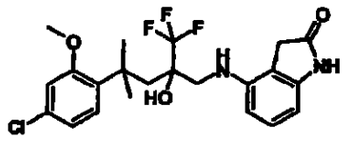
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,44 (3H), 1,58 (3H), 2,09 (1H), 2,20 (1H), 2,65 (1H), 2,95-3,27 (3H), 3,88 (3H), 5,99 (1H), 6,34 (1H), 6,85-7,08 (3H), 7,32 (1H), 7,99 (1H).

A continuación se realizó una separación en racematos. Después de la cromatografía en una columna quiral (Chiralpak AD 20□, eluyente hexano/etanol) se obtuvieron ambos enantiómeros.

(-)-enantiómero: Ejemplo 100;

(+)-enantiómero: Ejemplo 101.

Ejemplo 101

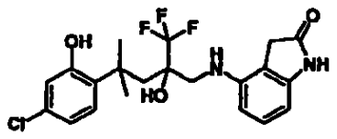


(+)-4-[4-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Condiciones para la separación en racematos, ver Ejemplo

101.

Ejemplo 102

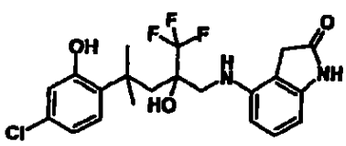


(-)-4-[4-(4-Cloro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El compuesto se sintetizó por separación del éter del compuesto descrito en el Ejemplo 100.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,32 (3H), 1,49 (3H), 2,43 (1H), 2,59 (1H), 3,10 (1H), 3,21-3,40 (3H), 5,87 (1H), 6,24 (1H), 6,58 (1H), 6,69 (1H), 6,95 (1H), 7,18 (1H).

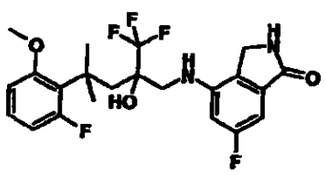
Ejemplo 103



(+)-4-[4-(4-Cloro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El compuesto se sintetizó por separación del éter del compuesto descrito en el Ejemplo 101. Para los datos de ^{1}RMN, ver Ejemplo 102.

Ejemplo 104

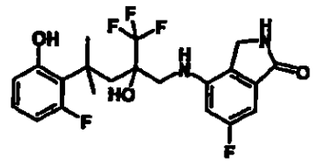


6-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilamino]-2,3-dihidro-isoındol-1-ona

El compuesto se sıntetizó, partiendo de los correspondientes precursores, de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo anterior. Se aislaron en la última etapa 62,5 mg (77,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,53 (3H), 1,79 (3H), 1,98 (1H), 2,95-3,12 (2H), 3,25 (1H), 3,90 (3H), 4,09-4,28 (2H), 6,00 (1H), 6,62 (1H), 6,71 (1H), 6,83 (1H), 7,19 (1H).

Ejemplo 105

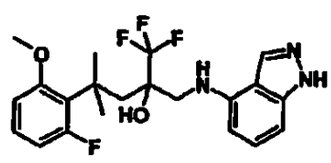


6-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-6-hidroxi-fenıl)-2-hıdroxı-4-metil-2-trıfluorometil-pentilamino]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

El compuesto se obtuvo por separación del éter del compuestos descrito en el ejemplo anterior con BBr_3. Se aislaron 37,5 mg (69,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,54 (3H), 1,82 (3H), 1,89 (1H), 3,05 (1H), 3,20-3,40 (2H), 4,10-4,28 (2H), 6,05 (1H), 6,47 (1H), 6,58 (1H), 6,70 (1H), 6,98 (1H).

Ejemplo 106

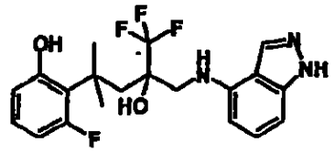


1,1,1-Trifluoro-4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-[(1H-indazol-4-ilamino)-metil]-4-metil-pentan-2-ol

El compuesto se sintetizó, partiendo de los correspondientes precursores, de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo anterior. Se aislaron en la última etapa 51,2 mg (72,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,54 (3H), 1,80 (3H), 2,03 (1H), 3,00-3,19 (2H), 3,35 (1H), 3,85 (3H), 5,65 (1H), 6,63 (1H), 6,70-6,84 (2H), 7,08 (1H), 7,18 (1H), 7,93 (1H).

