



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-42757

TITULO PENTANOLIS TRANSPUESTOS. UN MÉTODO PARA
PREPARARLOS Y SU USO COMO ANTIINFLAMATORIOS

CIP CO7D311/76, 237/32, 231/56, 209/46, 239/74, 215/38
A61M 31/416, 31/4035, 31/47, 31/352, A61P 29/00

SOLICITANTE SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN Müllerstrasse 178, 13342, Berlín Alemania

APODERADO J IAN RAISBECK

BOGOTÁ, Mayo 5 de 2006

OLARTE RAISBECK

06/63



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-042757 - 00000-0000 Fax: 2005-05-05 18:07:20
Dep. 2080 NUECREACIONES
Tte 11 PATENTE VII Bre 376 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 153

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-05-06

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFTDirección: Müllerstrasse 178, 13342, Berlín
AlemaniaNacionalidad o Domicilio: ALEMANALugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADONombre: J. IAN RAISBECKDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/011375Fecha Octubre 6, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/035518Fecha Abril 21, 2005

6

Título (54) PENTANOLAS TRANSPUESTOS. UN MÉTODO PARA PREPARARLOS Y SU USO
COMO ANTIINFLAMATORIOS.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 311/76, 237/32, 231/56, 209/46, 239/74,
215/38, A61K 31/416, 31/4035, 31/47, 31/352, A61P 29/00

8

Prioridad

SI



N



(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Octubre 8, 2003

(31) Número de Solicitud

103 47 385.8

9

Comprobante de pago No. 33.215Fecha Mayo 4, 2006

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05.122.785 (Adjunto copia simple).
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. 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/EP2004/011375

Hartmut REHWINKEL
Blücherstrasse 13
D-10961 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Stefan BÄURLE
Bootsbauerstrasse 18
D-10245 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Markus BERGER
Malplaquetstrasse 35
D-13347 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Norbert SCHMEES
Alt-Wittenau 38G
D-13437 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Heike SCHÄCKE
Gartenstrasse 105
D-10115 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Konrad KROLIKIEWICZ
Ehrenpreisweg 33
D-12357 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Anne MENGEL
Bredowstrasse 24
D-10551 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

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

Stefan JAROCH
Niebuhrstrasse 66
D-10629 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Werner SKUBALLA
Mattersburger Weg 12
D-13465 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-043767 - 00000-0000 Fec: 2006-06-06 18:07:30
Dep. 2060 NUECREACIONES
Tte 11 PATENTES Y Ene 375 FASE NACIONAL
Adm 411 PRESENTACION Folio 163

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,215
FECHA : MAYO 4 DE 2006



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	45832340	04/03/2006	4,643,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50003-01-01 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. _____



ACTUACION NOTARIAL

N 004947041

1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En
20 consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE
21 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de CARLOS REINALDO
22 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de que en nombre y
23 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT" y
24 actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
25 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los



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 10º, 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 Müllerstraße 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 Müllerstraße 178
13353 Berlin, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a



[Handwritten signature]

N 004947042

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



N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, 26
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de 27
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en 28
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este 29
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y 30
firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa. 31
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL, 32
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el 33
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en 34
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en 35
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 36
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma 37
nacional la que transcrita textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A 38
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering 39
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los 40
siguientes textos que traducidos dicen):- La versión en inglés es para su información 41
únicamente.- Registro de Actas N° R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de 42
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi 43
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue 44
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por 45
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr. 46
Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal 47
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.- 48
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del 49
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de 50



N 004947043

1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-
3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II
16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL,
18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización
20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF".- En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES \$20.00. CTPBA.
23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada
24 traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
25 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

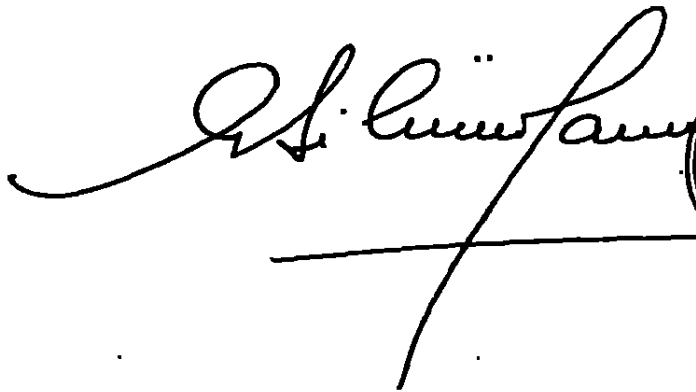
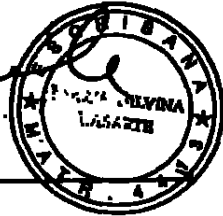


ACTUACION NOTARIAL



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 mí: 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.-

050623226358



\$28.00

14:48:41

050623035431



\$39.00

14:48:48



N 004947044

20
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

CEC
de
BUE



APOSTILLE

REPÚBLICA
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 02/08/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

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

10



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



abrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 050623226358/6. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2005

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

(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
21. April 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/035518 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 311/76,
237/32, 231/56, 209/46, 239/74, 215/38, A61K 31/416,
31/4035, 31/47, 31/352, A61P 29/00

13465 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner; Maltersburger
Weg 12, 13465 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011375

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Oktober 2004 (06.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(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.

(30) Angaben zur Priorität:
103 47 385.8 8. Oktober 2003 (08.10.2003) DE

(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).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: REHWINKEL, Hartmut; Blücherstrasse 13,
10961 Berlin (DE). BÄURLE, Stefan; Bootsbauerstrasse
18, 10245 Berlin (DE). BERGER, Markus; Malplaque-
strasse 35, 13347 Berlin (DE). SCHMEES, Norbert;
Alt-Wittenau 38G, 13437 Berlin (DE). SCHÄCKE,
Helke; Gartenstrasse 105, 10115 Berlin (DE). KRO-
LIKIEWICZ, Konrad; Ehrenpreisweg 33, 12357 Berlin
(DE). MENGEL, Anne; Bredowstrasse 33, 10551 Berlin
(DE). NGUYEN, Duy; Heinrich-Heine-Strasse 27, 10179
Berlin (DE). JAROCH, Stefan; Maltersburger, Weg 12,

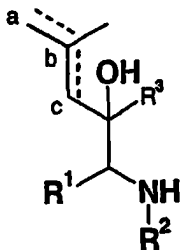
Veröffentlicht:

- 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 Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: REARRANGED PENTANOLS, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE AS
ANTIPHLOGISTICS

(54) Bezeichnung: UMGELAGERTE PENTANOLE, EIN VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWEN-
DUNG ALS ENTZÜNDUNGSHEMMER



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), to a method for the production
thereof, and to their use as antiphlogistics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), ein Verfahren zu
ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

WO 2005/035518 A1

(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
21. April 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/035518 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 311/76,
237/32, 231/56, 209/46, 239/74, 215/38, A61K 31/416,
31/4035, 31/47, 31/352, A61P 29/00

13465 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner; Mattenburger
Weg 12, 13465 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011375

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Oktober 2004 (06.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AR, 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), europäisches (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).

(30) Angaben zur Priorität:
103 47 385.8 8. Oktober 2003 (08.10.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: REHWINKEL, Hartmut; Blücherstrasse 13,
10961 Berlin (DE). BAURLE, Stefan; Bootsbauerstrasse
18, 10245 Berlin (DE). BERGER, Markus; Malplaquet-
strasse 35, 13347 Berlin (DE). SCHMEES, Norbert;
Alt-Wittenau 38G, 13437 Berlin (DE). SCHÄCKE,
Helke; Gartenstrasse 105, 10115 Berlin (DE). KRO-
LIKIEWICZ, Konrad; Ehrenpreisweg 33, 12357 Berlin
(DE). MENGEL, Anne; Brodowstrasse 33, 10551 Berlin
(DE). NGUYEN, Duy; Heinrich-Heine-Strasse 27, 10179
Berlin (DE). JAROCH, Stefan; Mattenburger, Weg 12,

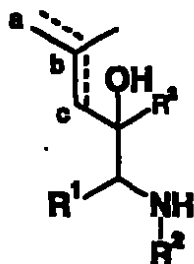
Veröffentlicht:

— 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 Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: REARRANGED PENTANOLS, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE AS
ANTIPHLOGISTICS

(54) Bezeichnung: UMGELAGERTE PENTANOLE, EIN VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWEN-
DUNG ALS ENTZÜNDUNGSHEMMER



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), to a method for the production
thereof, and to their use as antiphlogistics.

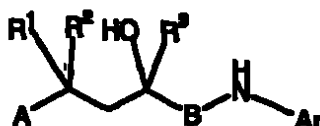
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), ein Verfahren zu
ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

WO 2005/035518 A1

Umgelagerte Pentanole, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und Ihre Verwendung als Entzündungshemmer

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

- 5 Aus dem Stand der Technik DE 100 38 639 und WO02/10143 sind Entzündungshemmer der folgenden allgemeinen Formel



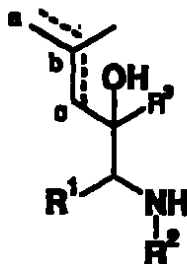
- 10 bekannt, wobei der Ar-Rest Phthalide, Thiophthalide, Benzoxazinone oder Phthalazinone umfaßt. Diese Verbindungen zeigen im Experiment Wirkdissoziationen zwischen antientzündlichen und unerwünschten metabolischen Wirkungen und sind den bisher beschriebenen, nichtsteroidalen Glucocorticoiden überlegen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

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
20 verbessert ist.

Diese Aufgabe wird von den Verbindungen gemäß der Patentansprüche gelöst.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

worin

R^1 einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest,

R^2 einen mono- oder bicyclisches aromatisches, tellaromatisches oder nicht aromatisches Ringsystem, das gegebenenfalls 1-3

5 Stickstoffatome, 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthält und gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Carbonyl, Halogen, Hydroxy, (C_1-C_5) -Alkyl, der gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 (C_1-C_5) Alkoxygruppen und/oder 1-3 $COOR^6$ -

10 Gruppen,

(C_1-C_5) Alkoxy, (C_1-C_5) -Alkylthio, (C_1-C_5) -Perfluoralkyl, Cyano, Nitro, oder zwei Substituenten zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den

Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}-$, $-NH-N=CH-$, bilden

15 wobei $n = 1$ oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

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,

20

$COOR^6$,

wobei R^6 Wasserstoff oder eine C_1-C_5 -Alkylgruppe bedeuten,

$(CO)NR^7R^8$,

wobei R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1-C_5 -Alkylgruppe bedeuten,

25

oder eine $(C_1-C_5\text{-Alkyl})-O-(CO)-(C_1-C_5)\text{alkylgruppe}$

R^3 eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_5 -Alkylgruppe,

die gestrichelte Linie eine Doppelbindung zwischen den Atomen a und b oder

30

eine Doppelbindung zwischen den Atomen b und c oder nur eine

Einfachbindung zwischen den Atomen a und b sowie b und c bedeutet,

sowie deren Racemate oder getrennt vorliegende Stereoisomere, und

gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I worin

R^1 einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest,

R^2 einen mono- oder bicyclisches aromatisches, tellaromatisches oder nicht aromatisches Ringsystem, das gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome, 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthält und gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Carbonyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, der gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 (C₁-C₆)-Alkoxygruppen und/oder 1-3 COOR⁶-Gruppen, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₁-C₆)-Perfluoralkyl, Cyano, Nitro, oder NR⁴R⁵ wobei R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder (CO)-C₁-C₆-Alkyl sein können, COOR⁶, wobei R⁶ Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeuten, (CO)NR⁷R⁸, wobei R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeuten, oder eine (C₁-C₆-Alkyl)-O-(CO)-(C₁-C₆)-alkylgruppe

R^3 eine C₁-C₃-Alkylgruppe oder eine teilweise oder vollständig fluorierte C₁-C₃-Alkylgruppe

bedeuten,

die gestrichelte Linie eine Doppelbindung zwischen den Atomen a und b oder eine Doppelbindung zwischen den Atomen b und c oder nur eine Einfachbindung zwischen den Atomen a und b sowie b und c bedeutet, sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Phenylrest R^1 substituiert ist durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-

Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro,
-O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2}-, -NH-(CH₂)_{n+1}-, N(C₁-C₈-alkyl)-(CH₂)_{n+1}-, -NH-N=CH-,

wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder

- 5 Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR⁴R⁵,

wobei R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder (CO)-C₁-C₈-Alkyl sein können. Bevorzugt sind C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy,

- 10 Hydroxy und Halogen.

Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen, die als R¹ einen di- oder trisubstituierten Phenylrest enthalten.

Bevorzugte Substituenten für die Gruppe R¹ sind eine Alkanoylgruppe, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-,
15 O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2}-, besonders bevorzugte Substituenten für die Gruppe R¹ sind eine Alkanoylgruppe, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Hydroxy, Halogen und Cyano.

Mit Alkanoyl ist ein Rest (C₁-C₈)Alkyl-(CO)- gemeint.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,
20 worin R² ein mono- oder bicyklisches aromatisches oder tellaromatisches heterozyklisches Ringsystem, insbesondere ein bicyklisches Ringsystem bedeutet.

Mit der Definition mono- oder bicyklisches aromatisches, tellaromatisches oder nicht aromatisches Ringsystem, das gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome
25 und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthält werden aromatische Ringsysteme, bicyklische Ringsysteme die nur einen aromatischen Ring enthalten und aliphatische Ringsysteme umfasst, die 1-7 Heteroatome enthalten können oder auch kein Heteroatom enthalten.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,
30 worin R² eine über eine beliebige Position verknüpfte gegebenenfalls substituierte Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Thlophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-,

Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolony-, Isochinolony-, Indazol-, Benzothiazol-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolony-, Dihydroisoindolony-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet, insbesondere wenn diese heterozyklischen Systeme substituiert sind, bevorzugt, wenn sie mit 0 bis 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Carbonyl oder Halogen substituiert sind, besonders bevorzugt, wenn sie mit Methyl, Chlor oder Fluor substituiert sind.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R² eine über eine beliebige Position verknüpfte Phthalidyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolony-, Isochinolony-, Indazol-, Benzothiazol-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolony-, Dihydroisoindolony-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, die für R² einen Cumariny- oder Isocumarinyrest, insbesondere den Isocumarinyrest tragen, der gegebenenfalls substituiert sein kann mit 0 bis 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, Carbonyl oder Halogen, insbesondere mit Methyl, Chlor oder Fluor, besonders die Verbindung des Beispiels 9.

R² kann ein oder mehrfach substituiert sein mit einem Rest aus der Gruppe Carbonyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₁-C₆)-Perfluoralkyl, Cyano, Nitro, NR⁴R⁵, COOR⁶, (CO)NR⁷R⁸ oder eine (C₁-C₆-Alkyl)-O-(CO)-(C₁-C₆)-alkylgruppe, bevorzugt aus der Gruppe C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Carbonyl; vorzugsweise mit Methyl, Chlor oder Fluor. Die Substituenten können gleich oder verschieden sein.

Der Substituent Carbonyl für eine Gruppe R² ist so zu verstehen, dass das Carbonylkohlenstoffatom ein Ringkohlenstoffatom ist, an das ein Sauerstoffatom doppelt gebunden ist.

18

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^2 mit keinem, einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Carbonyl, bevorzugt mit keinem oder einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Reste aus der Gruppe C_1-C_3 -Alkyl, Hydroxy, Carbonyl oder Halogen substituiert ist, insbesondere durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Methyl, Chlor oder Fluor, besonders durch Methyl, Chlor oder Fluor substituiert ist.

Das Stickstoffatom im Indazol, Chinolin, Isochinolin und Phthalazin des Restes R^2 des allgemeinen Anspruches 1 kann auch alkyliert sein mit einer C_1-C_3 -Alkylgruppe.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^2 ein über eine beliebige Position verknüpftes monozyklisches 5- oder 6-gliedriges heterozyklisches Ringsystem wie z.B. Furan oder Thiophen bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^2 einen gegebenenfalls substituierten Phenylring oder Naphthylring bedeutet.

Als Substituenten sind dieselben geeignet, die bereits für den Fall, dass R^1 Phenyl bedeutet, offenbart sind.

Mit einem tellaromatischen Ringsystem sind bitykische Systeme gemeint, die einen aromatischen und einen nicht aromatischen Ring enthalten wie z.B. Benzoxazinone oder Dihydroindolon.

Ein besonderer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R^3 Trifluormethyl oder Pentafluorethyl bedeutet. Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist mit 0-3 gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carbonyl, C_1-C_3 -Alkoxy, Hydroxy, und Halogen, insbesondere Carbonyl, Methoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, R^2 eine Dihydroisoindolonyl, Isochinolonyl, Chinazoliny, Indazolyl, Cumarinyl-, Isocumarinyl, insbesondere Dihydroisoindolonyl, Isochinolonyl, Chinazoliny,

19
Indazolyl, Isocumarinyl, Phthalazinyl, Chinolonylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann mit 0-2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carbonyl, C₁-C₅-Alkyl und Halogen, insbesondere Methyl und Fluor und R³ CF₃ oder C₂F₅, insbesondere CF₃ bedeutet.

- 5 Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.

Die C₁-C₅-Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein und für eine
10 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. Sie können gegebenenfalls substituiert sein durch 1-3 Hydroxy- 1-3-C₁-C₅-Alkoxy- und/oder 1-3- COOR⁸ Gruppen. Bevorzugt sind Hydroxygruppen.

- 15 COOR⁸ kann die freie Säure oder ein C₁-C₅-Alkylester sein, wobei der Alkylrest wie bereits oben beschrieben definiert ist.

Die C₁-C₅-Alkoxygruppen in R¹ und R² können geradkettig oder verzweigt sein und für eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxy-, 2,2-Dimethylpropoxy-, 2-Methylbutoxy- oder 3-
20 Methylbutoxygruppe stehen. Eine Methoxy- oder Ethoxygruppe ist bevorzugt.

Die C₁-C₅-Alkylthiogruppen 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
25 bevorzugt.

Für eine teilweise oder vollständig fluorierte C₁-C₅-Alkylgruppe kommen die teilweise oder vollständig fluorierten folgenden Gruppen in Betracht: Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluorethyl, 1,1-Difluorethyl, 1,2-Difluorethyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Tetrafluorethyl, Pentafluorethyl. Von diesen
30 bevorzugt sind die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe.

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 , $\text{N(CH}_3)_2$, N(H)(CO)CH_3 , $\text{N(CH}_3)(\text{CO)CH}_3$, $\text{N}[(\text{CO)CH}_3]_2$, $\text{N(H)CO}_2\text{CH}_3$, $\text{N(CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{N(CO}_2\text{CH}_3)_2$ bedeuten.

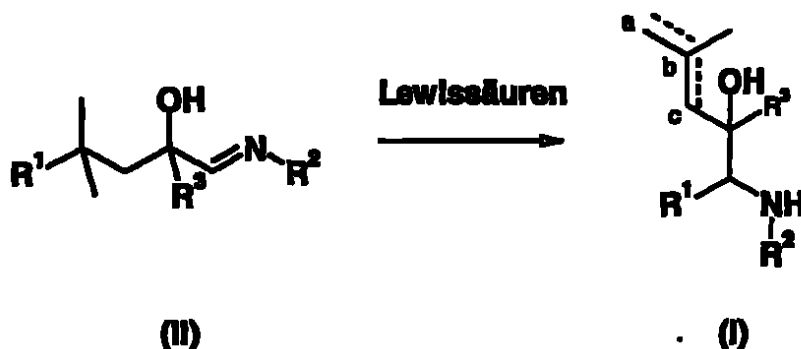
Die Doppelbindung in der allgemeinen Formel I kann zwischen den Atomen a und b oder zwischen den Atomen b und c liegen.

Auch Verbindungen, die weder zwischen den Atomen a und b noch zwischen den Atomen b und c eine Doppelbindung aufweisen sind Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als Stereoisomere vorliegen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen Diastereomere, sowohl als Racemate als auch in enantiomerenreiner Form.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form von Salzen mit physiologisch verträglichen Anionen vorliegen, beispielsweise in der Form des Hydrochlorides, Sulfates, Nitrates, Phosphates, Pivalates, Maleates, Fumarates, Tartrates, Benzoates, Mesylates, Citrates oder Succinates.

Die Verbindungen können durch im folgenden beschriebenes Verfahren hergestellt werden.



