

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-46807

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE QUINOLINA E ISOQUINOLINA 5-SUSTITUIDOS. UN
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO INHIBIDORES
DE LA INFLAMACION.

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Mullerstrasse 178. 13353. Berlin. Alemania.

IPC = A 61 K 31/47 CO7D 405/12 CO7C 69/68
A 61 P 29/00 CO7D 307/79
CO7D 307/83

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 10 de Mayo de 2007

P2007/000082

Rev. 12-06-2007

Cedida

SS

07182

OLARTERAISBECK


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-046807-00000-0000

 Fecha: 2007-05-10 17:18:18
 Tra. 11 PATENTE/II
 Act. 411 PRESENTACION

 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Eje: 378 FASENACIONAL
 Folios: 137

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT</u> Dirección: <u>Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ALEMANA</u> Lugar de Constitución: <u>ALEMANIA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u> Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.376.996 Bta TP 135.799</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Dirección: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/012531</u> Fecha <u>Noviembre 11, 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/050998</u> Fecha <u>Mayo 18, 2006</u>			
6 Título (54): <u>DERIVADOS DE QUINOLINA E ISOQUINOLINA 5-SUSTITUIDOS. UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO INHIBIDORES DE LA INFLAMACIÓN.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 405/12; C07D 307/79; C07D 307/83; C07C 69/68; A61K 31/47; A61P 29/00.</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen DE DE	(32) Fecha Noviembre 12, 2004 Abril 26, 2005	(31) Número de Solicitud 10 2004 055 633.4 10 2005 020 331.0
9 Comprobante de pago No. <u>07-35.786</u> Fecha <u>Mayo 8 de 2007</u>			

10

ANEX S

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia 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. JAN RAISBECK

FIRMA: 

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/012531**1. STEFAN JAROCH**

Niebuhrstrasse 66,
10629 Berlin, Alemania.

Nacionalidad: Alemana

2. HARTMUT REHWINKEL

Blücherstrasse 13,
10961 Berlin, Alemania.

Nacionalidad: Alemana

3. HEIKE SCHÄCKE

Gartenstrasse 105,
10115 Berlin, Alemania.

Nacionalidad: Alemana

4. NORBERT SCHMEES

Bondickstrasse 61,
13469 Berlin, Alemania.

Nacionalidad: Alemana

5. WERNER SKUBALLA

Mattersburger Weg 12
13465 Berlin, Alemania.

Nacionalidad: Alemana

6. MATTHIAS SCHNEIDER

Osnabrücker Strasse 30,
10589 Berlin, Alemania.

Nacionalidad: Alemana

7. JAN HÜBNER

Kaskelstrasse 39,
10317 Berlin, Alemania.

Nacionalidad: Alemana

8. ORLIN PETROV

Friedrichshaller Strasse 7b,
14199 Berlin, Alemania.

Nacionalidad: Alemana

9. CHRISTIAN DINTEL

Steeger Strasse 71,
13359 Berlin, Alemania.

Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-046807- -00000-0000

Fecha: 2007-05-10 17:16:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI Evs: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 35,786
FECHA : MAYO 8 DE 2007

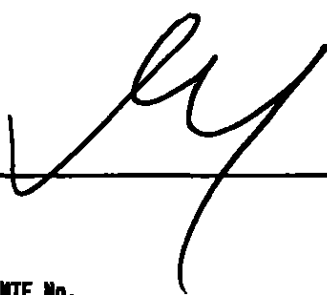
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331050	08/05/2007	8,595,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



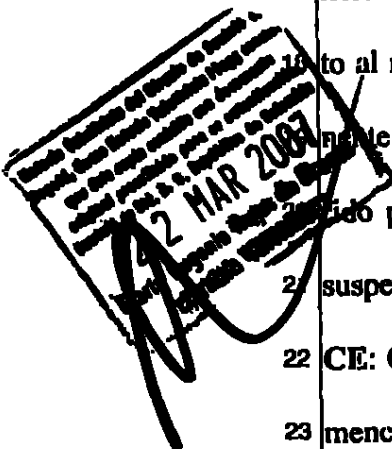
N 007422051

5

CECIB - LEY 484 6CIB
LEGALIZACION
070812117346

CECIB - LEY 484 6CIB
LEGALIZACION
070312054713

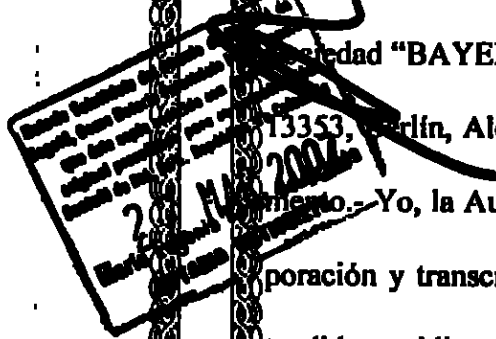
1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO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

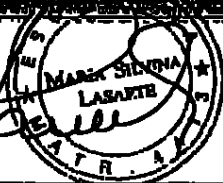




N 007422051

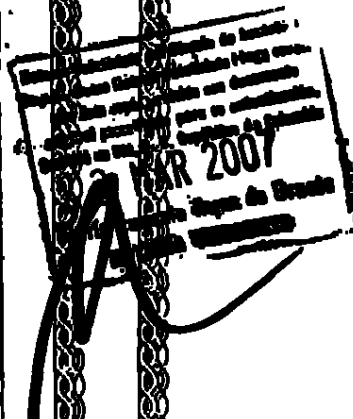
damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co- 26
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que 27
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA 28
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de 29
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del 30
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar 31
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y 32
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 33
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada 34
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos 35
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- 36
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la 37
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del 38
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la 39
sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 40
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura- 41
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor- 42
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex- 43
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, 44
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La 45
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la 46
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani- 47
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega 48
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra- 49
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE- 50





N 007422052

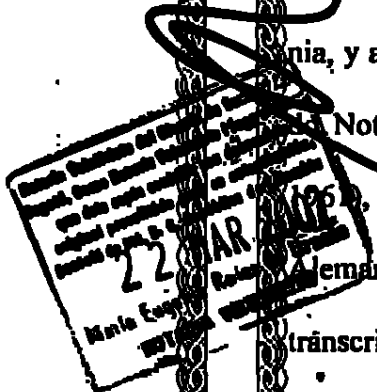
1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas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





N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, 26
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39
1961), en idioma alemán, efectuado por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem- 42
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - 46
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y 47
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50





N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mí por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –





N 007422053

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

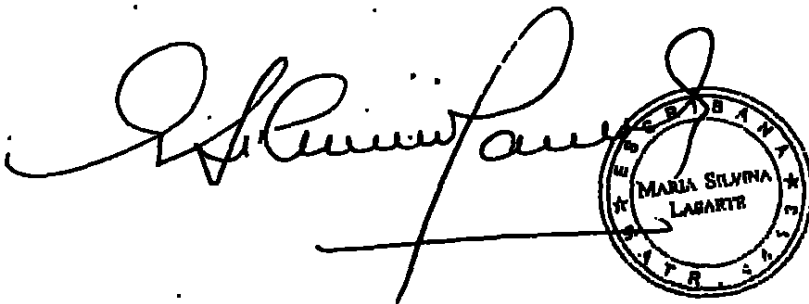


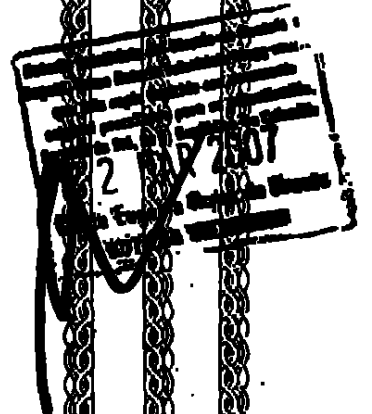
8

N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

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





N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

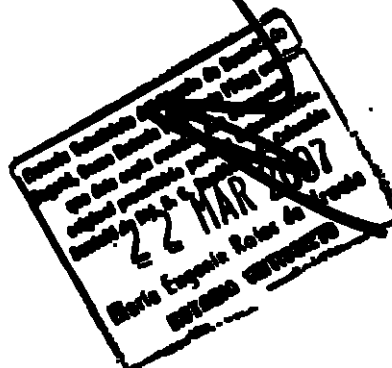
46

47

48

49

50





LEGALIZACION



L 007495419

9

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

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma
y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

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

el N° **070312117346/0**

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



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

CONSEJERO

Estado Civilizado del Estado de Buenos Aires
Buenos Aires, 12 de Marzo de 2007
2 MAR 2007
Escritorio de la Ciudad de Buenos Aires

APOSTILLE

REPÚBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

10

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

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

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



REPÚBLICA ARGENTINA
LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

Este documento es una copia auténtica del original que se encuentra en el archivo del Colegio de Escribanos de la Ciudad de Buenos Aires.
2 MAR 2007

(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
18. Mai 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/050998 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 405/12 (2006.01) C07C 69/68 (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 307/83 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

[DE/DE]; Kaskelstrasse 39, 10317 Berlin (DE). PETROV,
Orlin [DE/DE]; Friedrichshaller Str. 7 b, 14199 Berlin
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/012531

(74) Anwälte: JUNGBLUT, Bernhard usw.; Albrecht, Lüke
& Jungblut, Gelfertstrasse 56, 14195 Berlin (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. November 2005 (11.11.2005)

(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, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 055 633.4
12. November 2004 (12.11.2004) DE
10 2005 020 331.0 26. April 2005 (26.04.2005) 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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]; Mühlenstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JAROCH, Sta-
fan [DE/DE]; Niebohrstr. 66, 10629 BERLIN Berlin
(DE). REHWINKEL, Hartmut [DE/DE]; Blücherstr.
13, 10961 Berlin (DE). SCHÄCKE, Helke [DE/DE];
Gartnestr. 105, 10115 Berlin (DE). SCHMEES, Nor-
bert [DE/DE]; Bondickstr. 61, 13469 Berlin (DE).
SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Matternburger Weg 12,
13465 Berlin (DE). SCHNEIDER, Matthias [DE/DE];
Osnabrücker Str. 30, 10589 Berlin (DE). HÜBNER, Jan

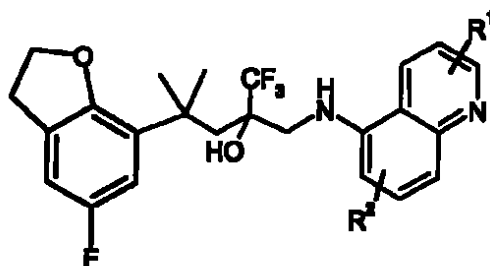
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

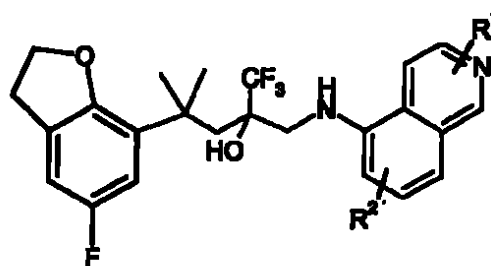
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 5-SUBSTITUTED QUINOLINE AND ISOQUINOLINE DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PRODUCTION
THEREOF AND THEIR USE AS ANTIPHLOGISTICS

(54) Bezeichnung: 5-SUBSTITUIERTE CHINOLIN- UND ISOCHINOLIN-DERIVATE; EIN VERFAHREN ZU IHRER HER-
STELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ENTZÜNDUNGSHEMMER



(IIa)



(IIb)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formulas (IIa) or (IIb) and to their use as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIa) oder (IIb) und deren Verwendung als Arzneimittel.