Ejemplo 107



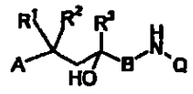
1,1,1-Trifluoro-4-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[(1H-indazol-4-ilamino)-metil]-4-metil-pentan-2-ol

El compuesto se obtuvo por separación del compuesto descrito en el Ejemplo 106 con BBr_3. Se aislaron 20,8 mg (54,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,57 (3H), 1,80 (3H), 1,92 (1H), 3,15 (1H), 3,20-3,50 (2H), 5,70 (1H), 6,40-6,60 (2H), 6,75 (1H), 6,88-7,10 (2H), 7,90 (1H).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I



(I)

en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido,

de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total, un grupo eventualmente sustituido seleccionado de alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_3-C_7, arilo, heteroarilo, (alquil C_1-C_8)-cicloalquilo C_3-C_8, (alquil C_1-C_8)-arilo, o (alquil C_1-C_8)-heteroarilo,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazol o indolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, indazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazol o indolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, en donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, en donde n = 1 ó 2 y los átomos de oxí-

geno y/o de carbono en posición terminal están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^4R^5,

en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

R^3 es un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total,

B es un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, o benzotiazolilo unido a través de cualquier posición, que puede estar eventualmente sustituido con uno o varios radicales del grupo alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5, alquiltio C_1-C_5, perfluoroalquilo C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, o NR^4R^5, en donde R^4 y R^5 pueden ser, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o (CO)-alquilo C_1-C_5,

excluyendo las ftalazinonas,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y eventualmente sus sales fisiológicamente tolerables.

4. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque A es un grupo fenilo eventualmente sustituido.

5. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque A es un radical fenilo sustituido con un grupo hidroxi o un grupo metoxi y un átomo de halógeno.

6. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque Q es un grupo benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo o 1,7- o 1,8-naftiridinilo unido a través de cualquier posición.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque Q es un grupo benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo o indolilo unido a través de cualquier posición.

8. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque se trata de los (+)-enantiómeros.

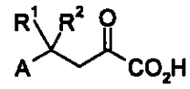
9. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque se trata de los (-)-

enantiómeros.

10. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, caracterizado porque

para el caso de que B = CO,

A1 es un α-cetoácido de la fórmula (II),



(II)

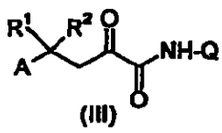
en donde A se define como en la reivindicación 1, R^1 y R^2 son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena, un anillo cicloalquilo C_3-C_6,

se hace reaccionar con una amina de la fórmula

$$Q^1\text{-}NH_2$$

en donde Q^1 es benzotiazol, quinazolina, quinoxalina, cinolina o ftalazina,

en la α-cetoamida (III)



(III)

eventualmente en presencia de reactivos de acoplamiento deshidratantes o después de la activación de la función ácida de la manera conocida por el especialista,

que luego se hace reaccionar

ya sea con compuestos de alquilmetales de la fórmula general (IVa)

R^3-M

en donde M es un metal alcalino, MgX o ZnX, X es halógeno y R^3 es un grupo alquilo C_1-C_8 eventualmente sustituido, de modo independiente entre sí, con uno o varios grupos seleccionados de halógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_3, o un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente fluorado de manera parcial o total, un grupo eventualmente sustituido seleccionado de alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_3-C_7, arilo, heteroarilo, (alquil C_1-C_8)-cicloalquilo C_3-C_8, (alquil C_1-C_8)-arilo o (alquil C_1-C_8)-heteroarilo,

o bien

con un compuesto de silicio de la fórmula (IV)

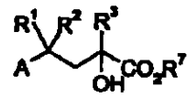
$(R^6)_3$-Si-R^3

en donde R^6 es un grupo alquilo C_1-C_5 y R^3 tiene los significados indicados con anterioridad,

en presencia de un catalizador,

o

A2 se esterifica un α-cetoácido (II) de acuerdo con el método conocido por el especialista, el α-cetoéster (V) se hace reaccionar luego como se describió en A1 con un compuesto de alquilmetal (IVa) o un compuesto de silicio de la fórmula (IV), eventualmente se separa el éster de acuerdo con el método conocido por el especialista y se obtiene un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

en donde R^7 es alquilo C_1-C_5 o hidrógeno,

y luego se hace reaccionar con una amina de la fórmula

$$Q^2\text{-}NH_2$$

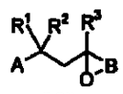
en donde Q^2 es quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo o indolilo,

eventualmente después de activar la función ácida y/o eventualmente en presencia de un catalizador