Die in dem Anmeldungstext beschriebenen Verbindungen entstehen bei der Reaktion der entsprechenden Imine mit Lewisäuren, besonders bei der Reaktion mit Bortribromid in einem organischen Lösungsmittel, bevorzugt in einem polaren Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan und nachfolgender üblicher Aufreinigung. Die Reaktion erfolgt in einem Temperaturbereich von -70°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ (bevorzugt -30°C bis $+30^{\circ}\text{C}$). Die Imine wiederum werden gebildet, indem die entsprechenden beschriebenen Aldehyde mit den gewünschten Aminen in üblicher Weise umgesetzt werden. Dieses geschieht durch Umsetzung mit Titanaten oder durch Reaktion im sauren Milieu oder unter annähernd neutralen Bedingungen (beispielsweise THF/Alkohol), entweder durch Rühren bei Raumtemperatur oder durch Kochen am Wasserabscheider.

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 und die erhaltenen diastereoisomeren Ester durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch zu trennen und die getrennten Ester jeweils zu den optisch reinen Isomeren zu verselfen. 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 [³H]-Dexamethason zeigen die Substanzen eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR. So wurde für die Verbindung aus Beispiel 3 $IC_{50}(GR) = 64 \text{ nM}$ gemessen.

Als wesentlicher, molekularer Mechanismus für die anti-inflammatorische 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 Transkriptionsfaktoren, z.B. AP-1 und NF-kappa-B, bewirkt (zur Übersicht siehe Cato ACB and Wade E, BioEssays 18, 971-978 1996).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die durch Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelllinie THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt. Die Verbindung aus Beispiel 3 zeigte eine Inhibition $IC_{50}(IL8) = 25 \text{ nM}$.

Die anti-inflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde 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
5 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: 10 Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche 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
15 Schlüsselenzym des katabolen Stoffwechsels in der Leber ist die Tyrosinaminotransferase (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
20 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 anti - inflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringem Maße die Tyrosinaminotransferase.

Aufgrund ihrer anti-inflammatorischen und zusätzlichen anti-allergischen, 25 Immunsuppressiven und anti-proliferativen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen Verwendung finden: Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG“ für die folgenden Indikationen:

30

- (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 Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen)
- Traumatische Arthritiden
- Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematosus, 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, Arteritis 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,
- 5 - Pruritus (z. B. allergischer Genese)
- Seborrhoisches Ekzem
- Rosacea
- Pemphigus vulgaris
- Erythema exsudativum multiforme
- 10 - Balanitis
- Vulvitis
- Haarausfall wie Alopecia areata
- Cutane T – Zell - Lymphome
- (vi) Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder
- 15 proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Nephrotisches Syndrom
 - Alle Nephritiden
- (vii) Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder
- 20 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 /
- 25 oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - regionale Enteritis (Morbus Crohn)
 - Colitis Ulcerosa
 - Gastritis
 - Refluxoesophagitis
 - 30 - 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
 - Chorioiditis
 - Ophthalmia 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 Kontaktexzem, Infektion etc.
 - Otitis media
- (xii) Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Hirnödeme, 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
 - Idiopathische 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:
 - 5 - Endokrine Orbitopathie
 - Thyreotoxische Krise
 - Thyreoiditis de Quervain
 - Hashimoto Thyreoiditis
 - Morbus Basedow
- 10 (xvi) Organ- und Gewebstransplantationen , Graft-versus-host-disease(xvii) Schwere Schockzustände, z.B anaphylaktischer Schock , systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
- (xvii) Substitutionstherapie bei:
 - 15 - angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom
 - erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen etc.
 - angeboren sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus
 - 20 - erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren etc.
- (xd) Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 25 - z.B. in Kombination mit einem 5-HT3-Antagonisten bei Zytostatika - 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, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Alle zuvor genannten Indikationen (I) bis (xx) sind ausführlich beschrieben in Hatz, H.J, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

5

Für die therapeutische 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
10 Therapeutikum ab.

Die Erfindung liefert weiterhin

(i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I
15 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
20 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
25 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
30 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.

- 5 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
10 usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

- 15 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.

- 20 Für die intraartikuläre Injektion können entsprechend zubereitete Kristallsuspensionen verwendet werden.

- 25 Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entsprechende Depotpräparationen Verwendung finden.

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.

- 30 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.

5

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.

10

Die Erfindung umfaßt ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff.

Weiterhin gehört zur Erfindung die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff zusammen mit

15 pharmazeutisch verträglichen und annehmbaren Hilfsstoffen und Trägerstoffen.

Ebenfalls umfaßt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine der pharmazeutisch aktiven, erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch oder deren pharmazeutisch verträgliches Salz und ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe

20 und Trägerstoffe enthält.

37

Experimenteller Teil**Beispiel 1**

- 5 (rac.) 4-[[1-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1-yl]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

4-Amino-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

- 10 **2-Methyl-5-fluor-3-nitrobenzoesäure**

116 ml Schwefelsäure werden vorgelegt und bei -15°C portionsweise mit 14,70 g (95,37 mmol) 5-Fluor-2-methylbenzoesäure versetzt. Zu dieser Mischung wird ein Gemisch Nitriersäure (4,79 ml rauchende Salpetersäure und 21,8 ml conc.

Schwefelsäure) zugetropft, und zwar bei -15 bis -10°C während eines Zeitraums von

- 15 90 Minuten. Nach dreistündigem Nachrühren wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und ca. eine halbe Stunde kräftig gerührt. Das ausgefallene Kristallat wird abgesaugt, mit Wasser neutralgewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 8,56 g (45,1%) eines Gemisches verschiedener Regioisomere und Beiprodukte. Dieses Gemisch wird so in die nächste Stufe (Veresterung) eingesetzt und
20 auf dieser Stufe gereinigt.

2-Methyl-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester

8,56 g (42,89 mmol) 2-Methyl-5-fluor-3-nitrobenzoesäure werden in 76 ml N,N-Dimethylformamid gegeben und mit 9,15 g (64,48 mmol) Methyliodid und 8,91 g

- 25 (64,48 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach 65 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat), wird vom Trockenmittel abgesaugt und das Lösungsmittel abrotillert. Mehrfache Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel
30 Ethylacetat/Hexan) ergibt die gewünschte Verbindung, und zwar in einer Ausbeute von 25,9% (2,37 g).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.60 (3H), 3.96 (3H), 7.61 (1H), 7.77 (1H).

2-(Brommethyl)-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester

- 35 2,37 g (11,12 mmol) 5-Fluor-2-methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester werden in 35 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben, mit 2,24 Gramm (12,24 mmol) N-Bromsuccinimid und

5,4 mg Benzoylperoxid versetzt. Nach vier tägigem Kochen am Rückfluß wird nach dem Abkühlen das Succinimid abgesaugt (Glasfaserfilter) und anschließend das Filtrat zur Trockene eingeengt. Chromatographie am Flashmaster ergibt 2,47 g (75,8%) der gewünschten Verbindung.

5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.01 (3H), 5.13 (2H), 7.72 (1H), 7.87 (1H).

2-(Azidomethyl)-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester

2,47 g (8,48 mmol) 2-(Bromomethyl)-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester werde mit 8,3 ml N,N-Dimethylformamid und 5,5 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 0,82 g (12,66 mmol) Natriumazid wird der Ansatz über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegeben und dreimal mit Methyl-tert. Butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Chromatographie am Flashmaster ergibt 2,06 g (95,8%) des gewünschten Azids.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.00 (3H), 4.90 (2H), 7.73 (1H), 7.87 (1H).

4-Amino-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

1,86 g (7,32 mmol) 2-(Azidomethyl)-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester werden in 46 ml Ethanol und 3,4 ml Eisessig gegeben und mit 256,6 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, 1,18 mg (97,5%) der gewünschten Verbindung, wird roh weiter eingesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.10 (2H), 5.75 (2H), 6.46-6.57 (2H), 8.50 (1H).

25

4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol

Eine Lösung von 3 g 2-Hydroxy-4-methylen-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester in 22 ml 3-Chloranisol werden bei RT portionsweise mit Aluminiumtrichlorid versetzt. Nach 48stündigem Rühren bei Raumtemperatur, wird der Ansatz mit 2 N Salzsäure und Hexan versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Nach Waschen mit 2 N Salzsäure und Wasser wird überschüssiges 3-Chloranisol im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Hexan/Essigester) gereinigt. Man erhält 2.85 g eines Gemisches von 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester und der regioisomeren Verbindung 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester als gelbes Öl. Dieses Substanzgemisch wird in

35

- 90 ml Ether bei 0°C mit 445 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 12 h gerührt. Der Ansatz wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und 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 eingedunstet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Hexan/Essigester) erhält man als 1. Fraktion 1.87 g der gewünschten Verbindung 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol und als 2. Fraktion 160 mg der regioisomeren Verbindung 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol als farblose Öle.
1. Fraktion: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 1.41 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.24 (d, 1H), 2.51 (d, 1H), 2.84 (bs, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H)
2. Fraktion: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 1.52 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.18 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.83 (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

- In einen ausgeheizten Kolben werden 854,8 mg (8,733 mmol) Oxalylchlorid in 14,5 ml Dichlormethan vorgelegt vorgelegt. Bei -70°C werden 1,05 ml DMSO, gelöst in 3 ml Dichlormethan, zugegeben und der Ansatz fünf Minuten nachgerührt. Anschließend werden 2 g (6,12 mmol) 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol, gelöst in sechs Millilitern Dichlormethan zugegeben. Nach 20minütigem Rühren wird der Ansatz vorsichtig mit 4,24 ml (30,61 mmol) Triethylamin versetzt, und zwar in einem Temperaturbereich zwischen -70 und -60°C. Nach fünfminütigem Rühren bei -70°C lässt man die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur kommen lassen. Es werden 25 ml Wasser zugegeben und der Ansatz eine weitere 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 Procedere werden 1,92 g (86,9%) des gewünschten Aldehyds erhalten, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wird.
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (3H), 1.45 (3H), 2.22 (1H), 3.35 (1H), 3.59 (1H), 3.90 (3H), 6.80-6.92 (2H), 7.04 (1H), 9.02 (1H).

4-[[4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentylidene]amino]6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

250 mg (0,769 mmol) *rac*-4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden mit 127,9 mg (0,769 mmol) 4-Amino-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on in 1,12 ml Eisessig vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird dreimal mit Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 236,7 mg (65%) der gewünschten Verbindung.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (3H), 1.53 (3H), 2.21 (1H), 3.40 (1H), 3.90 (3H), 4.30 (2H), 4.54 (1H), 6.22 (1H), 6.70 (1H), 6.78 (1H), 6.89 (1H), 7.04 (1H), 7.45 (1H), 7.49 (1H).

4-[[1-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1-yl]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

145 mg (0,307 mmol) 4-[[4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl]pentyliden]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on werden bei -30°C mit 6,1 ml einer 1 M Lösung von BBr₃ in Dichlormethan versetzt und anderthalb Stunden bei -20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei -20°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt bis pH 8. Nach dem Versetzen mit Ethylacetat wird das Kältebad entfernt und 15 Minuten gerührt. Nach dem Extrahieren mit Ethylacetat (zweimal) werden die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und Sole gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat). Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert werden 25 mg (17,2%) der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.78 (3H), 2.22 (1H), 2.48 (1H), 4.02 (3H), 4.22-4.43 (2H), 4.67 (1H), 4.82 (1H), 5.25 (1H), 6.31 (1H), 6.71 (1H), 6.89 (1H), 7.10 (1H), 7.52 (1H).

Beispiel 2

4-[[1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1-yl]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

4-[[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl]pentyliden]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

250 mg (0,769 mmol) *rac*-4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden mit 127,9 mg (0,769 mmol) 4-Amino-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on in

35

1,12 ml Eisessig vier Tage bei Raumtemperatur geführt. Die Mischung wird dreimal mit Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 244,8 mg (67,2%) der gewünschten Verbindung.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (3H), 1.53 (3H), 2.20 (1H), 3.49 (1H), 3.89 (3H), 4.38 (2H), 4.60 (1H), 6.26 (1H), 6.68-6.80 (2H), 6.95 (1H), 7.02 (1H), 7.39-7.48 (2H).

4-[[1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1-yl]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisindol-1-on

- 10 140 mg (0,296 mmol) 4-[[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl]pentyliden]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisindol-1-on werden mit 2,96 ml einer

1 M Lösung von BBr₃ in Dichlormethan versetzt und zwanzig Stunden bei

- 15 Raumtemperatur geführt. Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Aufarbeiten wird der Rückstand mit Hilfe des Flashmasters chromatographiert (Laufmittel Methanol/Dichlormethan). Isoliert werden 71 mg (52,3%) der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.78 (3H), 2.25 (1H), 2.59 (1H), 4.42-4.45 (2H), 4.69 (1H), 4.82 (1H), 5.22 (1H), 6.47 (1H), 6.73 (1H), 6.87 (1H), 7.13 (1H), 7.48 (1H).

- 20 **Beispiel 3**

5-[[1-(5-Brom-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1-yl]amino]-isochinolin-1(2H)-on

5-Amino-isochinolin-1(2H)-on

- 25

5-Nitroisocoumarin

16,4 g (84,03 mmol) des unter Beispiel 1 beschriebenen 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylesters werden mit 26,8 g (225,1 mmol) N, N-

Dimethylformamid/dimethylacetal in 85 ml Dimethylformamid 12 Stunden bei 130°C

- 30 geführt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in Methyl-, tert.-butylether aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung wird die organische Phase getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abrotieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert.
- 35 Isoliert werden 8,73 g (54,4%) der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (1H), 7.45 (1H), 7.68 (1H), 8.49 (1H), 8.65 (1H).

5-Nitroisochinolin-1(2H)-on

2,51 g (13,13 mmol) 5-Nitroisocoumarin werden in 100 ml Ethanol gegeben. Unter Druck wird im Autoklaven Ammoniak eingebracht. Das Produkt fällt aus und wird
 5 abgesaugt. Isoliert werden 1,98 g (79,7%) der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.97 (1H), 7.45 (1H), 7.65 (1H), 8.43 (1H), 8.57 (1H),
 11.5 (1H).

5-Aminoisochinolin-1(2H)-on

268,3 mg (1,51 mmol) 5-Nitroisochinolin-1(2H)-on werden mit 376,5 mg Ammoniumchlorid und 2,6 ml Wasser in 14 ml Ethanol und 5,4 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach portionsweiser Zugabe von 1,23 g Zinkpulver (Erwärmung auf 30 bis 35°C) werden zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Glasfaserfilter
 15 abgesaugt und mit Ethylacetat nachgewaschen. Nach dem Waschen des Filtrats mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung wird die organische Phase wie üblich getrocknet. Abfiltrieren des Trockenmittels und Abdampfen des Lösungsmittels ergeben 196,5 mg (88,1%) des gewünschten Amins.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.6 (2H), 6.88 (1H), 6.87.45 (1H), 7.00 (1H), 7.17
 20 (1H), 7.39 (1H), 11.7 (1H).

5-[[4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-isochinolin-1(2H)-on

400 mg (1,297 mmol) rac-4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal werden in 1,57 ml Eisessig mit 173,5 mg (1,083 mmol)
 25 5-Aminoisochinolin-1(2H)-on sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird dreimal mit Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 195 mg (35,2%) der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (3H), 1.53 (3H); 2.29 (1H), 3.50 (1H), 3.83 (1H),
 30 4.83 (1H); 6.50-6.62 (2H), 6.75 (1H), 7.04 (1H), 7.16 (1H), 7.19-7.30 (1H), 7.31-7.43 (2H), 8.32 (1H), 10.83 (1H).

5-[[1-(5-Brom-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1-yl]amino]-isochinolin-1(2H)-on

195 mg (0,381 mmol) 5-[[4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-isochinolin-1(2H)-on werden mit 3,8 ml einer 1 M

Lösung von BBr₃ in Dichlormethan versetzt und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegeben, mit Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 8 gebracht und, wie im Beispiel 1 beschrieben, weiter aufgearbeitet. Der Rückstand wird gemeinsam mit dem Rückstand aus einem weiteren Ansatz, in den 145 mg (0,283 mmol) rac-5-[(E/Z)-4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-isochinolin-1(2H)-on eingesetzt worden ist, mit Hilfe des Flashmasters chromatographiert (Aminphase; Laufmittel Dichlormethan/Methanol) chromatographiert. Isoliert werden 45,1 mg (13,64%) der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.80 (3H), 2.39 (1H), 2.60 (1H), 4.68 (1H), 4.82 (1H), 5.22 (1H), 6.63-6.89 (3H), 7.12-7.30 (3H), 7.50 (1H), 7.60 (1H).

Beispiel 4

(rac.) 4-[(1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pent-4-en-1-yl)amino]-2,3-dihydroisindol-1-on und
(rac.) 4-[(1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pent-3-en-1-yl)amino]-2,3-dihydroisindol-1-on

4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)-pentanal
 8,55g (21,11 mmol) rac-4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)-pentan-1-ol (Name) (WO 00/32584) werden in 224 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 74 ml trockenem Dimethylsulfoxid und 10,68 g (105,55 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 15 bis 18°C werden innerhalb von 40 Minuten 10,08 g (63,33 mmol) des SO₂/Pyridinkomplexes portionweise zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur werden 84 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Es tritt eine leichte Erwärmung auf. Nach 15minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat). Nach dem Abfiltrieren des Lösungsmittels und Abdampfen des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 5,85 g (90%) der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (3H), 1.46 (3H), 2.22 (1H), 3.38 (1H), 3.59 (1H), 3.88 (1H), 6.70-6.80 (1H), 6.82-6.97 (2H), 9.05 (1H).

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

400 mg (1,297 mmol) 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal werden mit 192,1 mg (1,297 mmol) 4-Amino-2,3-

- 5 dihydroisoindol-1-on in 1,89 ml Eisessig vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird dreimal mit Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 429,7 mg (75,5%) der gewünschten Verbindung.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (3H), 1.52 (3H), 2.22 (1H), 3.42 (1H), 3.84 (3H),
 10 4.37 (2H), 4.68 (1H), 6.53-6.68 (3H), 6.72-6.95 (2H), 7.37 (1H), 7.49 (1H), 7.75 (1H).

4-[[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1-yl]amino]-2,3-dihydroisoindol-1-on

- 420 mg (0,958 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung 4-[[4-(5-Fluor-
 15 2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-2,3-dihydroisoindol-1-on werden mit 9,6 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und eindreiviertel Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei -30°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat bis pH 8 versetzt. Nach dem Verdünnen mit Ethylacetat wird
 20 des Kältebad entfernt und 15 Minuten kräftig gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat) und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand am Flashmaster (Kieselgel, Flash NH₂) chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol). Isoliert werden 37,8 mg (9,3%)
 25 der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.82 (3H), 2.38 (1H), 2.55 (1H), 4.28-4.50 (2H), 4.89 (1H), 4.81 (1H), 5.20 (1H), 6.70-6.87 (3H), 7.06-7.17 (2H), 7.22 (1H).

- Außerdem werden 12,8 mg der regioisomeren Verbindung 4-[[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-3-en-1-yl]amino]-2,3-
 30 dihydroisoindol-1-on isoliert.
 Smp.: 195-197° C

Beispiel 5

- (rac.) 4-[[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1-yl]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

4-[[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

380 mg (0.832 mmol) des in Beispiel 4 beschriebenen rac-4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal werden in 1,89 ml Eisessig mit 215,4 mg (1,297 mmol) des in Beispiel eins beschriebenen 4-Amino-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on umgesetzt und vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Da laut DC noch Ausgangsmaterial vorhanden ist, wird die Reaktionsmischung mit Toluol versetzt und 20 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Das Toluol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 383,4 mg (64,7%) des gewünschten Imins. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (3H), 1.53 (3H), 2.20 (1H), 3.47 (1H), 3.88 (3H), 4.32 (2H), 4.57 (1H), 6.22 (1H), 6.83-6.88 (4H), 7.42 (1H), 7.48 (1H).

4-[[1-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1-yl]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

380 mg (0,832 mmol) 4-[[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on werden bei Raumtemperatur mit 8,3 ml einer 1 M Lösung von BBr₃ in Dichlormethan versetzt und eine Stunde bei Eisbadtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt wie im Beispiel vier beschrieben. Nach Chromatographie des Rohprodukts am Flashmaster (Aminphase; Laufmittel Methanol/Dichlormethan) werden 22,2 mg (6,03%) der gewünschten Verbindung erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.80 (3H), 2.30 (1H), 2.55 (1H), 4.22-4.48 (2H), 4.68 (1H), 4.81 (1H), 5.17 (1H), 6.49 (1H), 6.72 (1H), 6.75-6.90 (2H), 7.17 (1H).