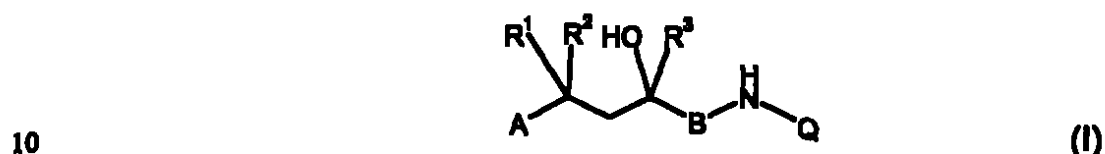
WO 2006/050998 A1

12

5-substituierte Chinolin- und Isochinolin-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer

Die Erfindung betrifft 5-substituierte Chinolin- und Isochinolin-Derivate, ein
 5 Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

Aus dem Stand der Technik WO03/082827 sind Entzündungshemmer der allgemeinen Formel

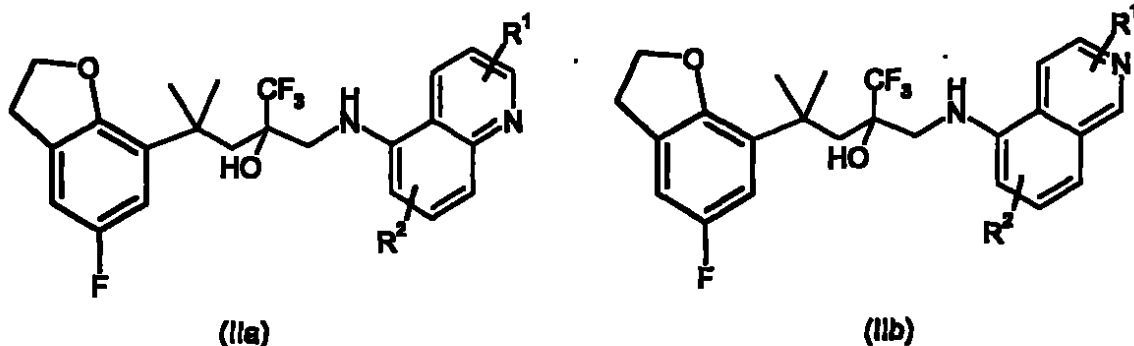


bekannt, wobei der Q-Rest Chinolin- und Isochinolin-Derivate umfaßt. Diese Verbindungen zeigen im Experiment Wirkdissoziationen zwischen antinflammatorischen und unerwünschten metabolischen Wirkungen und sind den bisher beschriebenen, nichtsteroidalen Glucocorticoiden überlegen oder
 15 weisen zumindest eine ebenso gute Wirkung auf. Zudem weisen diese Verbindungen eine verbesserte Selektivität gegenüber anderen Steroidrezeptoren auf.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der Formeln
 20 (IIa) und (IIb) besonders aktiv und dissoziiert im Hinblick auf Nebenwirkungen sind und bevorzugt für eine lokale Applikation infrage kommen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIa) und (IIb)

25



worin

5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, ein Halogenatom, eine Cyano-, eine C_{1-3} -Alkoxy- oder eine Hydroxygruppe sein können,

sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomere und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze oder deren Prodrugs.

10

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

15

Die C_1 - C_3 -Alkylgruppen und die C_1 - C_5 -Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein und für eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Iso-Propyl-, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl- oder n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylbutyl- oder 3-Methylbutylgruppe stehen.

Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.

20

Die Reste R^1 und R^2 bedeuten bevorzugt Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl, Halogen oder Hydroxy. Besonders bevorzugt sind Wasserstoff, Methyl, Chlor und Hydroxy.

25

Somit betrifft ein besonderer Gegenstand der Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel IIa und IIb, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander bevorzugt Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl, Halogen oder Hydroxy bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und IIb, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Hydroxy bedeuten.

30

Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel IIa.

Der Begriff „lokal“ umfaßt jegliche mögliche Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die eine direkte Penetration des Wirkstoffes an den Wirkort ermöglicht.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als unterschiedliche Stereoisomere vorliegen. Sowohl die Racemate als auch die getrennt vorliegenden Stereoisomere gehören zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

Ein besonderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die getrennt vorliegenden Stereoisomere, d.h. (+)-Enantiomere und (-)-Enantiomere, insbesondere der Beispiele 1, 2, 3, 4, 5, 11 und 12.

- 15 Ferner zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen, wenn sie eine Hydroxygruppe in α -Position zum Chinoliny- oder Isochinoliny-Stickstoffatom enthalten, durch das Vorliegen einer Keto-Enol-Tautomerie aus. Im erfindungsgemäßen Sinne gehören beide Formen zum Gegenstand der Erfindung, selbst wenn, z.B. im experimentellen Teil, nur eine der beiden
- 20 tautomeren Formen aufgeführt worden ist.

Insbesondere sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung:

- 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin),
- 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-1-methylisochinolin),
- 25 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]isochinol-1(2H)-on,
- 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2,6-dimethylchinolin,
- 30 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-6-chlor-2-methylchinolin,
- 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]isochinolin,

5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]chinolin,

5-[4-(2,3-Dihydro-5-fluoro-7-benzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]chinolin-2[1H]-on,

5 6-Fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin,

8-Fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin,

10 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylisochinol-1(2H)-on sowie ihre getrennten Enantiomere:

2(R)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin),

2(R)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-1-methylisochinol),

15 2(R)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]isochinol-1(2H)-on,

2(R)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2,6-dimethylchinolin,

20 2(R)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-6-chlor-2-methylchinolin,

2(R)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]isochinol),

2(R)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]chinolin,

25 2(R)-5-[4-(2,3-Dihydro-5-fluoro-7-benzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]chinolin-2[1H]-on,

2(R)-6-Fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin,

30 2(R)-8-Fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin,

2(R)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylisochinol-1(2H)-on.

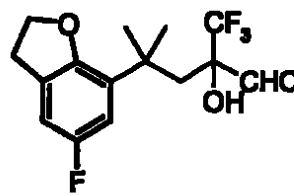
- 2(S)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin),
2(S)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-1-methylisochinolin),
5 2(S)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]isochinol-1(2H)-on,
2(S)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2,6-dimethylchinolin,
2(S)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
10 trifluormethyl-pentylamino]-6-chlor-2-methylchinolin,
2(S)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]isochinolin,
2(S)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]chinolin,
15 2(S)-5-[4-(2,3-Dihydro-5-fluoro-7-benzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]chinolin-2[1H]-on,
2(S)-6-Fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin,
2(S)-8-Fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-
20 trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin,
2(S)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylisochinol-1(2H)-on.

Besonders bevorzugt ist 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin, und dessen getrennt
25 vorliegende Enantiomere 2-(R)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin und 2-(S)-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin.

Die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen aus WO98/54159,
30 WO00/32584 und WO02/10143 können auch für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden. Für die Anknüpfung der

für die erfindungsgemäßen Verbindungen charakteristischen Chinolin- oder Isochinolingrouppe können folgende Verfahrensschritte durchgeführt werden:

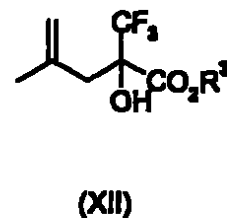
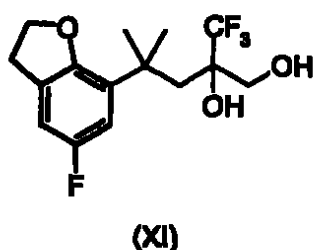
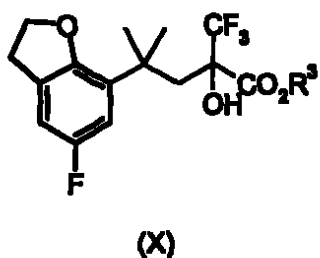
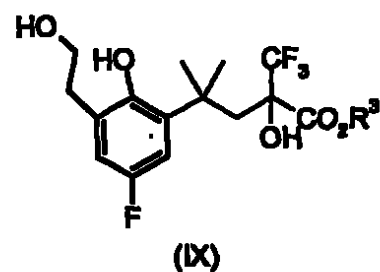
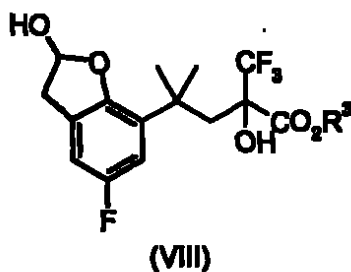
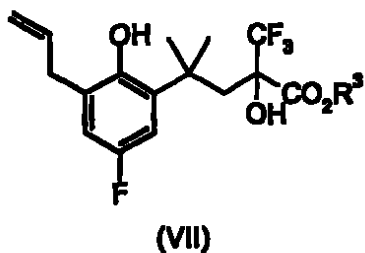
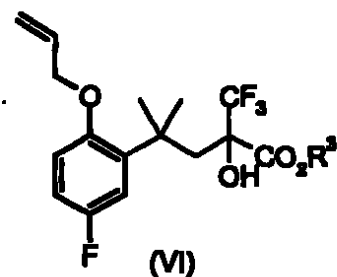
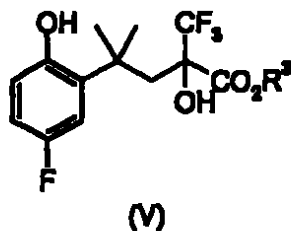
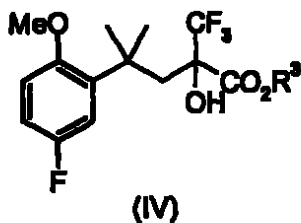
Die Titelverbindungen (IIa) und (IIb) lassen sich beispielsweise durch reduktive
5 Aminierung der Verbindung der Formel (III) mit 5-Aminochinolinen bzw. 5-Aminoisochinolinen synthetisieren, wobei z.B. Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid in Gegenwart einer Säure als Reduktionsmittel in Betracht kommen.