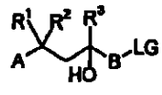
o

B para el caso de que B sea un grupo metileno eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VII) o (VIII)



(VII)



(VIII)

en donde A, B, R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados con anterioridad y LG es un grupo lábil cualquiera,

con un compuesto de la fórmula (IX) o (X)

$$Q\text{-}NH\text{-}R^9 \qquad\qquad Q\text{-}N{=}C{=}O$$

(IX) (X)

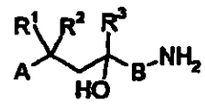
en donde R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1-C_5 o un grupo alcoxi C_1-C_5 o un grupo ariloxicarbonilo y Q es un grupo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, indazolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazol o indolilo

y se separa una oxazolidinona eventualmente formada como intermediario para obtener compuestos de la fórmula (I),

o

se hacen reaccionar compuestos de las fórmulas (VII) o (VIII) con nucleófilos de nitrógeno,

eventualmente se reducen luego con reactivos conocidos por el especialista o se lleva a cabo una hidrogenación catalizada con metales de transición, para obtener compuestos de la fórmula (XI),



(XI)

que luego se hacen reaccionar eventualmente bajo catálisis básica o catálisis con metales de transición con un derivado halogenado de los heterociclos quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol, de acuerdo con el método conocido

por el especialista,

o

se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (XII) preparados de acuerdo con métodos conocidos por el especialista a partir del compuesto (VI) por medio de reducción o alquilación,

en donde R^8 es hidrógeno, metilo o etilo,

en condiciones de aminación reductiva con compuestos de la fórmula

$$Q\text{-}NH_2$$

en donde Q tiene el significado indicado con anterioridad.

11. Preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes o sus mezclas, así como vehículos farmacéuticamente tolerables.

12. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un medicamento.

13. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Resumen

La invención se refiere a derivados de pentanol de la fórmula general (I) sustituidos con quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisoindolona, bencimidazol o indol, a un procedimiento para su preparación y a su uso como antiinflamatorios.

425

426

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2004/0067665

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPK7 *C07D237/30 C07D239/74 C07D 277/64 C07D241/42 C07D471/04*
C07D237/28 C07D231/56 C07D209/34 C07D235/06 C07D209/46
C07D209/08 A61K31/4035 A61K31/404 A61K31/416 A61K31/4184

Segun la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)
IPK7 C07D

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 busqueda eventualmente empleadas)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominacion de la publicación, así como, de ser requerido, indicacion de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
Y	*WO 98/54159 A (SCHERING AG)* *3 de diciembre de 1998 (1998 12 03)* *mencionado en la solicitud* *reivindicaciones 1 – 12, 16, 26 – 29, 31*	*1 – 13*
Y	*WO 00/32584 A (KALKBRENNER FRANK, KROLIKIEWICZ KONRAD (DE), EKERDT ROLAND (DE))* *8 de junio de 2000 (2000 06 08)* *mencionado en la solicitud* *página 20 – página 21, reivindicaciones 1 – 4, 25, 26*	*1 – 13*
Y	*WO 02/10143 A (SCHERING AG)* *7 de febrero de 2002 (2002 02 07)* *página 25 – página 27, reivindicaciones 1, 2, 4 – 6,* *Ejemplos*	*1 – 13*

////

☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuacion del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

Categorías particulares indicadas en publicaciones

"A" publicacion que define el estado general de la tecnica 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 revelacion oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones

"P" publicacion 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 invencion 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

"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la busqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
1 de noviembre de 2004	*09 11.2004*
Nombre y Codigo Postal de ISA European Patent Office – P B 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	**Funcionario Apoderado** *Hass, C*

Formulario PCT/ISA/210 (hoja 2) (enero 2004)

4-26

427

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2004/006765

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
A, P	*WO 03/059899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 24 de julio de 2003 (2003 07 24) mencionado en la solicitud reivindicaciones*	*1 – 13*
A, P	*WO 03/082827 A (SCHERING AG) 9 de octubre de 2003 (2003 10 09) página 8 – página 11, reivindicaciones*	*1 – 13*