Beispiel 6

2-(4-Chlor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol und

2-(4-Chlor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol

5-Amino-2-methylchinazolin

12,7g (mmol) 2-Methyl-5-nitro-3H-chinazolin-4-on (M.T. Bogert, V.J. Chambers *J. Org. Chem.* 1905, 649-658) und 37,5 g Phosphorpentachlorid werden in 75 ml Phosphorylchlorid über 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ges. NaHCO₃ Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird

40

getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 14 g 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
 5 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.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); 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).

10

1,1,1,-Trifluor-4-(4-chlor-2-methoxyphenyl)-2-[(E/Z)-(2-methyl-chinazol-5-yl)iminomethyl]-4-methyl-pentan-2-ol

325 mg (1.00 mmol) rac-4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden mit 200 mg (1.25 mmol) 5-Amino-2-methylchinazolin in
 15 5 ml Toluol gelöst und bei RT 0.74 ml (2.50 mmol) Titan-tetrakisopropylat zugesetzt. Die Mischung wird 3 h bei 105°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf Wasser gegeben, einige min gerührt, über Kieselgur abgesaugt, mit Ethylacetat nachgewaschen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung
 20 gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Eluent Hexan/Ethylacetat 4:1). Isoliert werden 130 mg (28%) der gewünschten Verbindung.

25 *(rac.) 2-[4-Chlor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol:*

130 mg (0.28 mmol) 1,1,1,-Trifluor-4-(4-chlor-2-methoxyphenyl)-2-[(2-methyl-chinazol-5-yl)iminomethyl]-4-methyl-pentan-2-ol werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt und bei
 30 -70 °C 5.6 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zuge tropft. Man lässt innerhalb von 1.5 h auf -10 °C kommen, gibt dann 5 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zu, trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel (Eluent:
 35 Dichlormethan/Methanol 98:2) chromatographiert. Man erhält 60 mg (62%) des gewünschten Produkts als gelben Feststoff.

Schmp.: 193 °C.

Zudem erhält man als geringfügig polareres Nebenprodukt 7 mg der doppelbindungsomeren Verbindung 2-(4-Chlor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.35 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.24 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2/8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8/8 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H).

10 Beispiel 7

(rac.) 2-(4-Chlor-alpha-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol und

(rac.) 2-(4-Chlor-alpha-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol

15

5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin

- Zu einer Lösung von 3.35 g (20.25 mmol) Chloralhydrat und 21.27 g (149.7 mmol) Natriumaufat 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 Hydroxylamins 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 Natriumaufat 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 Natriumaufat, engt ein und erhält so quantitativ 1.27 g der 3,6-Difluoranthraneisäure, die ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.
- 20
- 25
- 30
- 35

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 Elskühlung mit 40 ml einer 25%igen Ammoniaklösung versetzt und 72 Stunden gerührt.

5 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. NaHCO₃ Lösung und extrahiert mit Ethylacetat.

10 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

15 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

20 und man chromatographiert an Kieselgel mit Ethylacetat und erhält 52 mg Produkt. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 2.92 (s, 3H), 4.31 (br., 2H), 6.67 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H).

(rac) 1,1,1,-Trifluor-4-(4-chlor-2-methoxyphenyl)-2-[(8-fluor-2-methyl-chinazol-5-yl)iminomethyl]-4-methyl-pentan-2-ol

25 2.40 g (7.39 mmol) rac-4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden mit 1.30 g (7.34 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin in 30 ml Toluol gelöst und bei RT 3.10 ml (14.7 mmol) Titan-tetraethylat zugesetzt. Die Mischung wird 3 h bei 105 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die

30 Mischung auf Wasser gegeben, einige min gerührt, über Kieselgur abgesaugt, mit Ethylacetat und Wasser nachgewaschen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel

35 chromatographiert (Eluent Hexan/Ethylacetat 4:1). Isoliert werden 3.20 g (90%) der gewünschten Verbindung.

43

(rac.) 2-(4-Chlor-alpha-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol

3.1 g (8.4 mmol) (rac) 1,1,1-Trifluor-4-(4-chlor-2-methoxyphenyl)-2-[(8-fluor-2-methylchinazol-5-yl)iminomethyl]-4-methyl-pentan-2-ol werden in 50 ml Dichlormethan vorgelegt und bei -75°C 128 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan zugetropft. Man lässt innerhalb von 2.5 h auf -20°C kommen. Dann gibt man die Reaktionsmischung auf 300 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung, rührt 15 min nach, trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel (Eluent: Hexan/Ethylacetat 3:1 bis 1:1) chromatographiert. Anschließend wird nochmals mittels HPLC gereinigt. Man erhält 650 mg (26%) des gewünschten Produkts als gelben Feststoff.

Schmp.: 110°C.

Zudem kann als geringfügig polareres Nebenprodukt die doppelbindungsisomere Verbindung (rac.) 2-(4-Chlor-alpha-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol isoliert werden.

Schmp.: 118°C

Das Hauptprodukt wird in seine Enantiomeren getrennt: 1. Chiralpak AD 20μ, Hex/EtOH 95/5, 2. Luna C18, CH₃CN/H₂O 50/50.

MS (ESI): 484/486 (M+1), 516/518 (M+1+MeOH);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (s, 3H), 2.31 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.27 (d, J = 7 Hz, 1H),

5.94 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 3/8 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

(-)-Enantiomer: Schmp.: 72-73°C; HPLC: R_t = 8.4 min (Chiralpak 10μ, 250x4.6 mm, Hex/EtOH 5%)

(+)-Enantiomer: Schmp.: 70-71°C; HPLC: R_t = 11.9 min (Chiralpak 10μ, 250x4.6 mm, Hex/EtOH 5%)

Beispiel 8

~~2-(4-Brom-alpha-(1H-Indazol-4-yl)amino)-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol~~

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.79 (3H), 2.28 (1H), 2.52 (1H), 4.00 (3H), 4.68 (1H), 4.81 (1H), 5.39 (1H), 5.98 (1H), 6.74 (1H), 7.00-7.12 (2H), 7.19 (1H), 7.45 (1H), 8.12 (1H)

und

5 2-[4-Brom- α -(1H-Indazol-4-yl)amino]-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol (SL 4753-3)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.39 (3H), 1.61 (3H), 3.98 (3H), 5.25 (1H), 5.39 (1H), 5.91 (1H), 6.75 (1H), 6.69-7.10 (2H), 7.10 (1H), 7.42 (1H), 8.13 (1H)

10 **Beispiel 9**

5-[[1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-3-en-1-yl]amino]-isocoumarin

15 5-[[4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-

(trifluormethyl)pentyliden]amino]-isocoumarin

200 mg (0,616 mmol) 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden mit 99,3 mg (0,616 mmol) 5-Aminoisocoumarin (entstanden durch Reduktion des in Beispiel 3 beschriebenen 5-Nitroisocoumarins mit Zink und Ammoniumchlorid in EtOH, Tetrahydrofuran, Wasser) in 0,9 ml Eisessig
20 versetzt und vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit Toluol abgezogen und der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 279,4 mg (98,9%) des gewünschten Imins.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (3H), 1.58 (3H), 2.23 (1H), 2.42 (1H), 3.87 (3H),
25 4.64 (1H), 6.50 (1H), 6.10-6.19 (2H), 6.22 (1H), 7.03 (1H), 7.33 (1H), 7.35-7.46 (2H), 8.20 (1H)

5-[[1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-3-en-1-yl]amino]-isocoumarin

30 270 mg (0,577 mmol) des oben beschriebenen Imins werden mit 5,7 ml einer 1 M Lösung von BBr₃ in Dichlormethan versetzt und zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem üblichen Aufarbeiten wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert
(NH₂ Säule, Laufmittel Methanol/Dichlormethan). Isoliert werden 38,6 mg der
35 gewünschten Verbindung.

Smp.: 103-107°C

Beispiel 10

2-[4-Fluor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol und 2-[4-Fluor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol

5

Analog Bsp. 6 werden 340 mg (1,1 mmol) 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 211 mg (1,32 mmol) 5-Amino-2-methylchinazolin (beschrieben in Beispiel 6) mit 0,48 ml (2,2 mmol) Triäthyläthylat zum Imin umgesetzt. Nach analoger Umlagerung mit Bortribromid und nachfolgender

10 Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Esigsäure (0-50 %) werden 158 mg eines Gemisches aus 2-[4-Fluor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol und 2-[4-Fluor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol erhalten. Die Trennung erfolgt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan /
15 2-Propanol 5%) und liefert 51 mg der Hauptkomponente und 9 mg der Minderkomponente.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) der Hauptkomponente: δ = 1,74 (s, 3H), 2,33 (d, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,31 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,60-6,71 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H),
20 9,38 (s, 1H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) der Minderkomponente: δ = 1,45 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H),
25 7,15 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 9,48 (s, 1H).

Beispiel 11

2-[4-Fluor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpentan-2-ol

30

17 mg (0,04 mmol) (rac.) 2-[4-Fluor-alpha-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol werden in 2 ml Methanol, 2 ml Ethylacetat und 0,05 ml Triethylamin mit 20 mg Palladium auf Kohle (10%) 5 Stunden lang unter einer Wasserstoff Atmosphäre geschüttelt. Man versetzt die

35 Reaktionsmischung mit 200 mg aktiviertem Mangandioxid und filtriert nach 10 Minuten

durch Celite. Man engt ein und erhält nach präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Ethylacetat 50%) 3 mg gewünschtes Produkt.

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃); δ = 0.83 (d, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.25 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.63-6.72 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 9.40 (s, 1H).

Beispiel 12

2-[4-Chlor-5-fluor- α -(2-methylchinazolin-5-yl)amino-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol

Analog Bsp. 6 werden 200 mg (0.58 mmol) 4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 111 mg (0.70 mmol) 5-Amino-2-methylchinazolin mit 0.24 ml (1.16 mmol) Titan-tetraäthylat zum Imin umgesetzt. Nach analoger Umlagerung mit Bortribromid und nachfolgender Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 5%) werden 34 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.45 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.54-6.64 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 9.46 (s, 1H).

Beispiel 13

2-[4-Fluor- α -(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino-2-methoxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol

5-Amino-7-fluoro-2-methylchinazolin

17 g (70,5 mmol) 3,6-Difluor-2-N-pivaloylamino-benzaldehyd (L. Florvall, I. Fagervall, L.-G. Larsson, S.B. Roos, *Eur. J. Med. Chem.* 34 (1999) 137-151), 9,2 g Acetamidinhydrochlorid, 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-methylchinazolin.

1g (3,82 mmol) 7-Fluoro-5-N-pivaloylamino-2-methylchinazolin werden in 74 ml Toluol gelöst und auf -70°C gekühlt. Über 30 min werden 9,5 ml (11,4 mmol) einer 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid Lösung in Toluol zugegeben. 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-Esigeste (0-100%) werden 64 mg des Produkts erhalten.

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 2.83 (s, 3H), 4.67 (br., 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H).

- Zu 150 mg (0.48 mmol) 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-Hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal und 85 mg (0.48 mmol) 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin in 8 ml Toluol werden 0.25 ml Titanetraäthylat gegeben und die Mischung wird über 2 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. Die so roh erhaltenen 220 mg 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-2-ol werden in 8 ml Dichlormethan aufgenommen und auf -70°C gekühlt. Man tropft über 10 Minuten 3 ml (3 mmol) einer 1 M Titanetetrachlorid Lösung in Dichlormethan zu und lässt über 4 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Man gießt die Lösung auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung und rührt 5 Minuten lang heftig. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / Methanol 10 %) erhält man 25 mg des gewünschten Produktes.

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.53 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 2.27 (d, 1H), 2.84 (s, 3H), 4.94 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 9.26 (s, 1H).

Beispiel 14

- 30 2-(6-Fluor- α -(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol

- Analog Bsp. 6 werden 200 mg (0.65 mmol) 4-(6-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 141 mg (0.80 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin (Herstellung beschrieben in Beispiel 7) mit 0.33 ml (1.58 mmol) Titanetraäthylat zum Imin umgesetzt. Nach analoger Umlagerung mit Bortribromid und nachfolgender Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Aceton 50%) werden 28 mg der Titelverbindung erhalten.

48

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.80 (s, 3H), 2.38 (d, 1H), 2.55 (d, 1H), 2.85 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.60-6.74 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 9.43 (s, 1H).

5 Beispiel 15

2-[4-Fluor- α -(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol und 2-[4-Fluor- α -(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl]-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol
3-Brom-4-nitro-phthalid

- 10 5.37 g 4-Nitrophthalid (Tetrahedron Lett. (2001), 42, pp. 1647-50), 8.04 g *N*-Bromsuccinimid und 186 mg Benzoylperoxyd werden in 80 ml Benzotrifluorid unter Rückfluß und Lichtwirkung bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt. Es wird auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, mehrfach mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 7.24 g 3-Brom-4-nitro-phthalid als Feststoff.
- 15

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 7.26 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.58 (d, 1H)

5-Nitro-phthalazin-1-on

- 18.25 g Hydrazineulfat und 14.88 g Natriumcarbonat werden in 300 ml DMF bei 100°C für 1 h gerührt. Dann werden 7.24 g 3-Brom-4-nitro-phthalid in 100 ml DMF zugegeben und es wird weitere 4 h bei 100°C gerührt. Es wird auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat mehrfach extrahiert und die organische Phase mit Wasser und Sole gewaschen. Es wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 2.35 g 5-Nitro-phthalazin-1-on als Feststoff.
- 20

- 25 ¹H-NMR (DMSO), δ (ppm) = 8.05 (t, 1H), 8.57-8.66 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 13.13 (bs, 1H)

2-Methy-5-nitro-phthalazin-1-on

- 1.6 g 5-Nitro-phthalazin-1-on und 2.31 g Kaliumcarbonat werden 10 Minuten bei Raumtemperatur in 60 ml DMF gerührt. Es werden 1.1 ml Methyljodid zugegeben, und man rührt über Nacht. Es wird auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat mehrfach extrahiert und die organische Phase mit Wasser und Sole gewaschen. Es wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.57 g 2-Methy-5-nitro-phthalazin-1-on als gelben Feststoff.
- 30

¹H-NMR (DMSO), δ (ppm) = 3.73 (s, 3H), 8.05 (t, 1H), 8.62 (d, 2H), 8.75 (s, 1H)

35

5-Amino-2-methylphthalazin-1-on

49

1.57 g 2-Methy-5-nitrophthalazin-1-on und 130 mg Palladium auf Aktivkohle werden in 45 ml Ethylacetat suspendiert und mit Wasserstoff unter Normaldruck hydriert. Es wird durch Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.26 g 5-Amino-2-methylphthalazin-1-on als gelben Feststoff.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 3.81 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)

- 10 **2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol und 2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol**

Analog Beispiel 6 werden 1.0 g 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 560 mg 5-Amino-2-methylphthalazin-1-on mit 3.8 ml Titan-tetraäthylat zum Imin umgesetzt. Nach analoger Umlagerung mit Bortribromid und nachfolgender HPLC Chromatographie werden 110 mg 2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol als Hauptverbindung und 38 mg 2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol als Nebenverbindung erhalten.

- 20 Hauptverbindung: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.79 (s, 3H), 2.32 (d, 1H), 2.56 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.36-7.55 (m, 3H), 8.52 (s, 1H)

Nebenverbindung: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.47 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.40-7.55 (m, 3H), 8.54 (s, 1H).

25

Beispiele 16 und 17

(-)-2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol und (+)-2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol

- 30 Trennung von (+/-)-2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD[®], Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (93 : 7, v/v) getrennt. Man erhält so das

- 35 (-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 451, $[\alpha]_D$ -169.8° (c = 1.0, CHCl_3) und das
(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 451, $[\alpha]_D$ -146.3° (c = 1.0, CHCl_3)

50

Beispiel 18

2-(4-Brom-alpha-[(chinolin-2-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-
methypent-4-en-2-ol und 2-(4-Brom-alpha-[(chinolin-2-on-5-yl)amino]-2-
 5 hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methypent-3-en-2-ol

5-Aminochinolin-2(1H)-on

4.5 g 5-Nitrochinolin-2(1H)-on (Chem. Pharm. Bull. (1981), 29, pp. 651-56) werden in
 200 ml Essigester und 500 ml Methanol in Anwesenheit von 450 mg Palladium auf
 10 Aktivkohle als Katalysator unter Normaldruck mit Wasserstoff bis zur vollständigen
 Umsetzung hydriert. Der Katalysator wird durch Filtration durch Kieselgur entfernt und
 die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt. Man erhält 3.8 g der Titelverbindung als
 gelben Feststoff.

¹H-NMR (DMSO): δ = 5.85 (bs, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.10 (t,
 15 1H), 8.07 (d, 1H), 11.39 (bs, 1H)

Analog Beispiel 6 werden 800 mg 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
 (trifluormethyl)pentanal und 348 mg 5-Amino-chinolin-2-on mit 2.5 ml Titan-tetraäthylat
 zum Imin umgesetzt. Nach analoger Umlagerung mit Bortribromid und nachfolgender
 20 Chromatographie an Kieselgel werden 53 mg 2-(4-Brom-alpha-[(Chinolin-2-on-5-
 yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methypent-4-en-2-ol (Fraktion A) und 54 mg
 2-(4-Brom-alpha-[(chinolin-2-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-
 methypent-3-en-2-ol (Fraktion B) erhalten.

Fraktion A: ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.78 (s, 3H), 2.31 (d, 1H), 2.59 (d, 1H),
 25 4.67 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.96 (dd,
 1H), 7.01 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

Fraktion B: ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.46 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 5.28 (s, 1H),
 5.32 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.21 (t,
 1H), 7.32 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

Beispiel 19

4-Chlor-5-fluor-6-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxy-α-(2-methyl-2-
propenyl)-α-(trifluormethyl)benzenethanol

Analog Beispiel 6 werden 200 mg (0.58 mmol) 4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-
 35 hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 123 mg (0.70 mmol) 5-Amino-7-fluor-2-
 methylchinazolin mit 0.24 ml (1.16 mmol) Titan-tetraäthylat zum Imin umgesetzt. Nach

analoger Umlagerung mit Bortribromid und nachfolgender Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 33%) werden 51 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃); δ = 1.78 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.77 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.22 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

Beispiele 20 und 21

(-)-4-Chlor-5-fluor-β-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-α-(2-methyl-2-propenyl)-2-methoxy-α-(trifluormethyl)benzenethanol und (+)-4-Chlor-5-fluor-β-[(2-methylchinazolin-

5-yl)amino]-α-(2-methyl-2-propenyl)-2-methoxy-α-(trifluormethyl)benzenethanol
(rac)- 4-Chlor-5-fluor-β-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-α-(2-methyl-2-propenyl)-2-methoxy-α-(trifluormethyl)benzenethanol wird mittels präparativer chiraler HPLC (Chiralpak AD 20μM) in die enantiomerenreinen Verbindungen gespalten:

(-)-Enantiomer: analytische HPLC: R_t = 8.4 min (Chiralpak AD-H 5μ, 150x4.6 mm, Hexan / iso-Propanol 5%, 1 ml/min Fluß)

(+)-Enantiomer: analytische HPLC: R_t = 10.1 min (Chiralpak AD-5μ, 150x4.6 mm, Hexan / iso-Propanol 5%, 1 ml/min Fluß)

Beispiel 22

3-Chlor-2-fluor-β-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-hydroxy-α-(2-methyl-1-propenyl)-α-(trifluormethyl)benzenethanol

312 mg (0,622 mmol) des wie üblich hergestellten Imins 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-1,1,1-trifluor-2-[[7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino]-methyl]-4-methylpentan-2-ol werden mit 6,4 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographieren am Flashmaster werden 1,8 mg (0,52 %) der gewünschten Verbindung erhalten.

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,33 (3H), 1,62 (3H), 2,79 (3H), 5,09 (1H), 4,92 (1H, liegt unter dem Wasserpeak des Methanols), 6,43 (1H), 6,50-6,70 (2H), 7,8,95 (1H), 9,49 (1H).

Beispiele 23 und 24

(-) 2-(4-Chlor-α-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol und (+) 2-(4-Chlor-α-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol

Das Beiprodukt (rac.) 2-(4-Chlor-α-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol aus Beispiel 7 wird mit Hilfe der

chiralen präparativen HPLC in seine Enantiomeren getrennt. Säule: Chiralpak AD 10 μ (250 x 20 mm); Eluent Hexan / 7% 2-Propanol isokratisch; Fluß: 20 ml/min. Analytik: Chiralpak AD 10 μ (205 x 4.6 mm); Eluent Hexan / 7% 2-Propanol isokratisch; Fluß: 1.0 ml/min; 25°C.

- 5 Das (-)-Enantiomer kommt bei einer Retentionszeit von $R_t = 10.35$ min; spez. optische Drehung: - 278.3 ($c = 0.230$; CHCl_3). Das (+)-Enantiomer kommt bei einer Retentionszeit von $R_t = 15.41$ min.