(III)

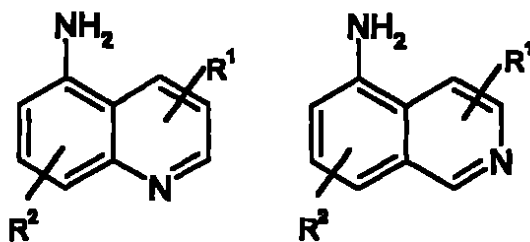
10

Die Synthese des Aldehyds gelingt beispielsweise ausgehend von Verbindung
(IV) (WO0032584) durch Spaltung des Methylethers, Allylierung des
resultierenden Phenols (V), Umlagerung der Allylethers (VI) zu (VII),
15 Dihydroxylierung und Glykolspaltung der Doppelbindung unter Bildung des
Lactols (VIII), Reduktion des Lactols zum Diol (IX), Ringschluß zum
Dihydrobenzofuran (X), Reduktion des Esters zu Alkohol (XI), der schließlich
zum Aldehyd (III) oxidiert wird.



Die oben aufgeführten Ester sind vorzugsweise Ethylester, können jedoch Ester vom Typ $-\text{COOR}^3$ sein, wobei R^3 C_1 - C_6 Alkyl bedeutet.

- 5 Ein besonderer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) indem der Aldehyd (III) unter Bedingungen der reduktiven Aminierung, gegebenenfalls in zwei Stufen, mit einem 5-Aminochinolinderivat oder einem 5-Aminoisoquinolinderivat



- 10 umgesetzt wird, wobei R^1 und R^2 die für die Verbindungen der Formel IIa und IIb in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung des Aldehyds (III), der durch Reduktion der Verbindung der allgemeinen Formel X – eingesetzt als

chirale Verbindung oder als Racemat – worin R^3 C₁-C₅-Alkyl bedeutet, nach dem Fachmann bekannten Methoden zum Alkohol (XI) und anschließender Oxidation nach ebenfalls dem Fachmann bekannten Methoden zum Aldehyd oder durch gebremste Reduktion nach dem Fachmann bekannter Methode vom Ester X
5 direkt zum Aldehyd erhalten werden kann.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel X, die durch Friedel Crafts Alkylierung von 5-Fluoro-2,3-dihydrobenzofuran erhalten werden und anschließend einer Enantiomerentrennung unterworfen werden kann.

10 Ein alternatives Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel IIa und IIb wird wie folgt durchgeführt:

Isobuten wird unter Verwendung eines lewis-sauren Katalysators, beispielsweise $TiCl_4$, $Ti(OR^3)_4$, $TiCl_2(OR^3)_2$, $TiBr_2(OR^3)_2$, $PdCl_4$, $Pd(OR^3)_4$, $PdCl_2(OR^3)_2$, $PdBr_2(OR^3)_2$, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, $AlCl_3$, $AlBr_3$, $AlEtCl_2$, $AlMe_2Cl$, Cu-Salze z. B.

15 $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, $Yb(OTf)_3$, chiralen Katalysatoren wie z.B. $(BINOL)_2TiCl_2$, $(BINAP)_2TiCl_2$, $(BINOL)_2PdCl_2$, $(BINAP)_2PdCl_2$, $(BINOL)_2TiBr_2$, $(BINAP)_2TiBr_2$, $(BINOL)_2PdBr_2$, $(BINAP)_2PdBr_2$, bevorzugt $FeCl_3$, wobei R^3 C₁-C₅-Alkyl bedeutet,

mit Trifluorethylpyruvat zum 2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylpent-4-
20 ensäureethylester XII umgesetzt. Dieses Reaktionsprodukt wird anschließend in einem weiteren Reaktionsschritt mit 5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (X) zu erhalten. Reduktion des Esters zum Alkohol (XI) und anschließende Oxidation zum Aldehyd (III) oder Reduktion vom Ester (X) zum Aldehyd (III) nach für den Fachmann üblichen Methoden

25 erschließen mit dem Aldehyd die direkte Vorstufe für die Verbindungen der allgemeinen Formel IIa und IIb, die dann durch Umsetzung des Aldehyds (III) mit dem entsprechenden Chinolinamin oder Isochinolinamin unter Bedingungen der reduktiven Aminierung, wie bereits im Stand der Technik beschrieben, erhalten werden können. Auf der Stufe des Esters (XII) oder des Esters (X)

30 kann eine Enantiomerentrennung durchgeführt werden. Auch der Alkohol (XI) ist für eine Enantiomerentrennung geeignet. Ein getrenntes Einsetzen der chiralen

Ester führt dann zu den enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel IIa und IIb.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel XII, worin R^3 C₁-C₈-Alkyl bedeutet, indem
5 Isobuten unter Verwendung eines lewissauren Katalysators mit Trifluoralkylpyruvat umgesetzt wird und das Reaktionsprodukt in die Enantiomeren getrennt wird.

Als Lösungsmittel für die Reaktion von Isobuten mit Trifluorethylpyruvat sind beispielsweise CH₂Cl₂, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether geeignet.

10

Ein besonderer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von chiralen lewissauren Katalysatoren für das erfindungsgemäße Verfahren.

Ein Aspekt der Erfindung ist, dass die Enantiomerentrennung auf einer
15 beliebigen Stufe der Synthese mit Hilfe von Säulenchromatographie an einer chiralen Phase erfolgt. Die Trennung auf der Stufe der Verbindung der Formel IIa oder IIb ist ein besonderer Aspekt der Erfindung. Die Enantiomerentrennung auf der Stufe der Ester XII oder X ist ein weiterer wichtiger Aspekt der Erfindung.

20

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Trennung von geeigneten racemischen Zwischenstufen der Synthese mit Hilfe von chiralen Hilfsstoffen. Die racemischen Zwischenstufen können entweder mit chiralen Hilfsstoffen z.B. Basen in diastereomere Salze überführt werden oder mit chiralen Hilfsstoffen in
25 Diastereomere überführt werden, die anschließend einer Diastereomerentrennung unterworfen werden. Das chirale Hilfsreagenz wird dann wieder abgespalten und kann zurückgewonnen werden.

Geeignete chirale Hilfsreagenzien sind dem Fachmann bekannt und
30 beispielsweise dem Buch „Chiral Auxiliaries and Ligands In Asymmetric Synthesis“, von J. Seyden-Penne, Wiley Verlag, New York (1995) zu entnehmen.

Geeignete Zwischenstufen zur Trennung von racemischen Zwischenstufen sind beispielsweise:

- a) alle Vorstufen, die mindestens eine Alkoholfunktion aufweisen; als Hilfsreagenzien sind hierfür chirale Säuren geeignet.
- 5 b) Aldehydvorstufen, wie z.B. der Aldehyd (III), der nach Reduktion des Esters zum Alkohol (XI) und anschließende Oxidation zum Aldehyd (III) oder Reduktion vom Ester (X) zum Aldehyd (III) erhalten wird; gegebenenfalls können auch andere Estervorstufen extra zur Enantiomerentrennung in die Aldehyde überführt werden.
- 10 Hilfsreagenzien sind hierfür chirale Dirole, die dann diastereomere Ketale bilden, die getrennt und anschließend wieder gespalten werden können.
- c) alle Säuren, die gegebenenfalls aus den Estervorstufen durch Spaltung der vorhandenen Esterfunktion oder durch Oxidation von Verbindungen niedrigerer Oxidationsstufen nach dem Fachmann bekannten Methoden erhalten werden
- 15 können;
- als Hilfsreagenzien können hier chirale Alkohole oder chirale Amine verwendet werden.
- d) alle Vorstufen, die eine Esterfunktion enthalten, können über Umesterung in diastereomere Ester überführt werden, die dann wie unter c) beschrieben
- 20 behandelt werden können.

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.

25 Beispielsweise lassen sich die racemischen Gemische durch Chromatographie an einem selbst optisch aktiven Trägermaterial (z.B. CHIRALPAK AD®) in die reinen Isomere trennen. Geeignete Vorstufen sind Verbindungen der allgemeinen Formel III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI.

Es ist auch möglich, die freie Hydroxygruppe in einer racemischen Verbindung

30 der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) oder einer geeigneten Vorstufe 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 versäpfen. Als optisch aktive Säure kann beispielsweise Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Weinsäure verwendet werden. Wie dem Fachmann bekannt, kann das Hilfsreagenz gegebenenfalls zurückgewonnen werden.

- 5 Somit ist ein besonderer Gegenstand der Erfindung ein Verfahren wie in einem der beiden oben beschriebenen Alternativen dargestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Diastereomerentrennung auf einer beliebigen geeigneten Stufe durch Verestern einer Alkoholfunktion mit einer chiralen Säure, Auftrennen der Diastereomeren und Versäpfen mit oder ohne
10 Rückgewinnung des chiralen Hilfsreagenzes vorgenommen wird.

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

- 15 Unter Prodrugs werden Verbindungen verstanden, die, gegebenenfalls nur geringfügig, gegenüber den beanspruchten Verbindungen verändert sind, innerhalb oder außerhalb des Äquivalenzbereiches der Patentansprüche liegen, und durch Metabolismus im Organismus oder durch Kontakt mit dem Organismus in die Verbindungen gespalten werden, die beansprucht sind. Die
20 Prodrugs unterliegen mindestens einem biotransformatischen Schritt, bis die beanspruchten Verbindungen freigesetzt werden, die dann ihren pharmakologischen Effekt entfalten.

- Die Bindung der Substanzen an den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) und weitere
25 Steroidhormon-Rezeptoren (Mineralcorticoid-Rezeptor (MR), Progesteron-Rezeptor (PR) und Androgen-Rezeptor (AR)) wird mit Hilfe rekombinant hergestellter Rezeptoren überprüft. Die Bindungsexperimente werden mit Extrakten aus Sf9 Zellen, die mit Baculoviren, welche die codierenden Sequenzen für den jeweiligen Steroidhormon-Rezeptor enthalten, infiziert
30 waren. Im Vergleich zur Bezugssubstanz [³H]-Dexamethason zeigen die Substanzen eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR.