427

428

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional: PCT/EP 2004/006765

Documentos de Patente citados en el Informe de Busqueda	Fecha de la publicacion	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicacion
WO 9854159 A	03 12 1998	DE 19723722 A1	10 12 1998
		AU 747083 B2	09 05 2002
		AU 8021198 A	30 12 1998
		BG 64212 B1	31 05 2004
		BG 103903 A	28 04 2000
		BR 9809703 A	11 07 200
		CA 2305458 A1	03 12 1998
		CN 1258286 T	28 06 2000
		EA 4306 B1	26 02 2004
		EE 9900548 A	15 06 2000
		WO 9854159 A1	03 12.1998
		EP 0986545 A1	22.03.2000
		HR 980289 A1	28 02 1999
		HU 0002126 A2	28 06 2001
		ID 23499 A	27 04 2000
		JP 2002502385 T	22 01 2002
		NO 995845 A	27 01 2000
		NZ 501359 A	30 11 2001
		PL 337088 A1	31 07.2000
		SK 160999 A3	11 07 2000
		TR 9902924 T2	21 02.2000
		TW 577882 B	01 03 2004
		US 6245804 B1	12 06 2001
		US 2003203902 A1	30 10 2003
		US 6344454 B1	05 02 2002
		US 2002016365 A1	07 02 2002
		ZA 9804655 A	16 03 1999
WO 0032584 A	08 06 2000	DE 19856475 A1	31 05 2000
		AU 762735 B2	03 07 2003
		AU 1976000 A	19 06 2000
		BG 105527 A	28 02 2002
		BR 9915755 A	28 08 2001
		CA 2352367 A1	08.06 2000
		CN 1334809 T	06 02 2002
		CZ 20011866 A3	12 09 2001
		EA 3299 B1	24.04 2003
		EE 200100283 A	15 08 2002
		WO 0032584 A2	08.06 2000
		EP 1133486 A2	19.09 2001
		HR 20010483 A2	31 12 2003
		HU 0104578 A2	29 04 2002
		JP 2002531446 T	24 09 2002
		NO 20012562 A	26 07 2001
		NZ 511950 A	19 12 2003
		PL 348329 A1	20 05 2002
		SK 7212001 A3	04 02 2003
		US 6323199 B1	27 11 2001
		ZA 200105280 A	26 06 2002
WO 0210143 A	07 02 2002	DE 10038639 A1	21 02 2002
		AU 8200901 A	13 02 2002
		BG 107488 A	31 07.2003
		BR 0112786 A	01 07.2003
		CA 2417444 A1	07.02 2002
		CN 1444570 T	24 09 2003
		CZ 20030216 A3	14 05 2003
		EE 200300043 A	15 10 2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional
PCT/EP 2004/006765

Documentos de Patente citados en el Informe de Busqueda	Fecha de la publicacion	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 0210143 A		WO 0210143 A1	07 02 2002
		EP 1309571 A1	14 05 2003
		HU 0301344 A2	28 08.2003
		JP 2004505068 T	19 02 2004
		NO 20030406 A	27 03 2003
		SK 812003 A3	01 07 2003
		US 2002077356 A1	20 06 2002
WO 03059899 A	24 07 2003	CA 2472746 A1	24 07 2003
		EP 1467982 A1	20 10.2004
		WO 03059899 A1	24.07 2003
		US 2003232823 A1	18 12.2003
WO 03082827 A	09 10 2003	DE 10215316 C1	18 12.2003
		WO 03082827 A1	09 10 2003
		US 2004116694 A1	17 06 2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006765

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D237/30 C07D239/74 C07D277/64 C07D241/42 C07D471/04
C07D237/28 C07D231/56 C07D209/34 C07D235/06 C07D209/46
C07D209/08 A61K31/4035 A61K31/404 A61K31/416 A61K31/4184

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)
IPC 7 C07D

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
Y	WO 98/54159 A (SCHERING AG) 3 December 1998 (1998-12-03) cited in the application claims 1-12,16,26-29,31	1-13
Y	WO 00/32584 A (KALKBRENNER FRANK ; KROLIKIEWICZ KONRAD (DE); EKERDT ROLAND (DE)) 8 June 2000 (2000-06-08) cited in the application page 20 - page 21; claims 1-4,25,26	1-13
Y	WO 02/10143 A (SCHERING AG) 7 February 2002 (2002-02-07) page 25 - page 27; claims 1,2,4-6; examples	1-13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C

[X] Patent family members are listed in 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 November 2004	09/11/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hass, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006765