Beispiele 25 und 26

- 10 (-)-2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol und (+)-2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol

Trennung von (+/-)-2-(4-Fluor-alpha-[(2-methylphthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-hydroxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol

- 15 Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (93 : 7, v/v) getrennt. Man erhält so das
 (-)-Enantiomer: MS (EI): $M^+ = 451$, $[\alpha]_D -224.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3) und das
 (+)-Enantiomer: MS (EI): $M^+ = 451$, $[\alpha]_D +207.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

20

Beispiel 27

2-(4-Chlor-alpha-[(phthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol und 2-(4-Chlor-alpha-[(phthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl)-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol

- 25 *5-Amino-phthalazin-1-on*

980 mg 5-Nitro-phthalazin-1-on (Beispiel 86) und 100 mg Palladium auf Aktivkohle werden in 50 ml Essigester und 1 ml Triethylamin suspendiert und mit Wasserstoff unter Normaldruck hydriert. Es wird durch Kieselsäure filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält als Rohprodukt 830 mg 5-Amino-phthalazin-1-on als Feststoff.

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ (ppm) = 6.26 (bs, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.35 (bs, 1H)

- 35 Analog Beispiel 6 werden 500 mg 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 250 mg 5-Amino-phthalazin-1-on mit 1.8 ml Titan-tetraäthylat zum Imin umgesetzt. Nach analoger Umlagerung mit Bortribromid und

nachfolgender Chromatographie an Kieselgel werden 38 mg 2-{4-Chlor-alpha-[(phthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl}-1,1,1-trifluor-4-methylpent-4-en-2-ol (Fraktion A) und 47 mg 2-{4-Chlor-alpha-[(phthalazin-1-on-5-yl)amino]-2-methoxybenzyl}-1,1,1-trifluor-4-methylpent-3-en-2-ol (Fraktion B) erhalten.

- 5 Fraktion A: ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.80 (s, 3H), 2.27 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.47-7.63 (m, 3H), 8.55 (s, 1H).

- Fraktion B: ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.37 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.44-7.62 (m, 3H),
10 8.57 (s, 1H).

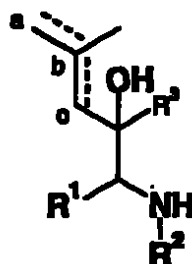
Beispiel 28

5-{[4-Chlor-5-fluor-2-methoxy-α-(2-methyl-1-propenyl)-α-(trifluormethyl)benzenethanol-β-ylamino]-2-methylphthalazin-1-on}

- 15 Analog Beispiel 6 werden 260 mg (0.78 mmol) 4-(4-Chlor-5-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 160 mg (0.91 mmol) 5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on mit 0.3 ml (1.5 mmol) Titan-tetraäthylat zum Imin umgesetzt. Nach analoger Umlagerung mit Bortribromid und nachfolgender Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 0-50%) werden 70 mg der Titelverbindung erhalten.
- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.64 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 5.24 (br, 1H), 5.69 (br, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

Patentansprüche

1. Stereoisomere der allgemeinen Formel I



(1)

s worin

R¹ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest.

R² einen mono- oder bicyclisches aromatisches, tellaromatisches oder nicht aromatisches Ringsystem, das gegebenenfalls 1-3

Stickstoffatome, 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome

10 enthält und gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Carbonyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₅)-Alkyl, der gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 (C₁-C₅)Alkoxygruppen und/oder 1-3 COOR⁶-Gruppen.

15 (C₁-C₆)Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₁-C₆)-Perfluoralkyl, Cyano, Nitro, oder zwei Substituenten zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+1}-, -NH-(CH₂)_{n+1}-, -N(C₁-C₃-alkyl)-(CH₂)_{n+1}-, -NH-N=CH-, bilden

wobei $n = 1$ oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

 NR^4R^5

wobei R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl oder (CO)-C₁-C₅-Alkyl sein können,

25 COOR⁸.

wobei R⁶ Wasserstoff oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe bedeuten,

 $(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8,$

wobei R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1-C_F

55

Alkylgruppe bedeuten,

oder eine (C₁-C₅-Alkyl)-O-(CO)-(C₁-C₈)alkylgruppe

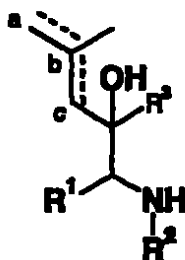
R³ eine C₁-C₃-Alkylgruppe oder eine teilweise oder vollständig fluorierte C₁-C₃-Alkylgruppe

5 bedeuten,

die gestrichelte Linie eine Doppelbindung zwischen den Atomen a und b oder eine Doppelbindung zwischen den Atomen b und c oder nur eine Einfachbindung zwischen den Atomen a und b sowie b und c bedeutet, sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und

10 gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Stereoisomere der allgemeinen Formel I



(I)

worin

15 **R¹** einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest,

R² einen mono- oder bicyclischen aromatischen, tellaromatischen oder nicht aromatischen Ringsystem, das gegebenenfalls 1-3

Stickstoffatome, 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthält und gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch

20 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Carbonyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkyl, der gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 (C₁-C₈)Alkoxygruppen und/oder 1-3 COOR⁶-Gruppen,

(C₁-C₈)Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkylthio, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, Cyano, Nitro, oder

25 NR⁴R⁵

wobei R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder (CO)-C₁-C₈-Alkyl sein können, COOR⁶,

wobei R^6 Wasserstoff oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeuten,
 $(CO)NR^7R^8$,

wobei R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeuten,

5 oder eine $(C_1$ - C_5 -Alkyl)-O-(CO)-(C₁-C₅)alkylgruppe

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

bedeuten,

10 die gestrichelte Linie eine Doppelbindung zwischen den Atomen a und b oder eine Doppelbindung zwischen den Atomen b und c oder nur eine Einfachbindung zwischen den Atomen a und b sowie b und c bedeutet, sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Stereoisomere gemäß Anspruch 1, worin der Phenylrest substituiert ist
 15 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,

$-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$,
 $N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,

20 wobei $n = 1$ oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

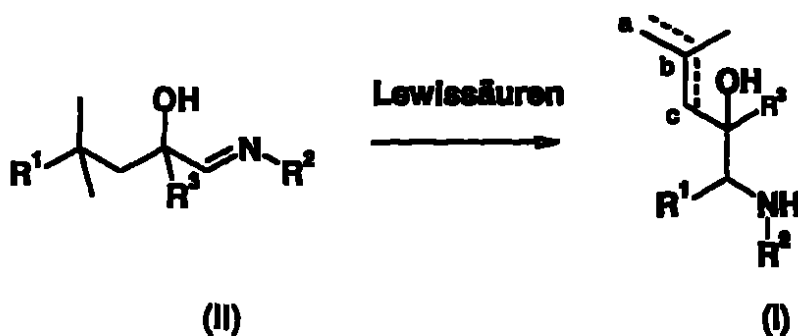
oder NR^4R^5 ,

25 wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_5 -Alkyl oder (CO) - C_1 - C_5 -Alkyl sein können.

4. Stereoisomere gemäß Anspruch 1, worin R^2 eine über eine beliebige
 Position verknüpfte gegebenenfalls substituierte Phthalidyl-, Isoindolyl-,
 Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolyl-, Thiothalidyl-,
 Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolonyl-,
 30 Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-,
 Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolonyl-,
 Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet.

57

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R^3 für einen Trifluormethyl- oder Pentafluorethylrest steht.
6. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
7. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.
8. Stereoisomere gemäß Anspruch 1, worin die Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinoliny-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolony-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Cumariny-, Isocumariny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe R^2 mit 0 bis 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe C_1 - C_3 -Alkyl, Hydroxy, Carbonyl oder Halogen substituiert sind.
9. Stereoisomere gemäß Anspruch 7, worin die Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinoliny-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolony-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe R^2 mit Methyl, Chlor oder Fluor substituiert ist.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass Imine der allgemeinen Formel II,



98

worin R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Lewisäure in einem organischen Lösungsmittel, umgesetzt werden und Verbindungen der allgemeinen Formel I nach üblicher Aufreinigung erhalten werden.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP2004/011375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D311/76 C07D237/32 C07D231/56 C07D209/46 C07D239/74
C07D215/38 A61K31/416 A61K31/4035 A61K31/47 A61K31/352
A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P A61K

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, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data, 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.
A	WO 00/32584 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; LEHMANN, MANFRED; KROLIKIEWICZ, KONRAD; S) 8 June 2000 (2000-06-08) page 47, line 18 - line 19; claims 1,2; examples 42,43,61-63	1-10
A	WO 02/10143 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application claim 1	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2005

Date of mailing of the international search report

03/03/2005

Name and mailing address of the 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

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

60

International Application No
PCT/EP2004/011375

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	UOZUMI Y ET AL: "Asymmetric aza-Claisen rearrangement of allyl imidates catalyzed by homochiral cationic palladium(II) complexes" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 9, no. 6, 27 March 1998 (1998-03-27), pages 1065-1072, XP004131310 ISSN: 0957-4166 page 1066, paragraph 1 - paragraph 2	10
P,A	EP 1 375 517 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2 January 2004 (2004-01-02) page 36, line 26 - line 49; example 6; table 6	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/011375

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0032584	A	08-06-2000	DE 19856475 A1	31-05-2000
			AT 285405 T	15-01-2005
			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
			DE 59911340 D1	27-01-2005
			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
			WO 0210143 A1	07-02-2002
			EP 1309571 A1	14-05-2003
			HU 0301344 A2	28-08-2003
			JP 2004505068 T	19-02-2004
			MX PA02012933 A	22-09-2003
			NO 20030406 A	27-03-2003
			SK 812003 A3	01-07-2003
			US 2004254249 A1	16-12-2004
			US 2002077356 A1	20-06-2002
			ZA 200301639 A	22-06-2004
EP 1375517	A	02-01-2004	EP 1375517 A1	02-01-2004

62

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen PCT/EP2004/011375
--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	UOZUMI Y ET AL: "Asymmetric aza-Claisen rearrangement of allyl imidates catalyzed by homochiral cationic palladium(II) complexes" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 9, Nr. 6, 27. März 1998 (1998-03-27), Seiten 1065-1072, XP004131310 ISSN: 0957-4166 Seite 1066, Absatz 1 - Absatz 2 -----	10
P,A	EP 1 375 517 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2. Januar 2004 (2004-01-02) Seite 36, Zeile 26 - Zeile 49; Beispiel 6; Tabelle 6 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

./EP2004/011375

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D311/76 C07D237/32 C07D231/56 C07D209/46 C07D239/74
C07D215/38 A61K31/416 A61K31/4035 A61K31/47 A61K31/352
A61P29/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61P A61K

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, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00/32584 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; LEHMANN, MANFRED; KROLIKIEWICZ, KONRAD; S) 8. Juni 2000 (2000-06-08) Seite 47, Zeile 18 - Zeile 19; Ansprüche 1,2; Beispiele 42,43,61-63	1-10
A	WO 02/10143 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 7. Februar 2002 (2002-02-07) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-10

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Februar 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/03/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Härtinger, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011375

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0032584	A	08-06-2000	DE	19856475 A1	31-05-2000
			AT	285405 T	15-01-2005
			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
			DE	59911340 D1	27-01-2005
			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
			WO	0210143 A1	07-02-2002
			EP	1309571 A1	14-05-2003
			HU	0301344 A2	28-08-2003
			JP	2004505068 T	19-02-2004
			MX	PA02012933 A	22-09-2003
			NO	20030406 A	27-03-2003
			SK	812003 A3	01-07-2003
			US	2004254249 A1	16-12-2004
			US	2002077356 A1	20-06-2002
			ZA	200301639 A	22-06-2004
EP 1375517	A	02-01-2004	EP	1375517 A1	02-01-2004

- (12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT
 (19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
 Oficina Internacional
 (43) Fecha de publicación internacional : 21 de abril de 2005 (21.04.2005)
 (10) Número de publicación internacional: WO 2005/035518 A1

- (51) Clasificación internacional de patentes: C07D 311/76, 237/32, 231/56, 209/46, 238/74, 215/38, A61K 31/416, 31/4035, 31/47, 31/352, A61P 29/00
 (21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2004/011375
 (22) Fecha de presentación internacional: 6 de octubre de 2004 (6.10.2004)
 (26) Idioma de la presentación: alemán
 (28) Idioma de la publicación: alemán
 (30) Antecedentes de prioridad:
 103 47 385.8 del 6 de octubre 2003 (06.10.2003) DE
 (71) Solicitante: SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 176, 13363 Berlin (DE).
 (72) Inventor/Solicitante: REHWINKEL, Hartmut; Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). BÄURLE, Stefan; Bootsbauserstrasse 18, 10245 Berlin (DE). BERGER, Markus; Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE). SCHMEEß, Norbert; Alt-Wittenau 38G, 13437 Berlin (DE). SCHÄCKE, Heike; Gartenstrasse 105, 10116 Berlin (DE). KROLIKIEWICZ, Konrad; Ehrenpreisweg 33, 12357 Berlin (DE). MENGEL, Anne; Bredowstrasse 33, 10551 Berlin (DE). NGUYEN, Duy; Heinrich-Helne-Strasse 27, 10179 Berlin (DE). JAROCH, Stefan; Mattersburger Weg 12, 13485 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner; Mattersburger Weg 12, 13485 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 euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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:

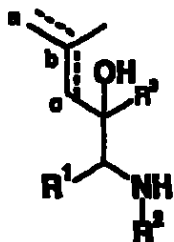
- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento del plazo previsto para modificar las reivindicaciones; la publicación se reiterará en caso de modificaciones

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

(54) TÍTULO: PENTANOLÉ TRANSPUSTOS, UN MÉTODO PARA PREPARARLOS Y SU USO COMO ANTIINFLAMATORIOS

(57) Resumen

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), con un método para prepararlos y con su uso como antiinflamatorios.



(I)

PENTANOLIS TRANSPUESTOS, UN MÉTODO PARA PREPARARLOS Y SU USO COMO ANTIINFLAMATORIOS

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

A partir del estado de la técnica, DE 100 38 639 y W002/10143 se conocen antiinflamatorios de la fórmula general



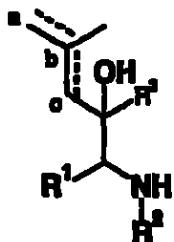
donde el radical Ar incluye ftalida, tioftalida, benzoxazinona o ftalazinona. En pruebas experimentales, estos compuestos exhiben una disociación entre los efectos antiinflamatorios y los efectos metabólicos indeseados, y superan los glucocorticoides no esteroideos descriptos hasta el momento, o al menos poseen un efecto tan bueno como el de estos.

Sin embargo, la selectividad de los compuestos descriptos con anterioridad aún debe mejorarse respecto de los otros receptores de esteroide.

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención fue proporcionar compuestos cuya selectividad respecto de los otros receptores de esteroide fuera mejor.

Este objetivo ha sido satisfecho por los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones de la patente.

Por consiguiente, la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula general I



(I)

donde

R¹ representa un radical fenilo opcionalmente sustituido,

R² representa un sistema de anillos mono o bicíclico, aromático, parcialmente aromático o no aromático, que contiene opcionalmente 1-3 átomos de nitrógeno, 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que comprende carbonilo, halógeno, hidroxilo, (C₁-C₅)-alquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos (C₁-C₅)alcoxilo y/o 1-3 grupos COOR⁶,

(C₁-C₅)alcoxilo, (C₁-C₅)-alquiltiol, (C₁-C₅)-perfluoralquilo, ciano, nitro, o dos sustituyentes forman juntos un grupo seleccionado entre los grupos -O-(CH₂)_n-O-,

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_{n+2}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n+1}-$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3-$
alquil)- $(\text{CH}_2)_{n+1}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$,

donde $n = 1$ ó 2 , y los átomos de oxígeno y/o los átomos de carbono y/o los átomos de nitrógeno terminales están unidos con los átomos de carbono directamente adyacentes del anillo,

NR^4R^5 ,

donde R^4 y R^5 , independientemente uno del otro, pueden ser hidrógeno, C_1-C_5 -alquilo o $(\text{CO})-\text{C}_1-\text{C}_5$ -alquilo, .

COOR^6 ,

donde R^6 representa hidrógeno o un grupo C_1-C_5 -alquilo,

$(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$,

donde R^7 y R^8 , independientemente uno del otro, representan hidrógeno o un grupo C_1-C_5 -alquilo,

o un grupo $(\text{C}_1-\text{C}_5\text{-alquilen})-\text{O}-(\text{CO})-(\text{C}_1-\text{C}_5)\text{alquilo}$,

R^3 representa un grupo C_1-C_3 -alquilo opcionalmente fluorado, parcialmente o por completo,

la línea punteada representa un enlace doble entre los átomos a y b, o representa un enlace doble entre los átomos b y c, o representa solamente un enlace simple entre los átomos a y b, o b y c,

al igual que sus racematos o los isómeros separados presentes, y opcionalmente sus sales aceptables para el uso fisiológico.

Otro objeto de la invención lo constituyen los

6
FD

estereoisómeros de la fórmula general I, donde

R^1 representa un radical fenilo opcionalmente sustituido,

R^2 representa un sistema de anillos mono o bicíclico, aromático, parcialmente aromático o no aromático, que contiene opcionalmente 1-3 átomos de nitrógeno, 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que comprende carbonilo, halógeno, hidroxilo, (C_1-C_5) -alquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos (C_1-C_5) alcoxilo y/o 1-3 grupos $COOR^6$,

(C_1-C_5) alcoxilo, (C_1-C_5) -alquiltiol, (C_1-C_5) -perfluoralquilo, ciano, nitro, o NR^4R^5 ,

donde R^4 y R^5 , independientemente uno del otro, pueden ser hidrógeno, C_1-C_5 -alquilo o $(CO)-C_1-C_5$ -alquilo,

$COOR^6$,

donde R^6 representa hidrógeno o un grupo C_1-C_5 -alquilo,

$(CO)NR^7R^8$,

donde R^7 y R^8 , independientemente uno del otro, representan hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquilo,

o un grupo $(C_1-C_5\text{-alquilen})-O-(CO)-(C_1-C_5)$ alquilo,

R^3 representa un grupo C_1-C_3 -alquilo o un grupo C_1-C_3 -alquilo parcial o completamente fluorado,

la línea punteada representa un enlace doble entre los

71

átomos a y b, o representa un enlace doble entre los átomos b y c, o representa solamente un enlace simple entre los átomos a y b, o b y c,

al igual que sus racematos o los estereoisómeros separados presentes, y opcionalmente sus sales aceptables para el uso fisiológico.

Otro objeto de la invención lo constituyen los compuestos de la fórmula general I, donde el radical fenilo R^1 está sustituido con uno o más radicales del grupo C_1-C_5 -alquilo, C_1-C_5 -alcoxilo, C_1-C_5 -alquiltiol, C_1-C_5 -perfluoralquilo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,

donde $n = 1$ ó 2 , y los átomos de oxígeno y/o los átomos de carbono y/o los átomos de nitrógeno terminales están unidos con los átomos de carbono directamente adyacentes del anillo,

o NR^4R^5 ,

donde R^4 y R^5 , independientemente uno del otro, pueden ser hidrógeno, C_1-C_5 -alquilo o $(CO)-C_1-C_5$ -alquilo. Se prefieren los grupos C_1-C_5 -alquilo, C_1-C_5 -alcoxilo, hidroxilo y halógeno.

Un objeto preferido de la invención lo constituyen los compuestos que como R^1 contienen un radical fenilo di o trisustituido.

Los sustituyentes preferidos para el grupo R^1 son los grupos alcanoílo, C_1-C_5 -alquilo, C_1-C_5 -alcoxilo, hidroxilo, halógeno, ciano, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$; los sustituyentes especialmente preferidos para el grupo R^1 son los grupos alcanoílo, C_1-C_5 -alquilo, C_1-C_5 -alcoxilo, hidroxilo, halógeno y ciano.

Un alcanoílo designa un radical (C_1-C_5) alquil-(CO)-.

Un objeto de la invención lo constituyen los compuestos de la fórmula general I, donde R^2 representa un sistema de anillos heterocíclico mono o bicíclico, aromático o parcialmente aromático, en especial un sistema de anillos bicíclico.

La definición de un sistema de anillos mono o bicíclico, aromático, parcialmente aromático o no aromático, que contiene opcionalmente 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre, designa sistemas de anillos aromáticos, sistemas de anillos bicíclicos que contienen solamente un anillo aromático, y sistemas de anillos alifáticos, que pueden contener entre 1 y 7 heteroátomos, o también pueden carecer de heteroátomos.