23

Darüberhinaus zeigen die hier beschriebenen Chinoline und Isochinoline der Formel (IIa) und (IIb) eine hohe Selektivität für den Glucocorticoid-Rezeptor.

Als wesentlicher, molekularer Mechanismus für die anti-entzündliche Wirkung von Glucocorticoiden wird die durch den GR vermittelte Hemmung der Transkription von Zytokinen, 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, 371-378 1996).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) hemmen die durch Lipopolysaccharid (LPS) induzierte Sekretion des Zytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelle THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt (Efficacy von Dexamethason = 100%): Beispiel 1, $IC_{50} = 5.9$ nM (74% Efficacy); Beispiel 10, $IC_{50} = 21$ nM (86% Efficacy); Beispiel 11, $IC_{50} = 8.5$ nM (61% Efficacy); Prednisolon, $IC_{50} = 13$ nM (96% Efficacy).

Die anti-entzündliche Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) wurden im Tierexperiment durch Testen in der Crotonöl-induzierten Entzündung in der Ratte und / oder 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 lokal 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 (IIa) und (IIb) hemmen in diesem Test nach topischer Applikation die drei oben genannten Entzündungsparameter.

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Glucocorticoid-Therapie ist der sogenannte "Steroiddiabetes" [vgl. Hatz, HJ, Glucocorticoide:

29

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 Schlüsselenzym des katabolen Stoffwechsels in der Leber ist die Tyrosinaminotransferase (TAT). Die Aktivität dieses Enzyms kann photometrisch aus Zellkulturen von behandelten Ratten-Hepatomazellen bestimmt werden. Die Zellen werden für 24 Stunden mit den Testsubstanzen behandelt und anschließend die TAT-Aktivität gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) induzieren in diesem Test in geringem Maße die Tyrosinaminotransferase (Efficacy von Dexamethason = 100%): Beispiel 1, $EC_{50} = 3.7 \text{ nM}$ (93% Efficacy); Beispiel 10, $EC_{50} = 10 \text{ nM}$ (92% Efficacy); Beispiel 11, $EC_{50} = 4.0 \text{ nM}$ (86% Efficacy); Prednisolon, $EC_{50} = 2.6 \text{ nM}$ (103% Efficacy).

Eine weitere, besonders nach lokaler Therapie, auftretende unerwünschte Wirkung ist die Induktion einer Hautatrophie, die zu einem Verlust der Haut an Dicke, Elastizität und letztlich der mechanischen Belastbarkeit der Haut führt. Das Potential einer Substanz, Hautatrophie zu induzieren, kann in Ratten bestimmt werden. Die Tiere werden dafür 18 Tage täglich lokal in äquieffektiven Dosierungen mit den Testsubstanzen behandelt. Mittels einer Hautfaltendickenmessung läßt sich die Abnahme der Hautdicke über die Behandlungszeit verfolgen.

Im Vergleich zu Clobetasolpropionat, das bei einer Konzentration von 0.01% (maximale anti-Inflammatorische Wirkung wird erreicht) zu einer 65%igen Reduktion der Hautdicke führt, ist bei Beispiel 1 bei einer Konzentration von 0.1% (maximale anti-Inflammatorische Wirkung wird erreicht) nur eine 41%ige Reduktion festzustellen.

Dieser Vorteil ist auch gegenüber den Substanzen aus der Anmeldung WO 03/082827 zu sehen; beispielsweise induziert das Eutomer von Beispiel 36

bereits bei einer Konzentration von 0.06% (maximale anti-entzündliche Wirkung) eine 60%ige Reduktion der Hautdicke.

Aufgrund ihrer anti-entzündlichen und zusätzlichen anti-allergischen, immunsuppressiven und anti-proliferativen Wirkung können die

5 erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) als Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen, insbesondere für die lokale Applikation Verwendung finden:

Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG“ für die folgenden Indikationen:

10

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

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale
- 15 - Bronchitis unterschiedlicher Genese
- Adult respiratory distress syndrome (ARDS), akutes Atemnotsyndrom
- Bronchiektasen
- Alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis,
- 20 - Alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem, z.B. Strahlenpneumonitis
- Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck

(II) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder

25 proliferativen Prozessen einhergehen:

- Alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica, Morbus Behcet
- Reaktive Arthritis
- 30 - Entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese
- Arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen)
- Traumatische Arthritiden
- Vitiligo

- Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis- Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom
- Sarkoidosen und Granulomatosen
- 5 - - Weichteilrheumatismus
- (iii) Allergien oder pseudoallerg. Erkrankungen, die mit entzündlichen, und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate,
 - 10 Kontrastmittel etc., Anaphylaktischer Schock, Urtikaria, allergische und irritative Kontaktdermatitis, allergische Gefäßerkrankungen
 - Vasculitis allergica
- (iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)
 - Panarteritis nodosa, Arteritis temporalis, Erythema nodosum
 - 15 - Polyarteritis nodosa
 - Wegner Granulomatose
 - Riesenzellarteritis
- (v) Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 20 - Atopische Dermatitis (vor allem bei Kindern)
 - Sämtliche Ekzemformen wie z.B. atopisches Ekzem (v.a. bei Kindern)
 - Exantheme jedweder Genese oder Dermatosen
 - Psoriasis und Parapsoriasis-Formenkreis
 - Pityriasis rubra pilaris
 - 25 - Erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedlichen Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.
 - Bullöse Dermatosen wie z.B. autoimmuner Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid
 - Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises,
 - 30 - Pruritus (z. B. allergischer Genese)
 - Seborrhoisches Ekzem
 - Rosacea-Formenkreis
 - Erythema exsudativum multiforme

- Balanitis
- Vulvitis
- Manifestation von Gefäßerkrankungen
- Haarausfall wie Alopecia areata
- 5 - Cutane Lymphome
- (vi) Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Nephrotisches Syndrom
 - Alle Nephritiden, z.B. Glomerulonephritis
- 10 (vii) Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - akuter Leberzellzerfall
 - akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, arzneimittelinduziert
 - 15 - chronisch aggressive und / oder chronisch intermittierende Hepatitis
- (viii) Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - regionale Enteritis (Morbus Crohn)
 - Colitis Ulcerosa
 - 20 - Gastritis
 - Refluxoesophagitis
 - Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue
- (ix) Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 25 - Analekzem
 - Fissuren
 - Hämorrhoiden
 - idiopathische Proktitis
- (x) Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 30 - allergische Keratitis, Uveitis, Iritis,
 - Konjunktivitis
 - Blepharitis

- Neuritis nervi optici
- Choroiditis
- Ophthalmia sympathica

5 (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 Kontaktekzem, Infektion etc.
- Otitis media

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

- Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem
- Multiple Sklerose
- akute Encephalomyelitis
- Meningitis
- 15 - verschiedenen Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe
- Akute Rückenmarksverletzung
- Schlaganfall

20 (xiii) Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen wie z. B.: M. Hodgkin oder Non-Hodgkin Lymphome, Thrombozytaemien, Erythrozytosen

- Erworbene hämolytische Anämie
- Idiopathische Thrombocytopenia

25 (xiv) Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen wie z. B.: Karzinome oder Sarkome

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

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

- Endokrine Orbitopathie

- Thyreotoxische Krise
- Thyreoiditis de Quervain
- Hashimoto Thyreoiditis
- Morbus Basedow
- 5 - Granulomatous thyroiditis
- Struma lymphomatosa

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

10 (xviii) Substitutionstherapie bei:

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

(xix) Erbrechen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen
20 Prozessen einhergehen:

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

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

(xxi) Andere unterschiedliche Krankheitsstadien einschließlich Diabetes Typ I
25 (Insulinabhängiger Diabetes), Osteoarthritis, Guillain-Barre Syndrom,
Restenose nach perkutaner transluminaler Angioplastie, Morbus Alzheimer,
akute und chronische Schmerzen, Arteriosklerose,
Reperusionsverletzungen, congestive heart failure, Myokardinfarkt, thermal
injury, multiple organ injury secondary to trauma, acute purulent meningitis,
30 necrotizing enterocolitis and syndromes associated with hemodialysis,
leukopheresis, and granulocyte transfusion.

Bevorzugt ist die lokale Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch zur Behandlung von Erkrankungen, die unter den Punkten (I), (II), (III), (V), (VIII), (IX), (X), (XI), (XV), (XX), (XXI) aufgeführt sind.

- 5 Die Erfindung betrifft ferner Kombinationstherapien oder kombinierte Zusammensetzungen, worin ein Glukokortikoldrezeptor (GR) Agonist der Formel (I), oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, oder eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen GR Agonisten der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, verabreicht wird
- 10 entweder gleichzeitig (gegebenenfalls in derselben Zusammensetzung) oder nacheinander zusammen mit einem oder mehreren Arzneimitteln zur Behandlung von einem der oben angesprochenen Krankheitszustände. Beispielsweise kann zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, COPD (chronische obstruktive Lungenerkrankung), Asthma oder allergischer
- 15 Rhinitis, ein GR Agonist der vorliegenden Erfindung kombiniert werden mit einem oder mehreren Arzneimitteln zur Behandlung von einem solchen Zustand. Wo eine solche Kombination eines GR Agonisten der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon durch Inhalation verabreicht wird, kann das zu kombinierende Arzneimittel von der folgenden Liste
- 20 ausgewählt werden:
- ein PDE4 Inhibitor einschließlich einem Inhibitor der Isoform PDE4D;
 - ein selektiver β_2 -Adrenozeptor Agonist wie beispielsweise Metaproterenol, Isoproterenol, Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Terbutalin, Orciprenaline, Bitolterolmesylat,

25 Pirbuterol oder Indacaterol;

 - ein Muscarin Rezeptor Antagonist (zum Beispiel ein M1, M2 or M3 Antagonist, wie beispielsweise ein selektiver M3 Antagonist) wie beispielsweise Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Pirenzepin oder Telenzepin;

30 - ein Modulator der Chemokin Rezeptor Funktion (wie beispielsweise ein CCR1 Rezeptor Antagonist); oder,

 - ein Inhibitor der p38 Kinase Funktion.

31

Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) 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, 5 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Alle zuvor genannten Indikationen (i) bis (xx) sind ausführlich beschrieben in Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und 10 Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

Für die therapeutischen Wirkungen bei den oben genannten Krankheitszuständen ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der Wirkstärke der Verbindung der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb), dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der 15 zu behandelnden Zustände, sowie der Verwendung als Prophylaktikum oder Therapeutikum ab.

Die Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen 20 Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels.