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A,P	WO 03/059899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 24 July 2003 (2003-07-24) cited in the application claims	1-13
A,P	WO 03/082827 A (SCHERING AG) 9 October 2003 (2003-10-09) page 8 - page 11; claims	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/006765

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9854159	A	03-12-1998	DE	19723722 A1	10-12-1998
			AU	747083 B2	09-05-2002
			AU	8021198 A	30-12-1998
			BG	64212 B1	31-05-2004
			BG	103903 A	28-04-2000
			BR	9809703 A	11-07-2000
			CA	2305458 A1	03-12-1998
			CN	1258286 T	28-06-2000
			EA	4306 B1	26-02-2004
			EE	9900548 A	15-06-2000
			WO	9854159 A1	03-12-1998
			EP	0986545 A1	22-03-2000
			HR	980289 A1	28-02-1999
			HU	0002126 A2	28-06-2001
			ID	23499 A	27-04-2000
			JP	2002502385 T	22-01-2002
			NO	995845 A	27-01-2000
			NZ	501359 A	30-11-2001
			PL	337088 A1	31-07-2000
			SK	160999 A3	11-07-2000
			TR	9902924 T2	21-02-2000
			TW	577882 B	01-03-2004
			US	6245804 B1	12-06-2001
			US	2003203902 A1	30-10-2003
			US	6344454 B1	05-02-2002
			US	2002016365 A1	07-02-2002
			ZA	9804655 A	16-03-1999
WO 0032584	A	08-06-2000	DE	19856475 A1	31-05-2000
			AU	762735 B2	03-07-2003
			AU	1976000 A	19-06-2000
			BG	105527 A	28-02-2002
			BR	9915755 A	28-08-2001
			CA	2352367 A1	08-06-2000
			CN	1334809 T	06-02-2002
			CZ	20011866 A3	12-09-2001
			EA	3299 B1	24-04-2003
			EE	200100283 A	15-08-2002
			WO	0032584 A2	08-06-2000
			EP	1133486 A2	19-09-2001
			HR	20010483 A2	31-12-2003
			HU	0104578 A2	29-04-2002
			JP	2002531446 T	24-09-2002
			NO	20012562 A	26-07-2001
			NZ	511950 A	19-12-2003
			PL	348329 A1	20-05-2002
			SK	7212001 A3	04-02-2003
			US	6323199 B1	27-11-2001
			ZA	200105280 A	26-06-2002
WO 0210143	A	07-02-2002	DE	10038639 A1	21-02-2002
			AU	8200901 A	13-02-2002
			BG	107488 A	31-07-2003
			BR	0112786 A	01-07-2003
			CA	2417444 A1	07-02-2002
			CN	1444570 T	24-09-2003
			CZ	20030216 A3	14-05-2003
			EE	200300043 A	15-10-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/006765

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210143 A		WO 0210143 A1	07-02-2002
		EP 1309571 A1	14-05-2003
		HU 0301344 A2	28-08-2003
		JP 2004505068 T	19-02-2004
		NO 20030406 A	27-03-2003
		SK 812003 A3	01-07-2003
		US 2002077356 A1	20-06-2002
WO 03059899 A	24-07-2003	CA 2472746 A1	24-07-2003
		EP 1467982 A1	20-10-2004
		WO 03059899 A1	24-07-2003
		US 2003232823 A1	18-12-2003
WO 03082827 A	09-10-2003	DE 10215316 C1	18-12-2003
		WO 03082827 A1	09-10-2003
		US 2004116694 A1	17-06-2004

4.31
432

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006765

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D237/30 C07D239/74 C07D277/64 C07D241/42 C07D471/04
C07D237/28 C07D231/56 C07D209/34 C07D235/06 C07D209/46
C07D209/08 A61K31/4035 A61K31/404 A61K31/416 A61K31/4184

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

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

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr Anspruch Nr
Y	WO 98/54159 A (SCHERING AG) 3. Dezember 1998 (1998-12-03) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-12,16,26-29,31	1-13
Y	WO 00/32584 A (KALKBRENNER FRANK ; KROLIKIEWICZ KONRAD (DE); EKERDT ROLAND (DE)) 8. Juni 2000 (2000-06-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 20 - Seite 21; Ansprüche 1-4,25,26	1-13
Y	WO 02/10143 A (SCHERING AG) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Seite 25 - Seite 27; Ansprüche 1,2,4-6; Beispiele	1-13