Un objeto de la invención lo constituyen los compuestos de la fórmula general I, donde R^2 representa un grupo ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo,

isoquinolonilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7 ó 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazol o indolilo opcionalmente sustituido, unido a una posición arbitraria, en especial cuando estos sistemas heterocíclicos están sustituidos, preferiblemente cuando están sustituidos con entre 0 y 3 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende C₁-C₃-alquilo, hidroxilo, carbonilo o halógeno, en especial preferiblemente, cuando están sustituidos con metilo, cloro o flúor.

Otro objeto de la invención lo constituyen los compuestos de la fórmula general I, donde R² representa un grupo ftalidilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7 ó 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazol o indolilo unido a una posición arbitraria.

Un objeto de la invención lo constituyen los compuestos de la fórmula I donde R² representa un radical cumarinilo o isocumarinilo, en especial el radical isocumarinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 0 y 3 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende C₁-C₃-alquilo, hidroxilo, carbonilo o halógeno, en

especial con metilo, cloro o flúor, en especial, el compuesto del ejemplo 9.

R^2 puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que comprende carbonilo, halógeno, hidroxilo, (C_1-C_5) -alquilo, (C_1-C_5) alcoxilo, (C_1-C_5) -alquiltiol, (C_1-C_5) -perfluoralquilo, ciano, nitro, NR^4R^5 , $COOR^6$, $(CO)NR^7R^8$ o un grupo $(C_1-C_5$ -alquilen)-O-(CO)-(C₁-C₅)alquilo,

preferiblemente seleccionados del grupo que comprende C_1-C_3 -alquilo, C_1-C_3 -alcoxilo, hidroxilo, halógeno, carbonilo; preferiblemente con metilo, cloro o flúor. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El sustituyente de carbonilo para un grupo R^2 debe considerarse un átomo de carbono del carbonilo que es un átomo de carbono del anillo al cual se encuentra unido un átomo de oxígeno con un enlace doble.

Un objeto de la invención lo constituyen los compuestos de la fórmula general I donde el radical R^2 está sustituido con ninguno, con uno o más radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende C_1-C_3 -alquilo, C_1-C_3 -alcoxilo, hidroxilo, halógeno, carbonilo, preferiblemente con ninguno, con uno o más radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende C_1-C_3 -alquilo, hidroxilo, carbonilo o halógeno, en especial, con uno o más radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que

✓
75

comprende metilo, cloro o flúor, en especial con metilo, cloro o flúor.

El átomo de nitrógeno en el indazol, la quinolona, la isoquinolona y la ftalazina del radical R^2 de la reivindicación general 1 también puede estar alquilado con un grupo C_1-C_3 -alquilo.

Otro objeto de la invención lo constituyen los compuestos de la fórmula general I, donde R^2 representa un sistema de anillos heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros unido en una posición arbitraria tal como, por ejemplo, furano o tiofeno.

Otro objeto de la invención lo constituyen los compuestos de la fórmula general I, donde R^2 representa un anillo de fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

Como sustituyentes se incluyen aquellos definidos previamente para el caso en que R^1 representa fenilo.

Un sistema de anillos parcialmente aromático representa un sistema bicíclico que contiene un anillo aromático y uno no aromático, tal como, por ejemplo, benzoxazinona o dihidroindolona.

Un objeto preferido de la invención lo constituyen los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 representa trifluorometilo o pentafluoroetilo. Un objeto preferido de la invención lo constituyen los compuestos de la fórmula general II, donde R^1 representa un grupo fenilo,

que está opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende carbonilo, C₁-C₃-alcoxilo, hidroxilo y halógeno, en especial carbonilo, metoxilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo,

R² representa un grupo dihidroisoindolonilo, isoquinolonilo, quinazolinilo, indazolilo, cumarinilo, isocumarinilo, en especial dihidroisoindolonilo, isoquinolonilo, quinazolinilo, indazolilo, isocumarinilo, ftalazinilo, quinclonilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que comprende carbonilo, C₁-C₃-alquilo y halógeno, en especial metilo y flúor, y

R³ representa CF₃ o C₂F₅, en especial CF₃.

Además, la invención se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula general I en la preparación de medicamentos, al igual que con su uso en la preparación de medicamentos para tratar enfermedades inflamatorias.

Los grupos C₁-C₅-alquilo pueden ser de cadena recta o ramificada, y representan un grupo 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. Pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos C₁-C₅-alcoxilo y/o 1-3 grupos COOR⁶. Se prefieren los grupos hidroxilo.

COOR⁶ puede ser un ácido libre o un éster de C₁-C₅-alquilo, donde el radical alquilo es como se definió con anterioridad.

Los grupos C₁-C₅-alcoxilo en R¹ y R² pueden ser de cadena recta o ramificada, y pueden representar un grupo metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, ter-butoxilo o n-pentoxilo, 2,2-dimetilpropoxilo, 2-metilbutoxilo o 3-metilbutoxilo. Se prefiere un grupo metoxilo o etoxilo.

Los grupos C₁-C₅-alquiltiol pueden ser de cadena recta o ramificada, y representan un grupo metiltiol, etiltiol, n-propiltiol, iso-propiltiol, n-butiltiol, iso-butiltiol, ter-butiltiol o n-pentiltiol, 2,2-dimetilpropiltiol, 2-metilbutiltiol, o 3-metilbutiltiol. Se prefiere un grupo metiltiol o etiltiol.

Un grupo C₁-C₃-alquilo parcial o completamente fluorado puede comprender los siguientes grupos parcial o completamente fluorados: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo. De éstos, se prefieren el grupo trifluorometilo o el grupo pentafluoroetilo.

La definición de átomo de halógeno o halógeno incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo. Preferiblemente, se trata de un átomo de flúor, cloro o bromo.

✓
78

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

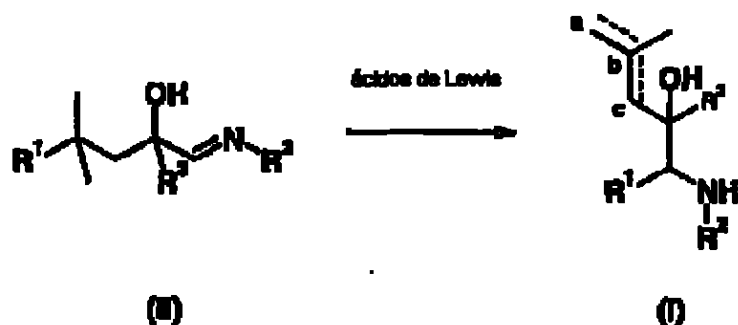
El enlace doble en la fórmula general I puede estar entre los átomos a y b, o entre los átomos b y c.

Los compuestos que no tienen un enlace doble entre los átomos a y b, o entre los átomos b y c también son un objeto de la invención.

Debido a la presencia de centros asimétricos, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención pueden existir como estereoisómeros. Todos los diastereómeros posibles, tanto en forma de racematos como también en forma libre de enantiómeros, constituyen un objeto de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden existir bajo la forma de sales con aniones aceptables para el uso fisiológico, por ejemplo, bajo la forma de clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, pivalatos, maleatos, fumaratos, tartratos, benzoatos, mesilatos, citratos o succinatos.

Los compuestos pueden prepararse con el proceso que se describe a continuación.



Los compuestos que se describen en la solicitud son el resultado de la reacción de las iminas correspondientes con ácidos de Lewis, en especial, la reacción con tribromuro de boro en un solvente orgánico, preferiblemente en un solvente polar, por ejemplo, diclorometano, y la purificación convencional subsiguiente. La reacción se realiza en un rango de temperatura de entre -70°C y +30°C (preferiblemente entre -30°C y +30°C). A su vez, las iminas se preparan convirtiendo los aldehídos descriptos correspondientes con las aminas deseadas de forma convencional. Esto sucede a través de una transformación con titanatos, o mediante una reacción en un medio ácido o bajo condiciones aproximadamente neutras (por ejemplo, en THF/alcohol), con agitación a temperatura ambiente o con calentamiento en un separador de agua.

Cuando los compuestos de la invención se encuentran presentes en forma de mezclas racémicas pueden separarse según métodos corrientes de separación de racematos, para obtener las formas ópticamente activas puras. Las mezclas

racémicas se pueden separar, por ejemplo, por cromatografía con un vehículo que a su vez es ópticamente activo (CHIRALPAK AD®) para dar los isómeros puros. También es posible esterificar el grupo hidroxilo libre de un compuesto racémico de la fórmula general I con un ácido ópticamente activo y separar los ésteres diastereómeros obtenidos por cristalización fraccionada o por cromatografía, y saponificar los respectivos ésteres separados para obtener los isómeros ópticamente puros. Los ácidos ópticamente activos pueden ser, por ejemplo, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico u ácido tartárico.

La unión de las sustancias con el receptor de glucocorticoides (GR) y otros receptores de hormonas esteroides (receptor de mineralcorticoides (MR), receptor de progesterona (PR) y receptor de andrógeno (AR)) se comprueba con la ayuda de receptores preparados en forma recombinante. Se realizan preparaciones de citosol de células Sf9, que han sido infectadas con baculovirus recombinantes que codifican GR, para investigar la unión. En comparación con la sustancia de referencia [³H]-dexametasona, las sustancias presentan una gran afinidad por los GR. Así se midió, por ejemplo para el compuesto del ejemplo 3, IC₅₀(GR) = 64 nM

En esencia, el mecanismo molecular para el efecto anti-inflamatorio de los glucocorticoides se debe a la inhibición de la transcripción de citoquinas, moléculas de adhesión,

enzimas y otros factores pro-inflamatorios mediada por GR. Esta inhibición se debe a la interacción del GR con otros factores de transcripción, por ejemplo, AP-1 y NF-kappa-B (para hallar un resumen, véase Cato ACB y Wade E, BioEssays 18, 371-378, 1996).

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención inhiben la secreción de citoquinas IL-8 activada por lipopolisacáridos (LPS) en la línea de células monocíticas humanas THP-1. La concentración de la citoquina se determinó en el sobrenadante por medio de kits ELISA que se obtienen en el comercio. El compuesto del ejemplo 3 presentó una inhibición $IC_{50}(IL8) = 25 \text{ nM}$.

El efecto antiinflamatorio de los compuestos de la fórmula general I se comprobó en experimentos con animales por medio de ensayos de inflamación inducida con aceite de crotón en la rata y el ratón. (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108). Para ello se aplicó tópicamente aceite de crotón en solución etanólica en las orejas de los animales. Simultáneamente o dos horas antes de aplicar el aceite de crotón, se aplicaron las sustancias de ensayo en forma tópica o sistémica. Al cabo de 16-24 horas se comprobó el peso de la oreja como medida del edema inflamatorio, la actividad de peroxidasa como medida de la invasión de granulocitos y la actividad de la elastasa como medida de la invasión de granulocitos neutrófilos. En este ensayo,

los compuestos de la fórmula general I inhibieron los tres parámetros de inflamación mencionados más arriba, tanto después de aplicación tópica como sistémica.

Uno de los efectos no deseados más frecuentes de una terapia de glucocorticoides es la denominada "diabetes esteroide" [véase, Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie y Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. El origen de esto es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por inducción de las enzimas responsables de ello y por aminoácidos libres que resultan de la desintegración de proteínas (efecto catabólico de los glucocorticoides). La tirosinaminotransferasa (TAT) es una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado. La actividad de esta enzima puede ser determinada por fotometría a partir de homogeneizados de hígado y constituye una buena medida para los efectos metabólicos no deseados de los glucocorticoides. Para medir la inducción de TAT se sacrifican los animales 8 horas después de administrarles la sustancia de ensayo, se retira el hígado y se mide la actividad de la TAT en el homogeneizado. En este ensayo, los compuestos de la fórmula general I, en dosis efectivas como antiinflamatorios, no inducen la tirosinaminotransferasa o sólo lo hacen en poca medida.

Gracias a su efecto antiinflamatorio y también antialérgico, inmunosupresivo y antiproliferativo, los compuestos de la fórmula general I de la invención se pueden usar como medicamento para el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades en mamíferos y humanos. El término „enfermedad“ se aplica a las siguientes indicaciones:

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

- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier génesis, sobre todo asma bronquial
- Bronquitis de diferentes orígenes
- Todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo alveolitis alérgica,
- Todas las formas de edema pulmonar, sobre todo edema pulmonar tóxico
- Sarcoidosis y granulomatosis, particularmente Enfermedad de Boeck

(ii) Enfermedades reumáticas / enfermedades autoinmunes / enfermedades articulares que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Todas las formas de enfermedades reumáticas, particularmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática;
- Artritis reactiva

- Enfermedades inflamatorias de partes blandas de otros orígenes

- Síntomas artríticos en enfermedades articulares degenerativas (artrosis)

- Artritis traumáticas

- Colagenosis de cualquier génesis, por ejemplo Lupus erythematoses sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, Síndrome de Sjögren, Síndrome de Still, Síndrome de Felty

(iii) Alergias que se manifiestan con procesos inflamatorios y/o proliferativos:

- Todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo Edema de Quincke, fiebre de heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados de sangre, medios de contraste etc., shock anafiláctico, urticaria, dermatitis de contacto;

(iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis)

- Panarteritis nudosa, arteritis temporal, eritema nudoso,

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

- Dermatitis atópica (sobre todo en niños)

- Psoriasis

- Pitiriasis rubra pilaris

- Enfermedades eritematosas iniciadas por diferentes noxas, por ejemplo radiaciones, productos químicos, quemaduras

etc.

- Dermatitis bullosas;
- Enfermedades de tipo liquenoide,
- Prurito (p. ej. de origen alérgico)
- Eczema seborreico
- Rosácea
- Pénfigo vulgar
- Eritema exsudativo multiforme
- Balanitis
- Vulvitis
- Caída de cabello como alopecia areata
- Linfomas cutáneos de células T

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

- Síndrome nefrótico
- Todas las nefritis;

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

- Destrucción aguda de células hepáticas
- Hepatitis aguda de diferentes orígenes, por ejemplo viral, tóxico, inducida por medicamentos
- Hepatitis crónica agresiva y/o hepatitis intermitente crónica

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

- Enteritis regional (Enfermedad de Crohn)
- Colitis ulcerosa
- Gastritis
- Esofagitis de reflujo
- Gastroenteritis de otros orígenes por ejemplo esprue celíaco

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

- Eczema anal
- Fisuras
- Hemorroides
- Proctitis idiopática

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

- Queratitis alérgica, uveitis, iritis,
- Conjuntivitis
- Blefaritis
- Neuritis del nervio óptico
- Corioditis
- Oftalmia simpática

(xi) Enfermedades de oído, nariz y garganta que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Rinitis alérgica, fiebre de heno
- Otitis externa, por ejemplo por eczema de contacto,

28 ef

infección etc.

- Otitis media

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

- Edema cerebral, sobre todo edema cerebral por tumor

- Esclerosis múltiple

- Encefalomielitis aguda

- Meningitis

- Diferentes formas de ataques convulsivos, por ejemplo convulsiones BNS

(xiii) Enfermedades hematológicas que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Anemia hemolítica adquirida

- Trombocitopenia idiopática

(xiv) Enfermedades tumorales que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Leucemia linfática aguda

- Linfomas malignos

- Linfogranulomatosis

- Linfomas

- Metástasis extensa, sobre todo en casos de carcinoma de mama, bronquial y de próstata

(xv) Enfermedades endocrinas que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Orbitopatía endocrina

- Crisis tireotóxica
- Tiroiditis de Quervain
- Tiroiditis de Hashimoto
- Enfermedad de Basedow

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

(xvii) Estados de shock severos, por ejemplo shock anafiláctico, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

(xviii) Terapia sustitutiva en caso de:

- Insuficiencia suprarrenal primaria congénita, por ejemplo síndrome adrenogenital congénito
- Insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, pos-infecciosa, tumores, metástasis etc.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria congénita, por ejemplo hipopituitarismo
- Insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo pos-infecciosa, tumores etc.

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

- por ejemplo en combinación con un antagonista 5-HT3 en casos de vómitos condicionados por citostáticos.

(xx) Dolores de origen inflamatorio, por ejemplo lumbago

Además, los compuestos de la fórmula general I de la

25
89

invención pueden usarse para la terapia y la prevención de otras enfermedades no mencionadas más arriba, para las que actualmente se usan glucocorticoides sintéticos (véase para esto, Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie u. Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Todas las indicaciones mencionadas en (i) hasta (xx) se describen detalladamente en Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie u. Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

La dosis de efecto terapéutico para las enfermedades mencionadas es diferente y depende por ejemplo de la efectividad del compuesto de la fórmula general I, del paciente, de la forma de administración y del tipo y la gravedad de las afecciones tratadas, así como de su uso como preventivo o terapéutico.

La invención ofrece también:

(i) el uso de uno de los compuestos de la fórmula I de la invención o sus mezclas para preparar un medicamento para el tratamiento de una ENFERMEDAD;

(ii) un procedimiento para el tratamiento de una ENFERMEDAD, que comprende la administración de una cantidad del compuesto de la invención, cuya cantidad inhibe la enfermedad y se administra a un paciente que necesita un

medicamento de ese tipo;

(iii) una composición farmacéutica para el tratamiento de una ENFERMEDAD, cuyo tratamiento comprende la administración de uno de los compuestos de la invención o sus mezclas y al menos una sustancia coadyuvante y/o excipiente farmacéutico.

En animales generalmente se pueden esperar resultados satisfactorios cuando la dosis diaria comprende de 1 µg a 100.000 µg de los compuestos de la invención por kg de peso corporal. Para mamíferos grandes, como por ejemplo el hombre, la dosis diaria recomendada es del 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, más preferentemente de 10 a 10.000 µg por kg peso corporal. Convenientemente, esta dosis se administra varias veces por día. Para el tratamiento de un shock agudo (p. ej. shock anafiláctico) se pueden administrar dosis unitarias notablemente superiores a las dosis mencionadas.

La formulación de los preparados farmacéuticos a base de los nuevos compuestos se realiza de manera conocida elaborando la sustancia activa con los vehículos, rellenos, agentes de desintegración, agentes de aglutinación, humectantes, agentes de deslizamiento, agentes de absorción, diluyentes, correctores de sabor, colorantes etc. usuales desde el punto de vista galénico y llevándolos a la forma de administración deseada. Para esto nos remitimos a

Remington's Pharmaceutical Science, 15. Ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Para la aplicación oral se usan particularmente comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

Para la aplicación parenteral son posibles preparaciones inyectables y para infusión.

Para inyección intrarticular pueden usarse suspensiones de cristales debidamente preparadas.

Para inyección intramuscular se pueden usar soluciones o suspensiones inyectables, acuosas u oleosas y correspondientes preparaciones de depósito.

Para aplicación rectal, los nuevos compuestos se pueden usar en forma de supositorios, cápsulas, soluciones (p. ej. en forma de enema) y ungüentos, tanto para la terapia sistémica como local.

Para la aplicación pulmonar de los nuevos compuestos, se los puede usar en forma de aerosoles e inhalantes.

Para la aplicación local en los ojos, el oído externo, oído medio, fosas nasales y senos paranasales, los nuevos compuestos pueden usarse en forma de gotas, ungüentos y tinturas en correspondientes preparaciones farmacéuticas.

Para la aplicación tópica son posibles formulaciones en forma de geles, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas,

polvos, leches y tinturas. En estas preparaciones, la dosificación de los compuestos de la fórmula general I deberá ser de 0.01% - 20% para lograr un efecto farmacológico suficiente.

La invención comprende también los compuestos de la fórmula general I de la invención en forma de sustancia activa terapéutica. La invención también abarca los compuestos de la fórmula general I de la invención en forma de sustancia activa terapéutica junto con sustancias auxiliares y vehículos aceptable y tolerables para uso farmacéuticos. La invención también comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los compuestos activos para uso farmacéutico de la invención o sus mezclas o su sal aceptable para uso farmacéutico y sustancias auxiliares y vehículos aceptable para uso farmacéuticos.

PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1

(rac.) 4-([1-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluormetil)-pent-4-en-1-il]amino)-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

4-amino-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Ácido 2-metil-5-fluoro-3-nitrobenzoico

Se proporcionan 116 ml de ácido sulfúrico y se mezcla en porciones con 14,70 g (95,37 mmol) de ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico a -15°C. A esta mezcla se agrega por goteo una

mezcla de ácido nítrico (4,79 ml, temperatura fumante, y 21,8 ml de ácido sulfúrico concentrado), a una temperatura de entre -15 y -10°C por un período de 90 minutos. Después de agitar por tres horas, se vierte la mezcla de reacción en agua helada y se agita con fuerza por aproximadamente media hora. Se succiona el cristalizado obtenido, se lava con agua neutra y se seca. Se recuperan 8,56 g (45,1%) de una mezcla de distintos regioisómeros y subproductos. Esta mezcla se utiliza sin modificaciones en el siguiente paso (esterificación), en el cual también se la purifica.