Die Erfindung liefert weiterhin

- (I) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel (IIa) und (IIb) oder deren Gemisch zur Herstellung eines Medikaments 25 zur Behandlung von einer ERKRANKUNG;
- (II) ein Verfahren und eine Methode zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welches Verfahren eine Verabreichung einer Verbindungsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Verbindungsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein 30 solches Medikament benötigt;
- (III) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welche Behandlung eines der erfindungsgemäßen

Verbindungen oder deren Gemisch und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Insbesondere ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen ein Gegenstand der Erfindung.

Im allgemeinen sind bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 1 µg bis 100.000 µg der erfindungsgemäßen Verbindung pro kg Körpergewicht umfassen. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise dem Menschen, liegt eine empfohlene tägliche Dosis im Bereich von 1 µg bis 100.000 µg pro kg Körpergewicht. Bevorzugt ist eine Dosis von 10 bis 30.000 µg pro kg Körpergewicht, mehr bevorzugt eine Dosis von 10 bis 10.000 µg pro kg Körpergewicht. Zum Beispiel wird diese Dosis zweckmäßigerweise mehrmals täglich verabreicht.

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

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

Für die parenterale Applikation sind Injektionszubereitungen möglich.

Für die intraartikulären Injektion können entsprechend zubereitet Kristallsuspensionen verwendet werden.

5 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.

10

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

15 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.

20 Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Emulsion, Lösung und Suspensionen möglich. Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) sollte in diesen Zubereitungen 0.01% - 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

25 Die Erfindung umfaßt ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) als therapeutischen Wirkstoff. Weiterhin gehört zur Erfindung die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) und (IIb) als therapeutischen Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen und annehmbaren Hilfsstoffen und Trägerstoffen.

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

3A

pharmazeutisch verträgliches Salz oder pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe
und Trägerstoffe enthält.

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie darauf beschränken zu wollen. Die Synthesen von wichtigen Vorstufen, die im Rahmen des experimentellen Teils nicht offenbart sind, sind bereits Stand der Technik, und können zum Beispiel aus der WO 98/54159 und
5 WO 02/10143, WO03/082280 oder WO03/082827 entnommen werden.

Experimenteller Teil

10 **Beispiel 1**

5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin

15 ***4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester***

Eine Lösung von 4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester (WO 00/32584) (10.83 g, 30.74 mmol) in Dichlormethan (200 mL) wird unter Eisbadkühlung mit 1 M Bortribromid-Chloroform-Lösung (60 mL) versetzt und 3 h bei 2 - 4 °C gerührt. Der Ansatz
20 auf Eis und ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und 30 min unter Eiskühlung gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie des Rückstands (Kieselgel) mit Hexan-Essigester liefert 5.36 g Produkt. Extraktion der wässrigen Phase mit Essigester
25 liefert nochmals 4.0 g Produkt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.22 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.87 (d, 1H), 3.55 (br., 1H), 3.76 (dq, 1H), 4.11 (dq, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.77 (ddd, 1H), 6.90 (dd, 1H).

30

4-(2-Allyloxy-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester

Zu einer Lösung von 4-(5-Fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester (5.36 g, 15.84 mmol) in DMF (50 mL) werden unter Eiskühlung Kaliumcarbonat (4.15 g, 30 mmol) und Allylbromid (2.16 mL, 25 mmol) gegeben. Nach 2 h bei 2 °C und 2 h bei Raumtemperatur wird der Ansatz in Eiswasser gegossen und mit Hexan-Ether 2:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 5.7 g des Produkts.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.18 (t, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.54 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 3.48 (br., 1H), 3.65 (dq, 1H), 4.09 (dq, 1H), 4.55 (dt, 2H), 5.31 (dq, 1H), 5.45 (dq, 1H), 6.09 (ddt, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.84 (ddd, 1H), 6.91 (dd, 1H).

4-(3-Allyl-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester

4-(2-Allyloxy-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester (5.65 g, 14.93 mmol) wird in der Mikrowelle 10 min auf 230 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt. 3.31 g des Produkts werden erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.23 (t, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.60 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 3.37 (d, 2H), 3.49 (br., 1H), 3.83 (dq, 1H), 4.14 (dq, 1H), 5.09 (br., 1H), 5.23 (dq, 1H), 5.26 (dq, 1H), 5.99 (ddt, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H).

4-(5-Fluor-2-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester

4-(3-Allyl-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester (4.9 g, 12.95 mmol) in Aceton (214 mL) und Wasser (32 mL) werden unter Eiskühlung mit N-Methylmorphollinnoxid-Hydrat (1.75 g, 12.95 mmol) und 0.4 mL Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gew.-Proz. in tert-Butanol) versetzt. Nach 30 min bei 2 °C und 16 h bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit weiteren 0.3 mL Osmiumtetroxid-Lösung versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird Aceton im Rotationsverdampfer

37

abdestilliert, der Rückstand in Essigester (200 mL) und Wasser (150 mL) aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten Essigester-Extrakte mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt.

- 5 Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 5.27 g 4-(3-(2,3-Dihydroxypropyl)-5-fluor-2-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester. Dieser (5.2 g, 12.6 mmol) wird mit Natriumperodat (5.39, 25.2 mmol) in THF (75 mL) und Wasser (12.5 mL) 24 h unter Stickstoff gerührt. Der Ansatz wird eingeengt und der wäßrige Rückstand
- 10 dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 4.3 g 4-(5-Fluor-2-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester. Davon werden 4.1 g (10.78 mmol) in
- 15 Methanol (150 mL) gelöst, die Lösung portionsweise mit Natriumborhydrid (586 mg, 15 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Mit Essigsäure wird ein pH-Wert von 7.5 eingestellt und das Reaktionsgemisch eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester (200 mL) und ges. NaHCO_3 -Lösung (75 mL) aufgenommen, die Phasen getrennt, die organische Phase mit ges. NaCl-
- 20 Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt, wobei 4.01 g Produkt anfallen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 1.23 (t, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.59 (d, 1H), 2.76-2.92 (m, 2H), 2.91 (d, 1H), 3.85 (dq, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.05 (dq, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H).

25

4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester

- 4-(5-Fluor-2-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester (3.90 g, 10.2 mmol) wird mit
- 30 Triphenylphosphin (3.14 g, 12 mmol) und Triethylamin (2.1 mL, 15 mmol) in Acetonitril (150 mL) gelöst, mit Tetrachlorkohlenstoff (2 mL) versetzt und 3 Tage in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in Essigester (150

mL) und Wasser (75 mL) aufgenommen. Die Essigester-Phase wird abgetrennt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 3.31 g des Produkts.

- 5 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3); δ = 1.21 (t, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.43 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.56 (br., 1H), 3.73 (dq, 1H), 4.13 (dq, 1H), 4.58 (t, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.77 (dm, 1H).

4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-methyl-2-trifluormethyl-1,2-pentadiol

- 10 Eine Lösung von 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester (3.2 g, 8.78 mmol) in Ether (150 mL) wird unter Elskühlung mit Lithiumaluminiumhydrid (683 mg, 18 mmol) versetzt und 1 h bei 2 °C und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird auf 3 °C gekühlt, ges. NaHCO_3 -Lösung (1.5 mL) dazugetropft, 30 min bei 3 °C und 16 h
15 bei Raumtemp. gerührt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt. 2.65 g des Produkts fallen als farbloser, kristalliner Feststoff an.

- 20 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3); δ = 1.39 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.21 (d, 1H), 2.46 (d, 1H), 2.89 (br., 1H), 3.17 (t, 2H), 3.41 (dm, 1H), 3.49 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 6.80 (d, 2H).

4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal

- 25 Zu einer Lösung von 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-methyl-2-trifluormethyl-1,2-pentadiol (2.61 g, 8.1 mmol), Dimethylsulfoxid (28.6 mL) und Triethylamin (5.6 mL, 40 mmol) in Dichlormethan (85 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre Pyridin-Schwefeltetroxid-Komplex (3.82 g, 24 mmol) gegeben. Der Ansatz wird 3 h bei Raumtemp. gerührt, mit ges. NH_4Cl -Lösung
30 (50 mL) versetzt, 30 min bei Raumtemp. gerührt und mit Ether (250 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung

39

gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 2.19 g des Produkts.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 1.35 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.20 (d, 1H), 3.17 (t, 2H), 3.28 (d, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.81 (dm, 1H), 9.08 (s, 1H).

2-Methyl-5-nitrochinolin

Zu 65 proz. Salpetersäure (61 mL, 0.88 mol) wird bei einer Innentemperatur von 0 - 10 °C (Trockeneiskühlung) innerhalb von 45 min 2-Methylchinolin (108.3 mL, 0.80 mol) getropft. Nach 1 h wird das ausgefallene Nitrat abgesaugt und portionsweise bei einer Innentemperatur von 0 - 6 °C in konz. Schwefelsäure (240 mL) eingetragen. Nach 30 min wird Kaliumnitrat (6 g, 60 mmol) dazugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird langsam auf Eis/ Wasser gegossen und mit 40 proz. NaOH (~ 500 mL) ein pH-Wert von 1.5 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat mit 25 proz. Ammoniakwasser alkalisch (pH 10) gestellt und filtriert. Der Filtrerrückstand wird in heißem Methanol (500 mL) gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert sich das 8-Nitro-Isomer aus. Die Mutterlauge wird eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt, wobei 53 g des 2-Methyl-5-nitrochinolins anfallen.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 2.79 (s, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.88 (d, 1H).

5-Amino-2-methylchinolin

2-Methyl-5-nitrochinolin (25 g, 132.85 mmol) und Palladium auf Kohlenstoff (2.5 g) in 8 mL Eisessig werden 5 $\frac{1}{2}$ h in einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck gerührt. Der Katalysator wird abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Dichlormethan-Aceton liefert 10.6 g des Produkts.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 2.72 (s, 3H), 4.15 (br., 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 8.06 (d, 1H).

40

5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylidenamino]-2-methylchinolin

Eine Mischung aus 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal (320 mg, 1 mmol) und 5-Amino-2-methylchinolin (190 mg, 1.2 mmol) in Essigsäure (2 mL) wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 mL Toluol verdünnt und 4 h am Wasserabscheider erhitzt. Der Ansatz wird eingeeengt, wobei die Essigsäure azeotrop mit Toluol entfernt wird. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt: 274 mg des Produkts fallen als farblose Kristalle an.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.34 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.27 (d, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.29 (d, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 6.28 (dm, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin

5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylidenamino]-2-methylchinolin (266 mg, 0.58 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (250 mg) in Methanol (15 mL) werden 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Natriumborhydrid (152 mg, 4 mmol) wird in 4 Portionen über 24 h dazugegeben. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Ansatz mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 mL) versetzt und eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester (30 mL) und Wasser (20 mL) aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 200 mg des Produkts.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.43 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.92-3.19 (m, 3H), 3.34 (dd, 1H), 4.26 (br., 1H), 4.52 (m, 2H), 6.09 (dm, 1H), 6.81 (dm, 1H), 6.87 (dm, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.89 (d, 1H).