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
1. November 2004	09/11/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hass, C

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006765

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
A,P	WO 03/059899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 24. Juli 2003 (2003-07-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-13
A,P	WO 03/082827 A (SCHERING AG) 9. Oktober 2003 (2003-10-09) Seite 8 - Seite 11; Ansprüche	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006765

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9854159	A	03-12-1998	DE	19723722 A1	10-12-1998
			AU	747083 B2	09-05-2002
			AU	8021198 A	30-12-1998
			BG	64212 B1	31-05-2004
			BG	103903 A	28-04-2000
			BR	9809703 A	11-07-2000
			CA	2305458 A1	03-12-1998
			CN	1258286 T	28-06-2000
			EA	4306 B1	26-02-2004
			EE	9900548 A	15-06-2000
			WO	9854159 A1	03-12-1998
			EP	0986545 A1	22-03-2000
			HR	980289 A1	28-02-1999
			HU	0002126 A2	28-06-2001
			ID	23499 A	27-04-2000
			JP	2002502385 T	22-01-2002
			NO	995845 A	27-01-2000
			NZ	501359 A	30-11-2001
			PL	337088 A1	31-07-2000
			SK	160999 A3	11-07-2000
			TR	9902924 T2	21-02-2000
			TW	577882 B	01-03-2004
			US	6245804 B1	12-06-2001
			US	2003203902 A1	30-10-2003
			US	6344454 B1	05-02-2002
			US	2002016365 A1	07-02-2002
			ZA	9804655 A	16-03-1999
WO 0032584	A	08-06-2000	DE	19856475 A1	31-05-2000
			AU	762735 B2	03-07-2003
			AU	1976000 A	19-06-2000
			BG	105527 A	28-02-2002
			BR	9915755 A	28-08-2001
			CA	2352367 A1	08-06-2000
			CN	1334809 T	06-02-2002
			CZ	20011866 A3	12-09-2001
			EA	3299 B1	24-04-2003
			EE	200100283 A	15-08-2002
			WO	0032584 A2	08-06-2000
			EP	1133486 A2	19-09-2001
			HR	20010483 A2	31-12-2003
			HU	0104578 A2	29-04-2002
			JP	2002531446 T	24-09-2002
			NO	20012562 A	26-07-2001
			NZ	511950 A	19-12-2003
			PL	348329 A1	20-05-2002
			SK	7212001 A3	04-02-2003
			US	6323199 B1	27-11-2001
			ZA	200105280 A	26-06-2002
WO 0210143	A	07-02-2002	DE	10038639 A1	21-02-2002
			AU	8200901 A	13-02-2002
			BG	107488 A	31-07-2003
			BR	0112786 A	01-07-2003
			CA	2417444 A1	07-02-2002
			CN	1444570 T	24-09-2003
			CZ	20030216 A3	14-05-2003
			EE	200300043 A	15-10-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006765

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0210143	A		WO	0210143 A1	07-02-2002
			EP	1309571 A1	14-05-2003
			HU	0301344 A2	28-08-2003
			JP	2004505068 T	19-02-2004
			NO	20030406 A	27-03-2003
			SK	812003 A3	01-07-2003
			US	2002077356 A1	20-06-2002
WO 03059899	A	24-07-2003	CA	2472746 A1	24-07-2003
			EP	1467982 A1	20-10-2004
			WO	03059899 A1	24-07-2003
			US	2003232823 A1	18-12-2003
WO 03082827	A	09-10-2003	DE	10215316 C1	18-12-2003
			WO	03082827 A1	09-10-2003
			US	2004116694 A1	17-06-2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06609544 00000000 Folios: 432
Fecha (AMD): 2006-12-01 17:15:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 3/9 FASE NAL 411 PRESENTAC
Dependencia: 2420 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

433

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
-Descripción de la invención.	( )	(✓)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	(✓)
COMPLETA (✓) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____

434
433

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN

REFERENCIA	Radicación No.	6 9544
	Solicitud internacional	EP2004/006765
	Fecha inicio fase nacional	01/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3371

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 traducción de las reivindicaciones tal como fueron modificadas. (Numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC). En la modificación original, han cambiado de la reivindicación 9 - 13. En la traducción desde la 8 - 13, por favor aclarar.

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

3. En la documentación allegada no se evidencia la existencia y representación de la sociedad solicitante, por lo tanto debe allegar el documento que así lo acredite.

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 MAR. 2006
jramos