Metil éster de ácido 2-metil-5-fluoro-3-nitrobenzoico

Se colocan 8,56 g (42,99 mmol) de ácido 2-metil-5-fluoro-3-nitrobenzoico en 76 ml de N,N-dimetilformamida y se mezcla con 9,15 g (64,48 mmol) de yoduro de metilo y 8,91 g (64,48 mmol) de carbonato de calcio. Después de agitar por 65 horas a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en agua helada y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar (sulfato de sodio), se elimina el desecante por succión y se centrifuga para eliminar el solvente. Después de realizar varias cromatografías en gel de sílice (medio empleado: acetato de etilo/hexano), se obtiene el compuesto deseado con un rendimiento de 25,9% (2,37 g).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,60 (3H), 3,96 (3H), 7,61 (1H),

7,77 (1H).

Metil éster de ácido 2-(bromometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoico

Se colocan 2,37 g (11,12 mmol) de metil éster de ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico en 35 ml de tetracloruro de carbono, y se mezcla con 2,24 gramos (12,24 mmol) de N-bromsuccinimida y 5,4 mg de peróxido de benzoílo. Después de calentar por cuatro días a temperatura de reflujo y enfriar, se succiona la succinimida (filtro de fibra de vidrio), y finalmente seca el filtrado por centrifugación. Una cromatografía en un dispositivo Flashmaster proporciona 2,47 g (75,9%) del compuesto deseado.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,01 (3H), 5,13 (2H), 7,72 (1H), 7,87 (1H).

Metil éster de ácido 2-(azidometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoico

Se mezclan 2,47 g (8,46 mmol) de metil éster de ácido 2-(bromometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoico con 8,3 ml de N,N-dimetilformamida y 5,5 ml de agua. Después de agregar 0,82 g (12,66 mmol) de azida de sodio, se agita la preparación durante la noche. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae tres veces con éter de metil-ter-butilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar sobre sulfato de sodio, se filtra y se elimina el solvente por centrifugación. Una cromatografía en un dispositivo Flashmaster proporciona 2,06 g (95,8%) de la azida deseada.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,00 (3H), 4,90 (2H), 7,73 (1H), 7,87 (1H).

4-amino-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se vierten 1,86 g (7,32 mmol) de metil éster de ácido 2-(azidometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoico en 46 ml de etanol y 3,4 ml de ácido acético, y se mezcla con 256,6 mg de Pd/C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, se succiona el catalizador a través de un filtro de fibra de vidrio y se seca el filtrado por centrifugación. El residuo, 1,18 mg (97,5%) del compuesto deseado, se continúa usando en bruto.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,10 (2H), 5,75 (2H), 6,46-6,57 (2H), 8,50 (1H).

4-(4-CLORO-2-METOXIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-(TRIFLUOROMETIL)PENTAN-1-OL

Una solución de 3 g de etil éster de ácido 2-hidroxi-4-metilen-2-(trifluorometil)valérico en 22 ml de 3-cloroanisol se mezcla en porciones con tricloruro de aluminio a temperatura ambiente. Después de agitar por 48 horas a temperatura ambiente, se mezcla la preparación con ácido clorhídrico 2 N y hexano, y se agita por una hora más. Después de lavar con ácido clorhídrico 2 N y agua, se elimina el excedente de 3-cloroanisol por destilación al vacío. El residuo remanente se purifica por cromatografía en gel de sílice (medio empleado: hexano/ácido acético). Se

obtienen 2,85 g de una mezcla de etil éster de ácido 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)valérico y el compuesto regioisomérico etil éster de ácido 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)valérico como un aceite amarillo. Esta mezcla de sustancias, en 90 ml de éter, se combina con 445 mg de hidruro de litio y aluminio a 0°C, y se agita durante 12 horas. La preparación se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtra por gel de sílice. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lava con agua y solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de realizar una cromatografía en gel de sílice (medio empleado: hexano/ácido acético), se obtienen, como primera fracción, 1,87 g del compuesto deseado, 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol, y como segunda fracción, 160 mg del compuesto regioisomérico 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol como un aceite incoloro.

Primera fracción: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ = 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)

Segunda fracción: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ = 1,52 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,18 (d, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,93 (bs, 1H),

25
97

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

En un recipiente caliente se colocan 854,6 mg (6,733 mmol) de cloruro de oxalilo en 14,5 ml de diclorometano. Se agregan por goteo 1,05 ml de DMSO a -70°C, disuelto en 3 ml de diclorometano, y luego se agita la preparación por cinco minutos. Finalmente se agregan por goteo 2 g (6,12 mmol) de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentan-1-ol, disuelto en seis mililitros de diclorometano. Después de agitar por 20 minutos, se mezcla cuidadosamente la preparación con 4,24 ml (30,61 mmol) de trietilamina, en un rango de temperatura de entre -70 y -60°C. Después de agitar cinco minutos a -70°C, se permite que la mezcla de reacción alcance lentamente la temperatura ambiente. Se agregan 25 ml de agua y se agita la preparación una hora más a temperatura ambiente. Después de separar las fases, se agita la fase acuosa una vez con 100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido sulfúrico al 1%, solución de bicarbonato de sodio al 5% y solución salina. Después de realizar un procesamiento habitual, se obtienen 1,92 g (96,9%) del aldehído deseado, que se usa en bruto en el siguiente paso.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,37 (3H), 1,45 (3H), 2,22 (1H),

-24
PB

3,35 (1H), 3,59 (1H), 3,90 (3H), 6,80-6,92 (2H), 7,04 (1H),
9,02 (1H).

4-{[4-(4-CLORO-2-METOXIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-
TRIFLUOROMETIL]PENTILIDEN]AMINO}-6-FLUORO-2,3-
DIHIDROISOINDOL-1-ONA

Se agitan 250 mg (0,769 mmol) de rac-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 127,9 mg (0,769 mmol) de 4-amino-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona en 1,12 ml de ácido acético durante cuatro días a temperatura ambiente. La mezcla se combina tres veces con tolueno, y se la concentra en un evaporador rotativo hasta secarla. El residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio empleado: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 236,7 mg (65%) del compuesto deseado.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,38 (3H), 1,53 (3H), 2,21 (1H), 3,40 (1H), 3,90 (3H), 4,30 (2H), 4,54 (1H), 6,22 (1H), 6,70 (1H), 6,78 (1H), 6,89 (1H), 7,04 (1H), 7,45 (1H), 7,49 (1H).

4-{[1-(4-CLORO-2-METOXIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-
(TRIFLUOROMETIL)-PENT-4-EN-1-IL]AMINO}-6-FLUORO-2,3-
DIHIDROISOINDOL-1-ONA

Se mezclan 145 mg (0,307 mmol) de 4-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona con 6,1 ml de una solución 1 M de BBr_3

99

en diclorometano a -30°C , y se agita una hora y media a -20°C . La mezcla de reacción se mezcla por goteo con solución saturada de bicarbonato de sodio a -20°C hasta pH 8. Después de mezclar con acetato de etilo, se retira el baño frío y se agita por 15 minutos. Después de extraer con acetato de etilo (dos veces), se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y solución salina, y se seca (sulfato de sodio). Después de eliminar el desecante por filtración y eliminar el solvente por centrifugación, se somete el residuo a una cromatografía en gel de sílice (medio empleado: metanol/diclorometano). Se aíslan 25 mg (17,2%) del compuesto deseado.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,78 (3H), 2,22 (1H), 2,48 (1H), 4,02 (3H), 4,22-4,43 (2H), 4,67 (1H), 4,82 (1H), 5,25 (1H), 6,31 (1H), 6,71 (1H), 6,99 (1H), 7,10 (1H), 7,52 (1H).

Ejemplo 2

4-([1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pent-4-en-1-il]amino)-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

4-([4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil]pentiliden]amino)-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se agitan 250 mg (0,769 mmol) de rac-4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 127,9 mg (0,769 mmol) de 4-amino-6-fluoro-2,3-

dihidroisoindol-1-ona en 1,12 ml de ácido acético por cuatro días a temperatura ambiente. La mezcla se combina tres veces con tolueno, y se la concentra en un evaporador rotativo hasta secarla. El residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio empleado: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 244,8 mg (67,2%) del compuesto deseado.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,38 (3H), 1,53 (3H), 2,20 (1H), 3,49 (1H), 3,89 (3H), 4,38 (2H), 4,60 (1H), 6,26 (1H), 6,68-6,80 (2H), 6,95 (1H), 7,02 (1H), 7,39-7,48 (2H).

4-{[1-(5-CLORO-2-HIDROXIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-(TRIFLUOROMETIL)-PENT-4-EN-1-IL]AMINO}-6-FLUORO-2,3-DIHIDROISOINDOL-1-ONA

Se mezclan 140 mg (0,296 mmol) de 4-{[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

(trifluorometil)pentiliden]amino}-6-fluoro-2,3-

dihidroisoindol-1-ona con 2,96 ml de una solución 1 M de BBr_3 en diclorometano, y se agita durante veinte horas a temperatura ambiente. Después de un procedimiento posterior como el descrito en el ejemplo 1, se somete el residuo a una cromatografía con la ayuda de un dispositivo Flashmaster (medio empleado: metanol/diclorometano). Se aíslan 71 mg (52,3%) del compuesto deseado.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,78 (3H), 2,25 (1H), 2,59 (1H), 4,42-4,45 (2H), 4,69 (1H), 4,82 (1H), 5,22 (1H), 6,47 (1H), 6,73 (1H), 6,87 (1H), 7,13 (1H), 7,48 (1H).

27
101

Ejemplo 3

5-([1-(5-bromo-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-
(trifluorometil)-pent-4-en-1-il]amino)-isoquinolin-1(2H)-ona
5-amino-isoquinolin-1(2H)-ona

5-nitroisocumarina

Se agitan 16,4 g (84,03 mmol) del metil éster de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico descrito en el ejemplo 1 con 26,8 g (225,1 mmol) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en 85 ml de dimetilformamida durante 12 horas a 130°C. Se elimina el solvente con un evaporador rotativo, se toma el residuo en éter de metil-ter-butilo y se lava tres veces con agua. Se seca la fase orgánica después de lavar con solución saturada de NaCl. Después de eliminar el desecante por filtración y eliminar el solvente por centrifugación, se somete el residuo remanente a una cromatografía en gel de sílice (medio empleado: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 8,73 g (54,4%) del compuesto deseado.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,39 (1H), 7,45 (1H), 7,68 (1H), 8,49 (1H), 8,65 (1H).

5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona

Se vierten 2,51 g (13,13 mmol) de 5-nitroisocumarina en 100 ml de etanol. Se introduce amoníaco bajo presión en un autoclave. El producto precipita y se retira por succión. Se aíslan 1,98 g (79,7%) del compuesto deseado.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,97 (1H), 7,45 (1H), 7,65

102

(1H), 8,43 (1H), 8,57 (1H), 11,5 (1H).

5-aminoisoquinolin-1(2H)-ona

Se mezclan 268,3 mg (1,51 mmol) de 5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona con 376,5 mg de cloruro de amonio y 2,6 ml agua en 14 ml de etanol y 5,4 ml de tetrahidrofurano. Después de agregar 1,23 g de polvo de cinc en porciones (calentamiento entre 30 y 35°C), se agita por otras dos horas. La mezcla de reacción se succiona a través de un filtro de fibra de vidrio, y luego se lava con acetato de etilo. Después de lavar el filtrado con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca la fase orgánica de forma convencional. Después de eliminar el desecante por filtración y eliminar el solvente por centrifugación, se obtienen 196,5 mg (88,1%) de la amina deseada.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,6 (2H), 6,68 (1H), 6,87,45 (1H), 7,00 (1H), 7,17 (1H), 7,39 (1H), 11,7 (1H).

5-{[4-(5-BROMO-2-METOKIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-(TRIFLUORMETIL) PENTILIDEN]AMINO}-ISOQUINOLIN-1(2H)-ONA

Se agitan 400 mg (1,297 mmol) de rac-4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)-pentanal en 1,57 ml de ácido acético con 173,5 mg (1,083 mmol) de 5-aminoisoquinolin-1(2H)-ona durante seis días a temperatura ambiente. La mezcla se combina tres veces con tolueno y se seca por centrifugación en un evaporador rotativo. El residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice

30
103

(medio empleado: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 195 mg (35,2%) del compuesto deseado.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (3H), 1,53 (3H); 2,29 (1H), 3,50 (1H), 3,83 (1H), 4,83 (1H); 6,50-6,62 (2H), 6,75 (1H), 7,04 (1H), 7,16 (1H), 7,19-7,30 (1H), 7,31-7,43 (2H), 8,32 (1H), 10,83 (1H).

5-{[1-(5-BROMO-2-HIDROKIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-(TRIFLUOROMETIL)-PENT-4-EN-1-IL]AMINO}-ISOQUINOLIN-1(2H)-ONA

[x] Se mezclan 195 mg (0,381 mmol) de 5-{[4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

(trifluorometil)pentiliden]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona con 3,8 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano y se agita 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en hielo, se lleva a pH 8 con solución de bicarbonato de sodio y se continúa el procesamiento como se describió en el ejemplo 1. Se somete el residuo a una cromatografía, junto con el residuo de otra preparación, en la que se han introducido 145 mg (0,283 mmol) de rac-5-{(E/Z)-[4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

(trifluorometil)pentiliden]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona, con la ayuda de un dispositivo Flashmaster (fase de amina; medio empleado: diclorometano/metanol). Se aíslan 45,1 mg (13,64%) del compuesto deseado.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,80 (3H), 2,39 (1H), 2,60 (1H), 4,68 (1H), 4,82 (1H), 5,22 (1H), 6,63-6,89 (3H), 7,12-7,30

109

(3H), 7,50 (1H), 7,60 (1H).

Ejemplo 4

(rac.) 4-([1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pent-4-en-1-il]amino)-2,3-dihidroisoindol-1-ona y (rac.) 4-([1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pent-3-en-1-il]amino)-2,3-dihidroisoindol-1-ona
4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)-pentanal

Se disuelven 6,55 g (21,11 mmol) de rac-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)-pentan-1-ol (nombre) (WO 00/32584) en 224 ml de diclorometano, y se mezcla con 74 ml de dimetilsulfóxido seco y 10,68 g (105,55 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente. Durante un período de 40 minutos, se agregan en porciones 10,08 g (63,33 mmol) de complejo de SO₃/piridina entre 15 y 18°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se agregan 84 ml de solución saturada de cloruro de amonio. Se efectúa un calentamiento suave. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se extrae dos veces, cada una con 300 ml de dietiléter. Se lavan las fases orgánicas con agua y solución salina, y se seca (sulfato de sodio). Después de eliminar el solvente por filtración y eliminar el solvente por centrifugación, se somete el residuo remanente a una cromatografía en gel de sílice (medio empleado:

acetato de etilo/hexano). Se aíslan 5,85 g (90%) del compuesto deseado.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (3H), 1,46 (3H), 2,22 (1H), 3,38 (1H), 3,59 (1H), 3,86 (1H), 6,70-6,80 (1H), 6,82-6,97 (2H), 9,05 (1H).

4-{[4-(5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-(TRIFLUOROMETIL)PENTILIDEN]AMINO}-2,3-DIHIDROISOINDOL-1-ONA

Se agitan 400 mg (1,297 mmol) de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 192,1 mg (1,297 mmol) de 4-amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona en 1,89 ml de ácido acético durante cuatro días a temperatura ambiente. La mezcla se combina tres veces con tolueno y se seca por centrifugación en un evaporador rotativo. El residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio empleado: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 429,7 mg (75,5%) del compuesto deseado.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,37 (3H), 1,52 (3H), 2,22 (1H), 3,42 (1H), 3,84 (3H), 4,37 (2H), 4,68 (1H), 6,53-6,68 (3H), 6,72-6,95 (2H), 7,37 (1H), 7,49 (1H), 7,75 (1H).

4-{[1-(5-FLUORO-2-HIDROXIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-(TRIFLUOROMETIL)-PENT-4-EN-1-IL]AMINO}-2,3-DIHIDROISOINDOL-1-ONA

Se mezclan 420 mg (0,958 mmol) del compuesto descrito en el párrafo anterior, 4-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}-2,3-

dihidroisoindol-1-ona, con 9,6 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita durante una hora y cuarto a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla por goteo con una solución saturada de bicarbonato de sodio a 30°C, hasta alcanzar pH 8. Después de diluir con acetato de etilo, se retira el baño frío y se agita con fuerza por 15 minutos. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar (sulfato de sodio) y eliminar el solvente por centrifugación, se somete el residuo a una cromatografía en un dispositivo Flashmaster (gel de sílice, Flash NH₂, medio empleado diclorometano/metanol). Se aíslan 37,8 mg (9,3%) del compuesto deseado.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,82 (3H), 2,38 (1H), 2,55 (1H), 4,28-4,50 (2H), 4,69 (1H), 4,81 (1H), 5,20 (1H), 6,70-6,87 (3H), 7,06-7,17 (2H), 7,22 (1H).

Por otra parte, se aíslan 12,8 mg del compuesto regioisomérico 4-([1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pent-3-en-1-il]amino)-2,3-dihidroisoindol-1-ona.

Punto de fusión: 195-197°C

Ejemplo 5

(rac) 4-([1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pent-4-en-1-il]amino)-6-fluoro-2,3-

45
107

dihidroisoindol-1-ona

4-([4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino)-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se mezclan 380 mg (0,832 mmol) del rac-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)-pentanal descripto en el ejemplo 4, en 1,89 ml de ácido acético, con 215,4 mg (1,297 mmol) de la 4-amino-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona descripta en el ejemplo 4, y se agita durante cuatro días a temperatura ambiente. Como de acuerdo con la DC aún hay material inicial remanente, se combina la mezcla de reacción con tolueno y se calienta en un separador de agua durante 20 horas. Se elimina el tolueno en un evaporador rotativo y se somete el residuo a una cromatografía en gel de sílice (medio empleado: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 383,4 mg (64,7%) de la imina deseada.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,37 (3H), 1,53 (3H), 2,20 (1H), 3,47 (1H), 3,88 (3H), 4,32 (2H), 4,57 (1H), 6,22 (1H), 6,63-6,88 (4H), 7,42 (1H), 7,48 (1H).

4-([1-(5-FLUORO-2-HIDROXIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-(TRIFLUOROMETIL)-PENT-4-EN-1-IL]AMINO)-6-FLUORO-2,3-DIHIDROISOINDOL-1-ONA

Se mezclan 380 mg (0,832 mmol) de 4-([4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

128

(trifluorometil)pentiliden]amino}-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona con 8,3 ml de una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano a temperatura ambiente, y se agita una hora a la temperatura de un baño de hielo. Se continúa el procesamiento de la preparación de acuerdo con lo descrito en el ejemplo cuatro. Después de realizar una cromatografía del producto en bruto en un dispositivo Flashmaster (fase de amina; medio empleado: metanol/diclorometano), se obtienen 22,2 mg (6,03%) del compuesto deseado.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,80 (3H), 2,30 (1H), 2,55 (1H), 4,22-4,48 (2H), 4,68 (1H), 4,81 (1H), 5,17 (1H), 6,49 (1H), 6,72 (1H), 6,75-6,90 (2H), 7,17 (1H).

Ejemplo 6

2-{4-cloro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol y 2-(4-cloro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol
5-amino-2-metilquinazolina

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 una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica 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 en un baño de hielo por cuatro horas, bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se elimina el catalizador de la solución por medio de una filtración sobre Celite, luego se lava con 200 ml de etanol y se concentra. Después de realizar una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-etanol (0-10%), se obtienen 530 mg del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 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).

1,1,1-TRIFLUORO-4-(4-CLORO-2-METOXIFENIL)-2-[(E/Z)-(2-METILQUINAZOL-5-IL)IMINOMETIL]-4-METIL-PENTAN-2-OL

Se disuelven 325 mg (1,00 mmol) de rac-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 200 mg (1,25 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina en 5 ml de tolueno, y se agregan 0,74 ml (2,50 mmol) de tetraisopropilato de titanio a temperatura ambiente. Se agita la mezcla por 3 horas a 105°C. Después de enfriar, se vierte la mezcla en agua, se agita unos minutos, se succiona sobre gel de sílice, luego se lava con acetato de etilo y se separan las fases. La fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, y se seca con sulfato de

sodio. Se elimina el solvente en un evaporador rotativo, y el producto en bruto se somete a una cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 4:1). Se aíslan 130 mg (28%) del compuesto deseado.