Die Enantiomere werden mittels chiraler HPLC unter Verwendung des Säulentyps Chiralpak AD 20 μ und dem Eluenten Hexan (0.1% Diethylamin) –

Ethanol in (+)- und (-)-Isomer getrennt. Das (-)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{THF}) -43,2^\circ$, $c = 1.45$) wird vor dem (+)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{THF}) +42,8^\circ$, $c = 1.53$) eluiert. Die R-konfigurierte Verbindung ist das (-)-Enantiomere, während die S-konfigurierte Verbindung das (+)-Enantiomere ist.

5

Beispiel 2

5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-1-methylisochinolin

Analog zu Beispiel 1 wird 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal mit 5-Amino-1-methylisochinolin in 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylidenamino]-1-methylisochinolin überführt, das mit Natriumborhydrid zum Produkt reduziert wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta = 1.43$ (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.33 (br., 1H), 4.35 (br., 1H), 4.53 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.80 (dm, 1H), 6.88 (dm, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.32 (d, 1H).

Trennung der Enantiomere mittels chiraler HPLC (Säule: Chiralpak AD 20 μ , Eluens: Hexan-Ethanol) liefert zuerst das (+)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) +29.8^\circ$, $c = 0.54$) und dann das (-)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) -29.4^\circ$, $c = 0.55$).

Beispiel 3

5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]isochinol-1(2H)-on

Analog zu Beispiel 1 wird 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal mit 5-Aminoisochinol-2(1H)-on in 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylidenamino]isochinol-1(2H)-on überführt, das mit Natriumborhydrid zum Produkt reduziert wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$); $\delta = 1.33$ (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.98 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.84-3.10 (m, 4H), 4.49 (t, 1H), 4.80 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 11.21 (br. d, 1H).

Trennung der Enantiomere mittels chiraler HPLC (Säule: Chiralpak AS 20 μ ,
Eluens: Hexan-Ethanol) liefert zuerst das (+)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) +29.9^\circ$, c
= 0.92) und dann das (-)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) -28.4^\circ$, c = 0.94).

5 **Beispiel 4**

*5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
pentylamino]-2,6-dimethylchinolin*

Analog zu Beispiel 1 wird 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-
methyl-2-trifluormethyl-pentanal mit 5-Amino-2,6-dimethylchinolin in 5-[4-(5-
10 Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
pentylidenamino]-2,6-dimethylchinolin überführt, das mit Natriumcyanoborhydrid
zum Produkt reduziert wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 1.34 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.22 (d, 1H), 2.31 (s,
3H), 2.45 (d, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.83-3.00 (m, 2H), 3.10 (d,
15 1H), 3.52 (br. 1H), 4.20 (q, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.38 (q, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.77
(dm, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.94 (d, 1H).

Trennung der Enantiomere mittels chiraler HPLC (Säule: Chiralcel OJ 5 μ ,
Eluens: Hexan-Ethanol) liefert zuerst das (+)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) +55.8^\circ$, c
= 0.94) und dann das (-)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) -52.1^\circ$, c = 0.99).

20

Beispiel 5

*5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
pentylamino]-6-chlor-2-methylchinolin*

Analog zu Beispiel 1 wird 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-
25 methyl-2-trifluormethyl-pentanal mit 5-Amino-6-chlor-2-methylchinolin in 5-[4-(5-
Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
pentylidenamino]-6-chlor-2-methylchinolin überführt, das mit
Natriumcyanoborhydrid zum Produkt reduziert wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 1.34 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.22 (d, 1H), 2.53 (d,
30 1H), 2.75 (s, 3H), 2.72-2.83 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H), 4.04 (s,
1H), 4.30 (q, 1H), 4.42 (q, 1H), 6.51 (dm, 1H), 6.73 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.55
(d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.96 (d, 1H).

Trennung der Enantiomere mittels chiraler HPLC (Säule: Chiralcel OJ 20 μ ,
Eluens: Hexan-Ethanol) liefert zuerst das (+)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) +41.7^\circ$, c
 $= 0.88$) und dann das (-)-Enantiomer ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) -39.8^\circ$, $c = 0.99$).

5 **Beispiel 6**

*5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
pentylamino]isochinolin*

Analog zu Beispiel 1 wird 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-
methyl-2-trifluormethyl-pentanal mit 5-Aminoisochinolin in 5-[4-(5-Fluor-2,3-
10 dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
pentylidenamino]isochinolin überführt, das mit Natriumborhydrid zum Produkt
reduziert wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta = 1.43$ (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.71 (d,
1H), 2.92 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 4.35 (br.t, 1H),
15 4.49 (q, 1H), 4.55 (q, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.78 (dm, 1H), 6.88 (dm, 1H), 7.36 (m,
2H), 7.40 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.13 (s, 1H).

Beispiel 7

20 *5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
pentylamino]chinolin*

Analog zu Beispiel 1 wird 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-
methyl-2-trifluormethyl-pentanal mit 5-Aminochinolin in 5-[4-(5-Fluor-2,3-
dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
pentylidenamino]chinolin überführt, das mit Natriumborhydrid zum Produkt
25 reduziert wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta = 1.43$ (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.31 (d, 1H), 2.68 (d,
1H), 2.96 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 4.32 (br.t, 1H),
4.52 (m, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.80 (dm, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.45 (t,
1H), 7.53 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.86 (dd, 1H).

30

Beispiel 8

*5-[4-(2,3-Dihydro-5-fluoro-7-benzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
pentylamino]chinolin-2[1H]-on*

Analog Beispiel 1 wird ausgehend von 250 mg 4-(2,3-Dihydro-5-fluoro-7-benzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal und 124 mg 5-Aminochinolin-2[1H]-on das entsprechende Imin hergestellt. Nach Umsetzung mit Natriumcyanoborhydrid erhält man die Titelverbindung.

- 5 ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1.38 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.74-2.88 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 4H), 3.05-3.17 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 5.83 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.62-6.72 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.94 (d, 1H)

Beispiel 9

- 10 **6-Fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin**

- Analog Beispiel 1 wird ausgehend von 250 mg 4-(2,3-Dihydro-5-fluoro-7-benzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal und 138 mg 5-Amino-6-fluor-2-methylchinolin das entsprechende Imin hergestellt. Nach
15 Umsetzung mit Natriumcyanoborhydrid erhält man die Titelverbindung.
¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1.36 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.01 (d, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 4.34-4.53 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.34-7.49 (m, 3H), 8.19 (d, 1H)

- 20 **Beispiel 10**

8-Fluor-5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin

- Analog Beispiel 1 wird ausgehend von 45 mg 4-(2,3-Dihydro-5-fluoro-7-benzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal und 25 mg 5-Amino-
25 8-fluor-2-methylchinolin das entsprechende Imin hergestellt. Nach Umsetzung mit Natriumcyanoborhydrid erhält man die Titelverbindung.
¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1.38 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.01 (d, 1H), 2.53 (dt, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.84-3.22 (m, 4H), 4.44 (dt, 2H), 5.90 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H).

30

Beispiel 11

5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylisochinolin-1(2H)-on

Analog zu Beispiel 1 wird 4-(2,3-Dihydro-5-fluoro-7-benzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal mit 5-Amino-2-methylisochinol-1(2H)-on ins entsprechende Imin überführt. Nach Umsetzung mit Natriumborhydrid erhält man die Titelverbindung.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.40 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.95-3.30 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 4.00 (br., 1H), 4.50 (q, 1H), 4.55 (q, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.80 (dm, 1H), 6.90 (dm, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.85 (d, 1H).

Die Trennung in die Enantiomeren erfolgte an einer chiralen Säule (Chiralpak AD-H 5 μ , Eluenten Hexan/Ethanol). die Drehwerte für die Enantiomeren betragen:

$[\alpha]_D = +31,5 \pm 0,2$ ($c = 1$ Methanol) und $[\alpha]_D = -32,4 \pm 0,1$ ($c = 0,99$ Methanol)

Beispiel 12

15 *5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin*

a) 2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pent-4-ensäureethylester

3.2g Eisen(III)chlorid werden in 1000ml Dichlormethan suspendiert und auf -10°C gekühlt. 100g Trifluorethylpyruvat werden zugegeben und eine Stunde gerührt. Ca. 140g Isobuten werden unter Kühlung auf ca. -50°C einkondensiert und die Mischung fünf Stunden bei -40°C bis -50°C gerührt, sowie über Nacht nachgerührt. Nach üblicher wässriger Aufarbeitung werden die wässrigen Phasen vereinigt und mit Dichlormethan gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, mit Aktivkohle versetzt, 30min gerührt, filtriert und eingeeengt. Zur weiteren Reinigung wird das Produkt in einem Cyclohexan (100 ml) / Methanol (120 ml) Gemisch aufgenommen und die Phasen werden getrennt. Die produktthaltige Methanolphase wird eingeeengt.

Ausbeute: 118,0g = 89% d.Th.

30 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (t, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.59 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 3.87 (s, 1H), 4.325 (dq, 1H), 4.365 (dq, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.92 (s, 1H).

Enantiomereentrennung:

200mg des in 12a) erhaltenen Esters werden in 2ml Hexan gelöst und auf der 5cm Prochromanlage (Chiralpak AD) bei einem Gegendruck von 2bar getrennt; Eluenz: Hexan/0,1% Trifluoressigsäure. Es werden zwei Fraktionen erhalten.

- 5 **Enantiomer I** (eluiert bei den angegebenen HPLC-Methoden zuerst; Chiralpak AS250-0,46mm: 7,58 min / Chiralpak AD-H-5 μ : 6,8 min):

$[\alpha]_D = -6,1^\circ \pm 0,2^\circ$ (c = 0,944; CHCl₃)

Enantiomer II (eluiert bei den angegebenen HPLC-Methoden als 2.