(RAC.) 2-{4-CLORO-ALFA-[(2-METILQUINAZOLIN-5-IL)AMINO]-2-METOXIBENCIL}-1,1,1-TRIFLUORO-4-METILPENT-4-EN-2-OL

Se colocan 130 mg (0,128 mmol) de 1,1,1,-trifluoro-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-[(2-metil-quinazol-5-il)iminometil]-4-metil-pentan-2-ol en 5 ml de diclorometano, y se agregan por goteo 5,6 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -70°C. Se permite que la temperatura alcance los -10°C en un período de 1,5 horas, se agregan 5 ml de una solución saturada de NaHCO₃, se separan las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl y se seca con sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente en un evaporador rotativo, se somete el producto en bruto a una cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98:2). Se obtienen 80 mg (62%) del producto deseado como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 193°C.

Además, se obtienen 7 mg del compuesto isomérico para el enlace doble, 2-{4-cloro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-

2-ol, como un subproducto más polar no significativo.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,35 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 2/8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8/8 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H).

Ejemplo 7

(rac) 2-{4-cloro-alfa-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol y (rac) 2-{4-cloro-alfa-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol

5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina

A una solución de 3,35 g (20,25 mmol) de hidrato de cloral y 21,27 g (149,7 mmol) de sulfato de sodio en 72 ml de agua se agrega una solución de 2,4 g (18,6 mmol) de 2,5-difluoranilina en 11 ml de agua y 1,6 ml de ácido clorhídrico concentrado (al 37%), entibiada a 50°C, y se agita durante 1 hora a la temperatura mencionada. Se agita otros 30 minutos a temperatura ambiente, se calienta durante 45 minutos a 125°C, después de agregar 4,09 g (58,9 mmol) de cloruro de hidroxiamonio en 19 ml de agua, y se mantiene esta temperatura por 5 minutos. Después de enfriar, y una vez transcurrida una hora, se elimina el precipitado marrón claro obtenido por filtración, se lava con agua y se seca.

Se obtienen 3,0 g (15,0 mmol) de la hidroxilimina como producto intermedio, que se disuelve en porciones en 15 ml de ácido sulfúrico concentrado a 60°C. Una vez completada la adición, se calienta por 2 horas a 80°C y se agita 4 horas a 90°C. Se deja enfriar y se vierte la solución en 100 g de hielo. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de realizar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-45%), se obtienen 1,2 g (7,1 mmol) de la 4,7-difluoroisatina. A la isatina en 30 ml de una solución 1 M de hidróxido de sodio se agregan por goteo 1,8 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% durante 10 minutos. Después de agitar por 2 horas a temperatura ambiente, se enfría a 0°C, se agregan 5 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico y se diluye con 50 ml de agua. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra, y de este modo se obtienen 1,27 g de ácido 3,6-difluorantranílico de forma cuantitativa, que se usan sin una purificación adicional.

Se calienta el ácido 3,6-difluorantranílico en 8 ml de anhídrido de ácido acético durante 45 minutos a 100°C. Después de enfriar, se separa el ácido acético remanente y el exceso de anhídrido de ácido acético de forma azeotrópica con tolueno al vacío. El residuo se mezcla con 40 ml de una solución de amoníaco al 25% en un baño de hielo y se agita

por 72 horas. Se diluye con agua y se acidifica con ácido acético. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica 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 obtenidos de este modo, junto con 6 g de pentacloruro de fósforo, se calientan en 20 ml de cloruro de fosforilo por 12 horas a 125°C. Después de enfriar, se vierte en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se elimina el solvente. Se obtienen 1,7 g de 4-cloro-5,8-difluoro-2-metilquinazolina de forma cuantitativa, y se disuelve este compuesto en 60 ml de acetato de etilo y 5 ml de trietilamina. Se agregan 600 mg de paladio sobre carbón y se agita durante 2 horas (480 ml de hidrógeno absorbido) bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se elimina el catalizador de la solución por filtración sobre Celite, luego se lava con 100 ml de etanol y se concentra. Después de realizar una cromatografía 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 y 300 mg (1,13 mmol) de 18-corona-6 en 10 ml de DMF se agregan 890 mg (13,7 mmol) de azida de sodio, y se calienta la mezcla durante 8 horas a 125°C. Se elimina el solvente al vacío, se realiza una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo y se

obtienen 52 mg de producto.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 2,92 (s, 3H), 4,31 (br., 2H), 6,67 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 9,37 (s, 1H).

(RAC) 1,1,1,-TRIFLUORO-4-(4-CLORO-2-METOXIFENIL) 2-[(8-FLUORO-2-METIL-QUINAZOL-5-IL) IMINOMETIL]-4-METIL-PENTAN-2-OL

Se disuelven 2,40 g (7,39 mmol) de rac-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 1,30 g (7,34 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina en 30 ml de tolueno, y se agregan 3,10 ml (14,7 mmol) de tetraetilato de titanio a temperatura ambiente. Se agita la mezcla por 3 horas a 105°C. Después de enfriar, se vierte la mezcla en agua, se agita unos minutos, se succiona sobre gel de sílice, luego se lava con acetato de etilo y agua, y se separan las fases. La fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl y se secan con sulfato de sodio. Se elimina el solvente en un evaporador rotativo y se somete el producto en bruto a una cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 4:1). Se aíslan 3,20 g (90%) del compuesto deseado.

(RAC.) 2-{4-CLORO-ALFA-[(8-FLUORO-2-METILQUINAZOLIN-5-IL) AMINO]-2-METOXIBENCIL}-1,1,1-TRIFLUORO-4-METILPENT-4-EN-2-OL

Se colocan 3,1 g (6,4 mmol) de (rac) 1,1,1,-trifluoro-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-[(8-fluoro-2-metil-quinazol-5-

11)iminometil]-4-metil-pentan-2-ol en 50 ml de diclorometano, y se agregan por goteo 128 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -75°C. Se deja que la temperatura alcance los -20°C en un período de 2,5 horas. Luego se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de una solución saturada de NaHCO₃, se agita durante 15 minutos, se separan las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, y se seca con sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente en un evaporador rotativo, se somete el producto en bruto a una cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo entre 3:1 y 1:1). Finalmente se purifica una vez más por HPLC. Se obtienen 650 mg (26%) del producto deseado como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 110°C.

Además, puede aislarse el compuesto isomérico para el enlace doble, (rac.) 2-{4-cloro-alfa-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol, como un subproducto más polar no significativo.

Punto de fusión: 118°C

El producto principal se separa en sus enantiómeros: Primero con Chiralpak AD 20 µ, Hex/EtOH 95/5, luego con Luna C18, CH₃CN/H₂O 50/50.

MS (ESI): 484/486 (M+1), 516/518 (M+1+MeOH);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,74 (s, 3H), 2,31 (d, J = 14 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 14 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,27 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 3/8 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H).

Enantiómero (-): Punto de fusión: 72-73°C; HPLC: R_t = 8,4 minutos (Chiralpak 10 μ, 250 x 4,6 mm, Hex/EtOH al 5%)

Enantiómero (+): Punto de fusión: 70-71°C; HPLC: R_t = 11,9 minutos (Chiralpak 10 μ, 250 x 4,6 mm, Hex/EtOH al 5%)

Ejemplo 8

2-{4-bromo-alfa-[(1H-indazol-4-il)amino]-2-metoxibencil}-
1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,79 (3H), 2,28 (1H), 2,52 (1H), 4,00 (3H), 4,68 (1H), 4,81 (1H), 5,39 (1H), 5,98 (1H), 6,74 (1H), 7,00-7,12 (2H), 7,19 (1H), 7,45 (1H), 8,12 (1H)

y

2-{4-bromo-alfa-[(1H-indazol-4-il)amino]-2-metoxibencil}-
1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol (SL 4753-3)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,39 (3H), 1,61 (3H), 3,98 (3H), 5,25 (1H), 5,39 (1H), 5,91 (1H), 6,75 (1H), 6,69-7,10 (2H), 7,10 (1H), 7,42 (1H), 8,13 (1H)

Ejemplo 9

5-{[1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

(trifluorometil)-pent-3-en-1-il]amino}-isocumarina

5-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

(trifluorometil)pentiliden]amino}-isocumarina

Se mezclan 200 mg (0,616 mmol) de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 99,3 mg (0,616 mmol) de 5-aminoisocumarina (obtenida mediante la reducción de la 5-nitroisocumarina descrita en el ejemplo 3 con cinc y cloruro de amonio en EtOH, tetrahidrofurano y agua) en 0,9 ml de ácido acético, y se agita durante cuatro días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae tres veces con tolueno, y el residuo remanente se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio empleado: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 279,4 mg (96,9%) de la imina deseada.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,37 (3H), 1,58 (3H), 2,23 (1H), 2,42 (1H), 3,87 (3H), 4,64 (1H), 6,50 (1H), 6,10-6,19 (2H), 6,22 (1H), 7,03 (1H), 7,33 (1H), 7,35-7,46 (2H), 8,20 (1H)

5-{[1-(4-CLORO-2-HIDROXIFENIL)-2-HIDROXI-4-METIL-2-

(TRIFLUOROMETIL)-PENT-3-EN-1-IL]AMINO}-ISOCUMARINA

Se mezclan 270 mg (0,577 mmol) de la imina descrita previamente con 5,7 ml de una solución 1 M de BBr_3 en diclorometano, y se agita dos horas y media a temperatura ambiente. Después de realizar un procesamiento habitual, se somete el residuo a una cromatografía en un dispositivo Flashmaster (columna NH_2 , medio empleado:

metanol/diclorometano). Se aislan 38,6 mg del compuesto deseado.

Punto de fusión: 103-107°C

Ejemplo 10

2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol y 2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol

De forma análoga al ejemplo 6, se transforman 340 mg (1,1 mmol) de 4-(4-fluoro-2-metoxibencil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 211 mg (1,32 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina (descrita en el ejemplo 6) en la imina, con 0,46 ml (2,2 mmol) de tetraetilato de titanio. Después de realizar una transformación análoga con tribromuro de boro, y luego de una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-50%), se obtienen 156 mg de una mezcla de 2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol y 2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol. Se realiza una separación por cromatografía en columna delgada en gel de sílice (diclorometano/2-propanol al 5%) y se obtienen 51 mg del componente principal y 9 mg del componente minoritario.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) del componente principal: δ = 1,74

(s, 3H), 2,33 (d, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,31 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,60-6,71 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 9,39 (s, 1H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) del componente minoritario: δ = 1,45 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 9,46 (s, 1H).

Ejemplo 11

2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol

Se agitan 17 mg (0,04 mmol) de (rac.) 2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol en 2 ml metanol, 2 ml de acetato de etilo y 0,05 ml de trietilamina, con 20 mg de paladio sobre carbón (10%), bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Se combina la mezcla de reacción con 200 mg de dióxido de manganeso activado y se filtra después de 10 minutos a través de Celite. Se concentra, y después de realizar una cromatografía en columna delgada preparativa en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo al 50%), se obtienen 3 mg del producto deseado.

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃); δ = 0,83 (d, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,25 (d, 1H), 6,10 (d,

1H), 6,35 (d, 1H), 6,63-6,72 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 9,40 (s, 1H).

Ejemplo 12

2-{4-cloro-5-fluoro-alfa-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol

De forma análoga al ejemplo 6, se transforman 200 mg (0,58 mmol) de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 111 mg (0,70 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina en la imina, con 0,24 ml (1,16 mmol) de tetraetilato de titanio. Después de realizar una transformación análoga con tribromuro de boro, y luego de una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol al 5%), se obtienen 34 mg del compuesto del título.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,45 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H); 7,15 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H); 7,53 (t, 1H), 9,46 (s, 1H).

Ejemplo 13

2-{4-fluoro-alfa-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol

5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina

Se mezclan 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

calcio y 10,4 g de tamices moleculares (4A) en 70 ml de butironitrilo. Se calienta con agitación intensa por 17 horas a 145°C y se elimina el solvente al vacío. Después de realizar una cromatografía del 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 toluol y se enfría a -70°C. Se agregan por goteo 9,5 ml (11,4 mmol) de una solución 1,2 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno durante 30 minutos. Se deja que la temperatura de la mezcla ascienda hasta -40°C y se agita 4 horas a -40°C. Se agrega agua lentamente y se agita 30 minutos a temperatura ambiente hasta que se forma un precipitado, que se separa por filtración a través de Cellite. Se separan las fases, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de realizar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-100%), se obtienen 64 mg del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 2,83 (s, 3H), 4,67 (br., 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H).

A 150 mg (0,48 mmol) de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y 85 mg (0,48 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina en 8 ml de tolueno se agregan 0,25 ml de tetraetilato de titanio, y se

calienta la mezcla a 100°C por 2 horas. Después de enfriar, se vierte en agua y se agita intensamente. La suspensión se filtra a través de Celite mientras se lava exhaustivamente con acetato de etilo. Se separan las fases del filtrado y se extrae nuevamente con acetato de etilo. Se seca sulfato de sodio y se elimina el solvente al vacío. Los 220 mg de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-2-ol en bruto obtenidos se toman con 8 ml de diclorometano, y se enfría a -70°C. Se agregan por goteo 3 ml (3 mmol) de una solución 1 M de tetracloruro de titanio en diclorometano durante 10 minutos y se deja que la temperatura ascienda hasta la temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte la solución en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita intensamente por 5 minutos. Se extrae con acetato de etilo, se lava con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificar y realizar una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol al 10%), se obtienen 25 mg del producto deseado.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,12 (d, 1H), 2,27 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 4,94 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 9,26 (s, 1H).

Ejemplo 14

2-{6-fluoro-alfa-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-

hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol

De forma análoga al ejemplo 6, se convierten 200 mg (0,65 mmol) de 4-(6-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 141 mg (0,80 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina (preparación descrita en el ejemplo 7) en la imina, con 0,33 ml (1,58 mmol) de tetraetilato de titanio. Después de realizar una transformación análoga con tribromuro de boro, y luego de una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetona al 50%), se obtienen 28 mg del compuesto del título.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,80 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,85 (s, 3H), 4,66 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,60-6,74 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 9,43 (s, 1H).

Ejemplo 15

2-{6-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol y 2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxi-bencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol
3-bromo-4-nitro-ftalida

Se calientan a reflujo 5,37 g de 4-nitroftalida (Tetrahedron Lett. (2001), 42, pp. 1647-50), 8,04 g de N-bromsuccinimida y 196 mg de peróxido de benzoílo en 80 ml de trifluoruro de benzoílo, y se aplica luz hasta completar la transformación. Se vierte en agua, se extrae con

diclorometano, se lava varias veces con agua, se seca y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 7,24 g de 3-bromo-4-nitro-ftalida como un sólido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 7,26 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,56 (d, 1H)

5-nitro-ftalazin-1-ona

Se agitan 18,25 g de sulfato dehidrazina y 14,88 g de carbonato de sodio en 300 ml de DMF a 100°C por 1 hora. Luego se agregan 7,24 g de 3-bromo-4-nitro-ftalida en 100 ml de DMF, y se agita 4 horas más a 100°C . Se vierte en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua y solución salina. Se seca y se elimina el solvente al vacío. Después de cristalizar a partir de acetato de etilo, se obtienen 2,35 g de 5-nitro-ftalazin-1-ona como un sólido.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ (ppm) = 8,05 (t, 1H), 8,57-8,66 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 13,13 (bs, 1H)

2-metil-5-nitro-ftalazin-1-ona

Se agitan 1,6 g de 5-nitro-ftalazin-1-ona y 2,31 g de carbonato de calcio en 60 ml de DMF durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 1,1 ml de yoduro de metilo y se agita durante la noche. Se vierte en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua y solución salina. Se seca y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 1,57 g de 2-metil-5-nitro-ftalazin-1-

ona como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ (ppm) = 3,73 (s, 3H), 8,05 (t, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,75 (s, 1H)

5-amino-2-metilftalazin-1-ona

Se suspenden 1,57 g de 2-metil-5-nitroftalazin-1-ona y 130 mg de paladio sobre carbón activo en 45 ml de acetato de etilo, y se hidrogena con hidrógeno a presión normal. Se filtra a través de gel de sílice y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 1,26 g de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 3,81 (s, 3H), 7,0 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,16 (s, 1H)

2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol y 2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol

De forma análoga al ejemplo 6, se transforman 1,0 g de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 560 mg de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona en la imina, con 3,8 ml de tetraetilato de titanio. Después de realizar una transformación análoga con tribromuro de boro, y luego de una cromatografía HPLC, se obtienen 110 mg de 2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol como compuesto principal y 38 mg de 2-

128
126

{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol como compuesto minoritario.

Compuesto principal: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,79 (s, 3H), 2,32 (d, 1H), 2,56 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,65 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,36-7,55 (m, 3H), 8,52 (s, 1H)

Compuesto minoritario: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,47 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,29 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H), 8,54 (s, 1H).

Ejemplos 16 y 17

(-)-2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol y (+)-2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol

Separación de (+/-)-2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en soporte quiral (CHIRALPAK AD C , Fa DAICEL) con hexano/etanol (93:7, vvv). De este modo se obtiene lo siguiente:

Enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 451, $[\alpha]_D$ -169,8° (c = 1,0, CHCl_3) y

Enantiómero (+): MS (EI): $M^+ = 451$, $[\alpha]_D -146,3^\circ$ ($c = 1,0$, $CHCl_3$)

Ejemplo 18

2-{4-bromo-alfa-[(quinolin-2-ona-5-il)amino]-2-hidroxi-bencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol y 2-{4-bromo-alfa-[(quinolin-2-ona-5-il)amino]-2-hidroxi-bencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol
5-aminoquinolin 2(1H)-ona

Se hidrogenan 4,5 g de 5-nitroquinolin-2(1H)-ona (Chem. Pharm. Bull. (1981), 29, pp. 651-56) en 200 ml de acetato de etilo y 500 ml de metanol, en presencia de 450 mg de paladio sobre carbón activado como catalizador, con hidrógeno a presión normal, hasta completar la transformación. Se elimina el catalizador por filtración en gel de sílice, y se concentra la solución de reacción al vacío. Se obtienen 3,8 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H -NMR (DMSO): $\delta = 5,85$ (bs, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 11,39 (bs, 1H)

De forma análoga al ejemplo 6, se convierten 800 mg de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 348 mg de 5-amino-quinolin-2-ona en la imina, con 2,5 ml de tetraetilato de titanio. Después de realizar una transformación análoga con tribromuro de boro, y luego de una cromatografía en gel de sílice, se

obtienen 53 mg de 2-{4-bromo-alfa-[(quinolin-2-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol (fracción A) y 54 mg de 2-{4-bromo-alfa-[(quinolin-2-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol (fracción B).

Fracción A: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,78 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,59 (d, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Fracción B: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,46 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 5,28 (s, 1H), 5,32 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplo 19

4-cloro-5-fluoro- β -[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxi- α -(2-metil-2-propenil)- α -(trifluorometil)benzoetanol

De forma análoga al ejemplo 6, se convierten 200 mg (0,58 mmol) de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 123 mg (0,70 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina en la imina, con 0,24 ml (1,16 mmol) de tetraetilato de titanio. Después de realizar una transformación análoga con tribromuro de boro, y luego de una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 33%), se obtienen 51 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ = 1,78 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,52 (d, 1H), 2,77 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,66 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 6,22 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

Ejemplos 20 y 21

(-)-4-cloro-5-fluoro- β -[(2-metilquinazolin-5-il)amino]- α -(2-metil-2-propenil)-2-metoxi- α -(trifluorometil)bencenetanol y (+)-4-cloro-5-fluoro- β -[(2-metilquinazolin-5-il)amino]- α -(2-metil-2-propenil)-2-metoxi- α -(trifluorometil)bencenetanol

Se descompone (rac)-4-cloro-5-fluoro- β -[(2-metilquinazolin-5-il)amino]- α -(2-metil-2-propenil)-2-metoxi- α -(trifluorometil)bencenetanol en los componentes enantioméricos puros por HPLC preparativa quiral (Chirapak AD 20 μm):

Enantiómero (-): HPLC analítica: R_t = 8,4 minutos (Chirapak AD-H 5 μ , 150 x 4,6 mm, hexano/iso-propanol al 5%, con un flujo de 1 ml/minuto)

Enantiómero (+): HPLC analítica: R_t = 10,1 min (Chirapak AD-H 5 μ , 150 x 4,6 mm, hexano/iso-propanol al 5%, con un flujo de 1 ml/minuto)

Ejemplo 22

3-cloro-2-fluoro- β -[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-hidroxi- α -(2-metil-1-propenil)- α -(trifluorometil)bencenetanol

Se mezclan 312 mg (0,622 mmol) la imina 4-(4-cloro-3-

fluoro-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluoro-2-([7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino]-metil)-4-metil-pentan-2-ol, preparada de forma convencional, con 6,4 ml de tribromuro de boro (1 M en diclorometano), y se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después de efectuar un procesamiento habitual y realizar una cromatografía en un dispositivo Flashmaster, se obtienen 1,6 mg (0,52%) del compuesto deseado.