- 10 Verblindung; Chiralpak AS250-4,6 μ : 9,17 min / Chiralpak AD-H-5 μ : 8,2 min):

$[\alpha]_D = +5,9^\circ \pm 0,5^\circ$ (c = 1,072; CHCl₃)

- 15 **b) 4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester**

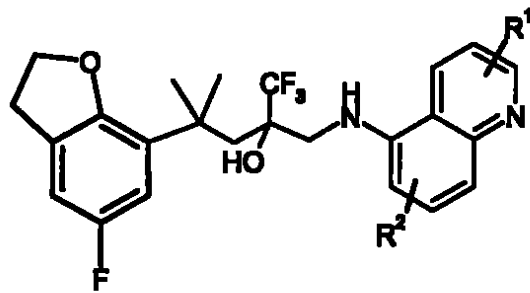
18,32g 5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran werden vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Unter starkem Rühren werden 11,77g Aluminium(III)chlorid in einer Portion zugegeben. Die Temperatur wird gehalten und nun 10,00g der in Beispiel 12a) hergestellten Verbindung langsam zugetropft. Man lässt den Ansatz auf

- 20 Raumtemperatur kommen und rührt ca. 7h nach. Es werden je 50ml Ethylacetat und Wasser zugegeben und 15min gerührt. Nach Zugabe von 5ml konzentrierter Salzsäure werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgerührt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und eingeeengt. Nach
- 25 Kugelrohrdestillation bei 85°C / 1mbar und abschließender Kristallisation des Rohproduktes (Sumpf) aus Ethanol (100 ml) / Wasser (80 ml) werden 13,1g = 81%d.Th. des Reaktionsproduktes erhalten. Außerdem werden 8,51 g 5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran (Destillat) als farblose Flüssigkeit zurückgewonnen
- Schmelzpunkt: 72,4°C

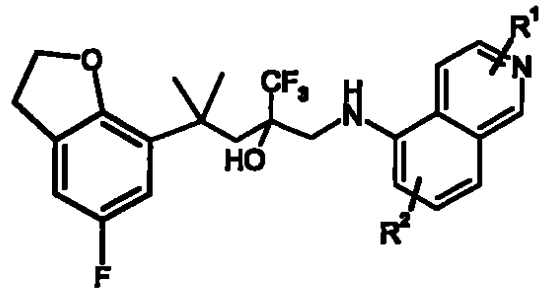
- 30 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃); δ = 1.21 (t, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.43 (d, 1H), 2.745 (d, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.56 (sbr, 1H), 3.73 (dq, 1H), 4.125 (dq, 1H), 4.58 (t, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.77 (dm, 1H). Der erhaltene Ester kann dann als Racemat oder auch als reines Enantiomer, wie beispielsweise in WO

03/082827 beschrieben, weiter umgesetzt werden zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IIa und IIb.

48

Patentansprüche**1. Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIa) oder (IIb)**

(IIa)



(IIb)

5

worin

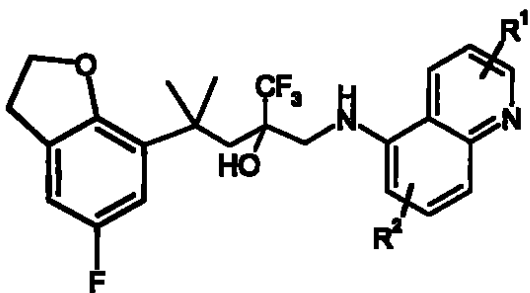
R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, ein Halogenatom, eine Cyano-, eine C₁₋₃-Alkoxy- oder eine Hydroxygruppe bedeuten, sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomere und deren physiologisch verträgliche Salze oder Prodrugs.

10

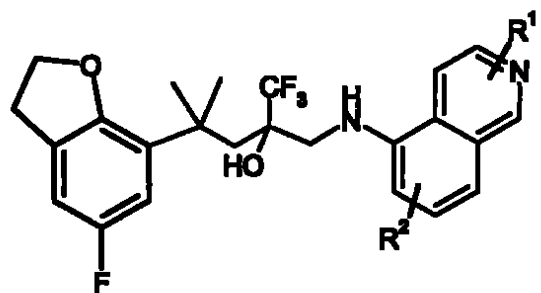
2. Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIa) oder (IIb) gemäß Anspruch

1

15



(IIa)



(IIb)

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, ein Halogenatom, eine Cyano-, eine C₁₋₃-Alkoxy- oder eine Hydroxygruppe bedeuten,

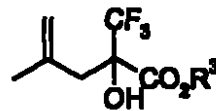
20

sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomere und deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin.
5
4. Verbindung gemäß Anspruch 1, 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-1-methylisochinolin.
5. Verbindung gemäß Anspruch 1, 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]isochinol-1(2H)-on.
- 10 6. Verbindung gemäß Anspruch 1, 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2,6-dimethylchinolin.
7. Verbindung gemäß Anspruch 1, 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-6-chlor-2-methylchinolin.
8. Verbindung gemäß Anspruch 1, 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]isochinolin.
15
9. Verbindung gemäß Anspruch 1, 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]chinolin.
10. Verbindung gemäß Anspruch 1, 5-[4-(2,3-Dihydro-5-fluoro-7-benzofuranyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]chinolin-2[1H]-on.
- 20 11. Verbindung gemäß Anspruch 1, 6-Fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin.
12. Verbindung gemäß Anspruch 1, 8-Fluor-5-[4-(5-fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylchinolin.
13. Verbindung gemäß Anspruch 1, 5-[4-(5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentylamino]-2-methylisochinol-1(2H)-on.
25
14. (+)-Enantiomere der Verbindungen gemäß der Ansprüche 3-13.

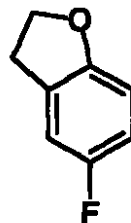
15. (-)-Enantiomere der Verbindungen gemäß der Ansprüche 3-13.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa und IIb, dadurch gekennzeichnet, dass Isobuten unter Verwendung eines
 5 lewis-sauren Katalysators mit Trifluoralkylpyruvat zur Verbindung der allgemeinen Formel XII

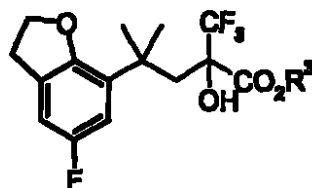


(XII)

wobei R^3 C_1 - C_8 -Alkyl bedeutet, umgesetzt wird, die, wenn gewünscht einer
 10 Enantiomerentrennung unterworfen werden kann, und anschließend als chirale Verbindung oder als Racemat mit 5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran



In einer Friedel Crafts Alkylierungsreaktion zu Verbindungen der allgemeinen Formel X



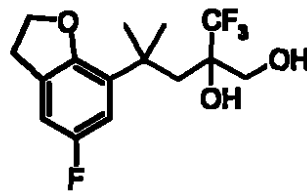
(X)

umgesetzt wird, die wenn gewünscht, einer Enantiomerentrennung unterworfen werden kann.

Die Verbindung der allgemeinen Formel X - als chirale Verbindung oder als

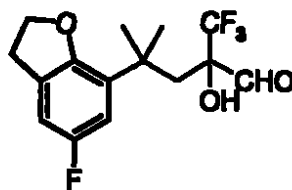
51

Racemat - kann
entweder
nach dem Fachmann bekannten Methoden zum Alkohol XI



(XI)

5 reduziert und anschließend nach ebenfalls dem Fachmann bekannten
Methoden zum Aldehyd (III)

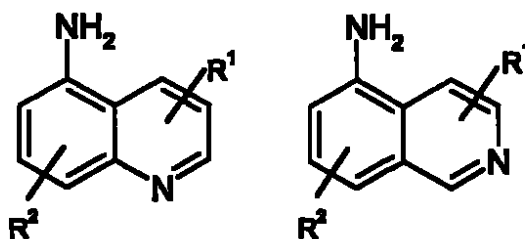


(III)

oxidiert werden

10 oder

die Verbindung X kann nach dem Fachmann bekannter Methode direkt zum
Aldehyd III reduziert werden, wobei der erhaltene Aldehyd (III) anschließend
zu Verbindungen der allgemeinen Formel IIa oder IIb umgesetzt wird, indem
unter Bedingungen der reduktiven Aminierung, gegebenenfalls in zwei
15 Stufen, mit einem 5-Aminochinolinderivat



oder mit einem 5-Aminoisochinolinderivat, worin R¹ und R² die in Anspruch
1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird.

52

17. Verfahren gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Enantiomertrennung auf einer beliebigen geeigneten Stufe mit Hilfe von Säulenchromatographie an einer chiralen Phase erfolgt.

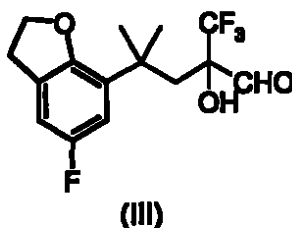
5 18. Verfahren gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man eine geeignete racemische Zwischenstufe aus der Synthese mit Hilfe eines chiralen Hilfsstoffes entweder in die diastereomeren Salze oder in Diastereomere überführt, anschließend die Diastereomertrennung durchführt und das chirale Hilfsreagenz wieder abspaltet.

10 19. Geeignete Stufen für die Enantiomertrennung gemäß Anspruch 16 sind Verbindungen der allgemeine Formel III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI.

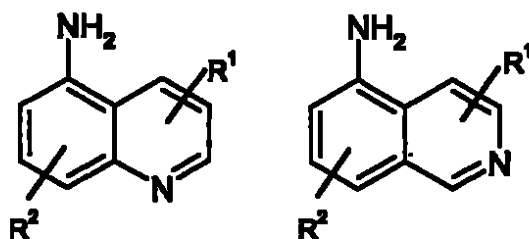
20. Chirale Hilfsstoffe gemäß Anspruch 18 sind chirale Basen, chirale Diole, chirale Alkohole oder chirale Säuren.

21. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IIa und IIb dadurch gekennzeichnet, dass der Aldehyd (III)

15



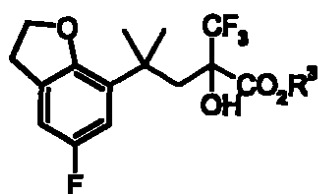
unter Bedingungen der reduktiven Aminierung, gegebenenfalls in zwei Stufen, mit einem 5-Aminochinolinderivat



oder mit einem 5-Aminoisochinolinderivat, worin R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird.