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,33 (3H), 1,62 (3H), 2,79 (3H), 5,09 (1H), 4,92 (1 H, está bajo el pico de hidrógeno del metanol), 6,43 (1H), 6,50-6,70 (2H), 7,6,95 (1H), 9,49 (1H).

Ejemplos 23 y 24

(-)-2-(4-cloro-α-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol y (+) 2-(4-cloro-α-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol

El subproducto del ejemplo 7, (rac)-2-(4-cloro-α-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-metoxibencil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol, se separa en los enantiómeros con la ayuda de una HPLC quiral preparativa. Columna: Chiralpak AD 10 μ (250 x 20 mm); eluyente: hexano/7% de 2-propanol, isocrático; flujo: 20 ml/minuto. Analítica: Chiralpak AD 10 μ (205 x 4,6 mm); eluyente: hexano/7% de 2-propanol, isocrático; flujo: 1,0 ml/minuto; 25°C.

El enantiómero (-) se obtiene con un tiempo de retención de $R_t = 10,35$ minutos; rotación óptica específica: $-278,3$ ($c = 0,230$; CHCl_3). El enantiómero (-) se obtiene con un tiempo de retención de $R_t = 15,41$ minutos.

Ejemplos 25 y 26

(-)-2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol y (+)-2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol

Separación de (+/-)-2-{4-fluoro-alfa-[(2-metilftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-hidroxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol.

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en soporte quiral (CHIRALPAK AD $\text{\textcircled{C}}$, Fa DAICEL) con hexano/etanol (93: 7, vvv). De este modo se obtiene lo siguiente:

Enantiómero (-): MS (EI): $M^+ = 451$, $[\alpha]_D -224,3^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3) y

Enantiómero (+): MS (EI): $M^+ = 451$, $[\alpha]_D +207,6$ ($c = 1,0$, CHCl_3)

Ejemplo 27

2-{4-cloro-alfa-[(ftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol y 2-{4-cloro-alfa-[(ftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol

5-amino-ftalazin-1-ona

Se suspenden 980 mg de 5-nitro-ftalazin-1-ona (ejemplo 66) y 100 mg de paladio sobre carbón activado en 50 ml de acetato de etilo y 1 ml de trietilamina, y se hidrogena con hidrógeno a presión normal. Se filtra en gel de sílice y se elimina el solvente al vacío. Como producto en bruto se obtienen 830 mg de 5-amino-ftalazin-1-ona como un sólido.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ (ppm) = 6,26 (bs, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,35 (bs, 1H)

De forma análoga al ejemplo 6, se convierten 500 mg de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 250 mg de 5-amino-ftalazin-1-ona en la imina, con 1,8 ml tetraetilato de titanio. Después de realizar una transformación análoga con tribromuro de boro, y luego de una cromatografía en gel de sílice, se obtienen 38 mg de 2-{4-cloro-alfa-[(ftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-4-en-2-ol (fracción A) y 47 mg de 2-{4-cloro-alfa-[(ftalazin-1-ona-5-il)amino]-2-metoxibencil}-1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ol (fracción B).

Fracción A: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,80 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,52 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,67 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,47-7,63 (m, 3H), 8,55 (s, 1H).

Fracción B: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,37 (s, 3H), 1,62

(s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,25 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,44-7,62 (m, 3H), 8,57 (s, 1H).

Ejemplo 28

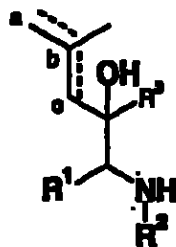
5-([4-cloro-5-fluoro-2-metoxi- α -(2-metil-1-propenil)- α -(trifluorometil)bencenetanol- β -il]amino)-2-metilftalazin-1-ona

De forma análoga al ejemplo 6, se convierten 260 mg (0,76 mmol) de 4-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxil-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 160 mg (0,91 mmol) de 5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona en la imina, con 0,3 ml (1,5 mmol) de tetraetilato de titanio. Después de realizar una transformación análoga con tribromuro de boro, y luego de una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo entre 0 y 50%), se obtienen 70 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ = 1,64 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,20 (s, 1H), 5,24 (br, 1H), 5,69 (br, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,19 (s, 1H).

REIVINDICACIONES:

1. Estereoisómeros de la fórmula general I



(I)

donde

R^1 representa un radical fenilo opcionalmente sustituido,

R^2 representa un sistema de anillos mono o bicíclico, aromático, parcialmente aromático o no aromático, que contiene opcionalmente 1-3 átomos de nitrógeno, 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que comprende carbonilo, halógeno, hidroxilo, (C_1-C_5) -alquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos (C_1-C_5) alcoxilo y/o 1-3 grupos $COOR^6$,

(C_1-C_5) alcoxilo, (C_1-C_5) -alquiltiol, (C_1-C_5) -perfluoralquilo, ciano, nitro, o dos sustituyentes forman juntos un grupo seleccionado entre los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{n+1}-$, $-NH-N=CH-$,

donde $n = 1$ ó 2 , y los átomos de oxígeno y/o los átomos de carbono y/o los átomos de nitrógeno terminales están unidos con los átomos de carbono directamente adyacentes del anillo,



donde R^4 y R^5 , independientemente uno del otro, pueden ser hidrógeno, C_1-C_5 -alquilo o $(CO)-C_1-C_5$ -alquilo,



donde R^6 representa hidrógeno o un grupo C_1-C_5 -alquilo,



donde R^7 y R^8 , independientemente uno del otro, representan hidrógeno o un grupo C_1-C_5 -alquilo,

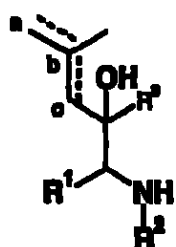
o un grupo $(C_1-C_5\text{-alquilen})-O-(CO)-(C_1-C_5)\text{alquilo}$,

R^3 representa un grupo C_1-C_3 -alquilo opcionalmente fluorado, parcialmente o por completo,

la línea punteada representa un enlace doble entre los átomos a y b, o representa un enlace doble entre los átomos b y c, o representa solamente un enlace simple entre los átomos a y b, o b y c,

al igual que sus racematos o los isómeros separados presentes, y opcionalmente sus sales aceptables para el uso fisiológico.

2. Estereoisómeros de la fórmula general I



(I)

donde

R^1 representa un radical fenilo opcionalmente sustituido,

R^2 representa un sistema de anillos mono o bicíclico, aromático, parcialmente aromático o no aromático, que contiene opcionalmente 1-3 átomos de nitrógeno, 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que comprende carbonilo, halógeno, hidroxilo, (C_1-C_5) -alquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos (C_1-C_5) alcoxilo y/o 1-3 grupos $COOR^6$,

(C_1-C_5) alcoxilo, (C_1-C_5) -alquiltiol, (C_1-C_5) -perfluoralquilo, ciano, nitró, o NR^4R^5 ,

donde R^4 y R^5 , independientemente uno del otro, pueden ser hidrógeno, C_1-C_5 -alquilo o $(CO)-C_1-C_5$ -alquilo,

$COOR^6$,

donde R^6 representa hidrógeno o un grupo C_1-C_5 -alquilo,

$(CO)NR^7R^8$,

donde R^7 y R^8 , independientemente uno del otro, representan hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquilo,

o un grupo $(C_1-C_5\text{-alquilen})-O-(CO)-(C_1-C_5)$ alquilo,

R^3 representa un grupo C_1-C_3 -alquilo o un grupo C_1-C_3 -alquilo parcial o completamente fluorado,

la línea punteada representa un enlace doble entre los átomos a y b, o representa un enlace doble entre los átomos b y c, o representa solamente un enlace simple entre los átomos a y b, o b y c,

al igual que sus racematos o los estereoisómeros separados presentes, y opcionalmente sus sales aceptables para el uso fisiológico.

3. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, donde el radical fenilo está sustituido con uno o más radicales del grupo C_1-C_5 -alquilo, C_1-C_5 -alcoxilo, C_1-C_5 -alquiltiol, C_1-C_5 -perfluoralquilo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,

donde $n = 1$ ó 2 , y los átomos de oxígeno y/o los átomos de carbono y/o los átomos de nitrógeno terminales están unidos con los átomos de carbono directamente adyacentes del anillo,

o NR^4R^5 ,

donde R^4 y R^5 , independientemente uno del otro, pueden ser hidrógeno, C_1-C_5 -alquilo o $(CO)-C_1-C_5$ -alquilo.

4. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 representa un grupo ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7 ó 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazol o indolilo opcionalmente sustituido, unido a una posición arbitraria.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 representa un radical trifluorometilo o pentafluoroetilo.

6. El uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de medicamentos.

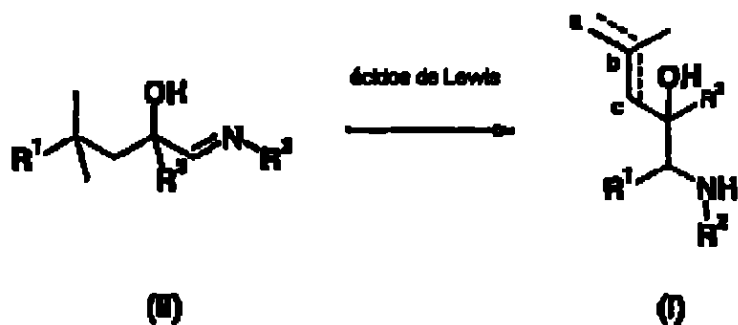
7. El uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de medicamentos para tratar enfermedades inflamatorias.

8. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, donde el grupo ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, cumarinilo, isocumarinilo, ftalazinilo, 1,7 ó 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazol o indolilo R^2 está sustituido con entre 0 y 3 radicales

iguales o diferentes seleccionados del grupo que comprende C₁-C₃-alquilo, hidroxilo, carbonilo o halógeno.

9. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 7, donde el grupo ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7 ó 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazol o indolilo R² está sustituido con metilo, cloro o flúor.

10. Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula general I, caracterizado porque se convierten iminas de la fórmula general II,



donde R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un ácido de Lewis en un solvente orgánico, y se obtienen compuestos de la fórmula general I después de realizar una purificación convencional.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de
una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

SEUSS, Thomas
Albrecht-Luke & Jungblut
Gelfertstrasse 56
14195 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año)

18 de abril de 2006 (18 04 2006)

Referencia del solicitante o del agente.

53131 BWO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2004/011375

Fecha de presentación (día/mes/año)

06 de octubre de 2004 (06 10 2004)

1 Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a

☐ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección	Pais de Nacionalidad	Pais de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°	
	Telex N°:	

MENGEL, Anne
Bredowstrasse 33
10551 Berlin,
Alemania

2 La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación,

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección	Pais de Nacionalidad	Pais de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	

MENGEL, Anne
Bredowstrasse 24
10551 Berlin,
Alemania

3 Otras observaciones, si son necesarias

4 Se envía una copia de esta notificación a.

☒ la Oficina receptora ☒ las Oficinas concernientes designadas

☐ el Organismo de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas concernientes seleccionadas

☐ el Organismo del Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 Suiza	Funcionario autorizado: Eric SANSON
Facsimil N°: (41-22) 338 70 80	Teléfono N°: (41-22) 338 8237

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SEUSS, Thomas
Albrecht, Lüke & Jungblut
Gelfertstrasse 58
14195 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2006 (18.04.2006)	
Applicant's or agent's file reference 53131BWO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2004/011375	International filing date (day/month/year) 06 October 2004 (06.10.2004)

1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address MENDEL, Anne Bredowstrasse 33 10551 Berlin Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address MENDEL, Anne Bredowstrasse 24 10551 Berlin Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Authorized officer Eric SANSON Telephone No. (41-22) 338 8237
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de
una modificación

(regla PCT 92bis 1 e
Instrucciones Administrativas sección 422)

A.
SEUSS, Thomas
Albrecht Luke & Jungblut
Gelfertstrasse 56
14195 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año): 18 de abril de 2006 (18 04 2006)	
Referencia del solicitante o del agente 53131BWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N° PCT/EP 2004/0011375	
Fecha de presentación (día/mes/año): 06 de octubre de 2004 (06 10 2004)	

1 Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a ☐ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común		
Nombre y dirección: JAROCH, Stefan Mattersburger Weg 12 13465 Berlin Alemania	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°	
	Facsimil N°	
	Telex N°	

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a: ☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia		
Nombre y dirección: JAROCH, Stefan Niebuhrstrasse 66 10629 Berlin. Alemania	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°	
	Facsimil N°	
	Telex N°	

3. Otras observaciones, si son necesarias:
--

5 Se envía una copia de esta notificación a	
☒ la Oficina receptora	☒ las Oficinas concernientes designadas
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas concernientes seleccionadas
☐ el Organismo del Examen Preliminar Internacional	☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado Eric SANSON
Facsimil N° (41-22) 338 70-80	Teléfono N°: (41-22) 338 8237

PATENT COOPERATION TREATY

143

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SEUSS, Thomas
Albrecht, Lüke & Jungblut
Gelfertstrasse 56
14195 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2006 (18.04.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53131BWO	
International application No. PCT/EP2004/011375	International filing date (day/month/year) 06 October 2004 (06.10.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address JAROCH, Stefan Mattersburger, Weg 12 13465 Berlin Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The international Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address JAROCH, Stefan Niebuhrstrasse 66 10629 Berlin Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Eric SANSON
Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Telephone No. (41-22) 338 8237

144

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 53131BWO	PROCEDER	Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5
Referencia Internacional PCT/EP 2004/011375	Fecha de presentación Internacional 06.10.2004	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 08.10.2003
"Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 4 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe

1 Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

b. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).

4. Con respecto al título de la invención,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura N° 1

☐ sugerida el solicitante

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

146

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2004/011375
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	UOZUMI Y ET AL "Asymetric aza-Claisen rearrangement of allyl imidatos catalyzed by homochiral cationic palladium(II) complexes TETRAHEDRON ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL Bd 9, Nr 6, 27 de marzo 1998 (1998 03 27) páginas 1066 – 1072, XPO 004131310 ISSN 0957 – 4166 página 1066, párrafo 1 - parrafo 2	10
P. A	EP 1 375 517 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATIOIN) 2 de enero de 2004 (2004 01 02) página 36, renglón 26 – renglón 49 ejemplo 6. tabla 6	1 – 10

147

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2004/011375
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
WO	0032584	A	08.06.2000	DE	19856475 A1	31.05.2000
				AT	285405 T	15.01.2005
				AU	762735 B2	03.07.32003
				AU	1976000 A	19.05.2000
				BG	105527 A	28.02.2002
				BR	9915755 A	28.08.2001
				CA	2352367 A1	08.06.2000
				CN	1334809 T	06.02.2000
				CZ	20011866 A3	12.09.2001
				DE	59911340 D1	27.01.2005
				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	2001105280 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	01.07.2003
				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
				WO	0210143 A1	07.02.2002
				EP	1309571 A1	14.05.2003
				HU	0301344 A2	28.08.2003
				JP	2004505068 T	19.02.2004
				MX	PA02012933 A	22.09.2003
				NO	20030406 A	27.03.2003
				SK	812003 A3	01.07.2003
				US	2004254249 A1	16.12.2004
				US	2002077356 A1	20.06.2002
				ZA	200301639 A	22.06.2004
EP	1375517	A	02.01.2004	EP	1375517 A1	02.01.2004

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
D-13342 Berlin
GERMANY

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
UND DES SCHRIFTLICHEN BESCHIEDS DER
INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts **53131BWO**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011375

Anmelder

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr)

03/03/2005

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkte 1 und 4 unten

internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)

06/10/2004

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht und der schriftliche Bescheid der internationalen Recherchenbehörde erstellt wurden und ihm hiermit übermittelt werden.

Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts.

Wo sind Änderungen einzureichen?

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, chemin des Colombettes, CH-1211 Genf 20, Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17 (2) a) sowie der schriftliche Bescheid der internationalen Recherchenbehörde übermittelt werden.
3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß
- ☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.
- ☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. Zur Erinnerung:

Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90^{bis}.1 bzw. 90^{bis}.3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim internationalen Büro eingehen.

Der Anmelder kann beim internationalen Büro eine informelle Stellungnahme zum schriftlichen Bescheid der internationalen Recherchenbehörde einreichen. Das internationale Büro sendet allen Bestimmungsämtern eine Kopie dieser Stellungnahme, sofern nicht ein internationaler vorläufiger Prüfungsbericht erstellt worden ist bzw. gerade erstellt wird. Eine solche Stellungnahme würde auch der Öffentlichkeit zugänglich gemacht, allerdings erst nach Ablauf von 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum.

In bezug auf einige Bestimmungsämter ist innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase verschieben und erst 30 Monaten nach dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch später) vornehmen möchte; ansonsten muß der Anmelder innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum die für den Eintritt in die nationale Phase vor diesen Bestimmungsämtern vorgeschriebenen Handlungen vornehmen.

Bei anderen Bestimmungsämtern gilt die Frist von 30 Monaten (oder eine etwaige längere Frist) auch dann, wenn innerhalb von 19 Monaten kein solcher Antrag eingereicht wird.

Siehe Anhang zu Formblatt PCT/IB/301. Genaue Angaben zu den jeweils geltenden Fristen in den einzelnen Ämtern enthält der PCT-Leitfaden für Anmelder, Band II, Nationale Kapitel sowie die Website der WIPO.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Eva Boháčová

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53131BWO	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/011375	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 06/10/2004	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 08/10/2003
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.



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

1. Grundlage des Berichts

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



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

- b. ☒

Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. 1.

2.



Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).

3.



Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



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

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. Ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

- b. ☐

wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C07D311/76	C07D237/32	C07D231/56	C07D209/46	C07D239/74
	C07D215/38	A61K31/416	A61K31/4035	A61K31/47	A61K31/352
	A61P29/00				
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7 C07D A61P A61K					
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, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00/32584 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; LEHMANN, MANFRED; KROLIKIEWICZ, KONRAD; S) 8. Juni 2000 (2000-06-08) Seite 47, Zeile 18 - Zeile 19; Ansprüche 1,2; Beispiele 42,43,61-63				1-10
A	WO 02/10143 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 7. Februar 2002 (2002-02-07) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ----- -/-				1-10
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen					
☒ Siehe Anhang Patentfamilie					
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
23. Februar 2005			03/03/2005		
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax. (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, S		

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	UOZUMI Y ET AL: "Asymmetric aza-Claisen rearrangement of allyl imidates catalyzed by homochiral cationic palladium(II) complexes" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 9, Nr. 6, 27. März 1998 (1998-03-27), Seiten 1065-1072, XP004131310 ISSN: 0957-4166 Seite 1066, Absatz 1 - Absatz 2 -----	10
P,A	EP 1 375 517 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2. Januar 2004 (2004-01-02) Seite 36, Zeile 26 - Zeile 49; Beispiel 6; Tabelle 6 -----	1-10

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0032584	A	08-06-2000	DE 19856475 A1	31-05-2000
			AT 285405 T	15-01-2005
			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
			DE 59911340 D1	27-01-2005
			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
			WO 0210143 A1	07-02-2002
			EP 1309571 A1	14-05-2003
			HU 0301344 A2	28-08-2003
			JP 2004505068 T	19-02-2004
			MX PA02012933 A	22-09-2003
			NO 20030406 A	27-03-2003
			SK 812003 A3	01-07-2003
			US 2004254249 A1	16-12-2004
			US 2002077356 A1	20-06-2002
			ZA 200301639 A	22-06-2004
EP 1375517	A	02-01-2004	EP 1375517 A1	02-01-2004



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 05-042767 -00000-0000 Fec 2005-05-08 18:07:20
Dep 2080 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/VE Ene 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio: 153

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (✓) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente ✓	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud ✓	()	()
Descripción de la invención ✓	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes ✓	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ✓	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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

mayo 10 de 2006

155

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN.
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING ARTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	6 42757
	Solicitud internacional	EP2004/011375
	Fecha inicio fase nacional	08/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8821

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

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

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única 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 11/05/2006
adpal