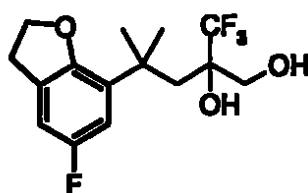
22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa und IIb gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel III erhalten wird entweder

5 durch Reduktion der Verbindung der allgemeinen Formel X – eingesetzt als chirale Verbindung oder als Racemat -



(X)

worin R^3 C_1 - C_5 -Alkyl bedeutet,
nach dem Fachmann bekannten Methoden zum Alkohol XI



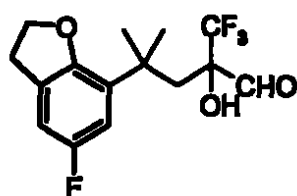
(XI)

und anschließender Oxidation nach ebenfalls dem Fachmann bekannten Methoden zum Aldehyd (III)

oder

durch Reduktion die Verbindung X – eingesetzt als chirale Verbindung

15 oder als Racemat - nach dem Fachmann bekannter Methode direkt zum Aldehyd III

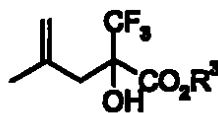


(III)

23. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa und IIb gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die

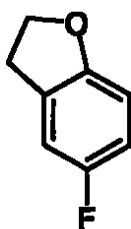
5A

Verbindung der allgemeinen Formel X erhalten wird,
indem eine Verbindung der allgemeinen Formel XII

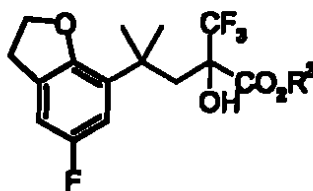


(XII)

5 wobei R³ C₁-C₆-Alkyl bedeutet, die, wenn gewünscht einer
Enantiomerentrennung unterworfen werden kann, anschließend als
chirale Verbindung oder als Racemat mit 5-Fluor-2,3-dihydrobenzofuran



in einer Friedel Crafts Alkylierungsreaktion zu Verbindungen der
allgemeinen Formel X



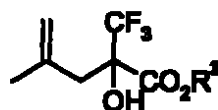
(X)

10

umgesetzt wird, die, wenn gewünscht, einer Enantiomerentrennung
unterworfen werden kann.

24. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa
und IIb gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die
15 Verbindung der allgemeinen Formel XII erhalten wird,
indem Isobuten unter Verwendung eines lewis-sauren Katalysators mit
Trifluoralkylpyruvat zur Verbindung der allgemeinen Formel XII

55



(XII)

wobei R³ C₁-C₈-Alkyl bedeutet, umgesetzt wird, die, wenn gewünscht, einer Enantiomerentrennung unterworfen wird.

- 5 25. Verfahren gemäß Anspruch 16 und 24, dadurch gekennzeichnet, dass der lewissaure Katalysator chiral ist.
26. Verfahren gemäß der Ansprüche 14-17, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausgangsmaterialien chiral eingesetzt werden.
- 10 27. Verfahren gemäß der Ansprüche 22-24, dadurch gekennzeichnet, dass die jeweils erhaltenen Zwischenprodukte einer Enantiomeren- oder nach Umsetzen mit chiralen Hilfsstoffen einer Diastereomerenentrennung unterworfen werden.
28. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 15 29. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.
30. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln, die lokal verabreicht werden.
- 20 31. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 oder deren Gemische sowie pharmazeutisch verträgliche Träger.
32. Methode zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel IIa oder IIb oder deren Gemisch lokal verabreicht werden.

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 18 de mayo de 2006 (18.05.2006)**
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2006/050998 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07D 405/12 (2006.01) C07C 69/68 (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 307/83 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2005/012531**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 11 de noviembre de 2005**
(11.11.2005)
 (25) **Idioma de la presentación: alemán**
 (26) **Idioma de la publicación: alemán**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
10 2004 055 633.4 del 12 de noviembre de 2004 (12.11.2004) DE
10 2005 020 331.0 del 26 de abril de 2005 (26.04.2005) DE
 (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de**
US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178,
13353 Berlin (DE).
 (72) **Inventores; y**
 (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): JAROCH, Stefan [DE/DE];**
Niebuhrstrasse 66, 10629 Berlin (DE). REHWINKEL, Hartmut [DE/DE];
Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). SCHÄCKE, Helke [DE/DE];
Gartenstrasse 105, 10115 Berlin (DE). SCHMEES, Norbert [DE/DE];
Bondickstrasse 61, 13469 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE];
Mattersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE). SCHNEIDER, Matthias
[DE/DE]; Osnabrücker Strasse 30, 10589 Berlin (DE). HÜBNER, Jan
[DE/DE]; Kaskelstrasse 39, 10317 Berlin (DE). PETROV, Orlin [DE/DE];
Friedrichshaller Strasse 7b, 14199 Berlin (DE).
 (74) **Agentes: JUNGBLUT, Bernhard usw.; Albrecht, Lücke & Jungblut,**
Gelfertstrasse 56, 14195 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, pa-**
ra cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroa-
siática (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, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

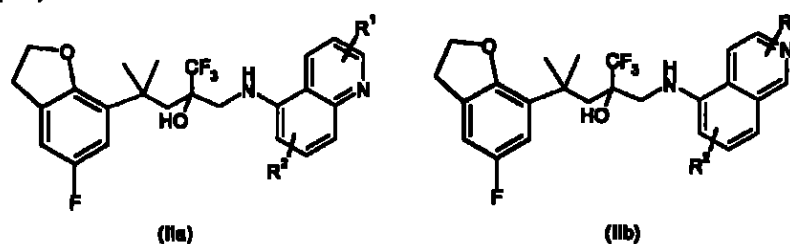
Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an 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: Derivados de quinolina e isoquinolina 5-sustituídos, un procedimiento para su preparación y su uso como inhibidores de la inflamación

(57) Resumen



La presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales (IIa) o (IIb) y su uso como medicamentos.

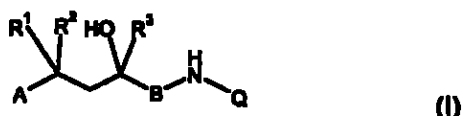
WO 2006/050998

PCT/EP2005/012531

Derivados de quinolina e isoquinolina 5-sustituidos, un procedimiento para su preparación y su uso como inhibidores de la inflamación

La invención se refiere a derivados de quinolina e isoquinolina 5-sustituidos, a un procedimiento para su preparación y a su uso como inhibidores de la inflamación.

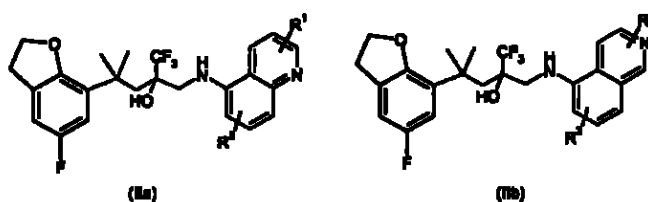
Del estado de la técnica WO 03/082827 se conocen inhibidores de inflamación de la fórmula general



en donde el radical Q comprende derivados de quinolina e isoquinolina. Estos compuestos muestran en los experimentos disociaciones de acción entre efectos antiinflamatorios y metabólicos no deseados y son superiores a los glucocorticoides no esteroides descritos hasta ahora o al menos presentan una acción igual de eficaz. Además, estos compuestos presentan una selectividad mejorada frente a otros receptores de esteroides.

Sorprendentemente, se halló ahora que los compuestos de las fórmulas (IIa) y (IIb) son particularmente activos y están disociados respecto de efectos secundarios y se tienen en cuenta preferentemente para una aplicación local.

La presente invención se refiere, en consecuencia, a compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb)



en donde

- 5 R^1 y R^2 pueden ser, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_{1-3} o un grupo hidroxilo,

así como sus racematos o estereoisómeros separados y opcio-
 10 nalmente sus sales o sus profármacos fisiológicamente tolerables.

El nombre átomo de halógeno o halógeno significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere un átomo de flúor, cloro o bromo.

- 15 Los grupos alquilo C_1-C_3 y los grupos alquilo C_1-C_3 pueden ser lineales o ramificados y son un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, ter.-butilo o n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo o 3metilbutilo.

Se prefiere un grupo metilo o etilo.

- 20 Los radicales R^1 y R^2 significan, con preferencia, hidrógeno, alquilo C_{1-3} , halógeno o hidroxilo. Se prefieren especialmente hidrógeno, metilo, cloro e hidroxilo.

De esta manera, un objeto especial de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales IIa y IIb, en donde R^1 y R^2 significan preferentemente, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} , halógeno o hidroxí.

5 Se prefieren en particular los compuestos de las fórmulas I y IIb, en donde R^1 y R^2 significan, de modo independiente, hidrógeno, metilo, cloro o hidroxí.

Un aspecto especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula general IIa.

10 El término "local" comprende toda administración posible de los compuestos según la invención, que permite una penetración directa del principio activo en el sitio de acción.

Los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) según la invención pueden existir como distintos estereoisómeros por la presencia de centros de asimetría. Tanto los racematos como los estereoisómeros separados pertenecen al objeto de la presente invención.

Un objeto particular de la presente invención son los 20 estereoisómeros separados, es decir, enantiómeros (+) y enantiómeros (-), en especial de los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 11 y 12.

Además, los compuestos según la invención se caracterizan, cuando contienen un grupo hidroxí en posición α respecto del átomo de nitrógeno del quinolinilo o isoquinolinilo, 25

por la presencia de una tautomería ceto-enol. En el sentido de la invención, ambas formas pertenecen al objeto de la invención, incluso cuando, p.ej. en la parte experimental, sólo se haya enumerado una de las dos formas tautoméricas.

5 En especial, son objeto de la presente invención:

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina),

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisoquinolina),

10 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinol-1(2H)-ona,

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina,

15 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina,

5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina,

20 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolina,

5-[4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolin-2[1H]-ona,

25 6-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina,

8-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina,

5 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinol-1(2H)-ona, así como sus enantiómeros separados:

2(R)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina),

10 2(R)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisoquinolina),

2(R)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinol-15 1(2H)-ona,

2(R)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina,

2(R)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina,

2(R)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina,

2(R)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolina,

25

2(R)-5-[4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolin-2[1H]-ona,

5 2(R)-6-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina,

2(R)-8-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina,

10 2(R)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinol-1(2H)-ona,

2(S)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina),

15 2(S)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisoquinolina),

2(S)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinol-1(2H)-ona,

2(S)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina,

25 2(S)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-

hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina,

2(S)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina,

5 2(S)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolina,

2(S)-5-[4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolin-2[1H]-ona,

10 2(S)-6-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina,

2(S)-8-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-

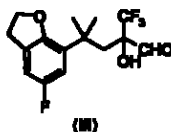
15 metilquinolina,

2(S)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinol-1(2H)-ona.

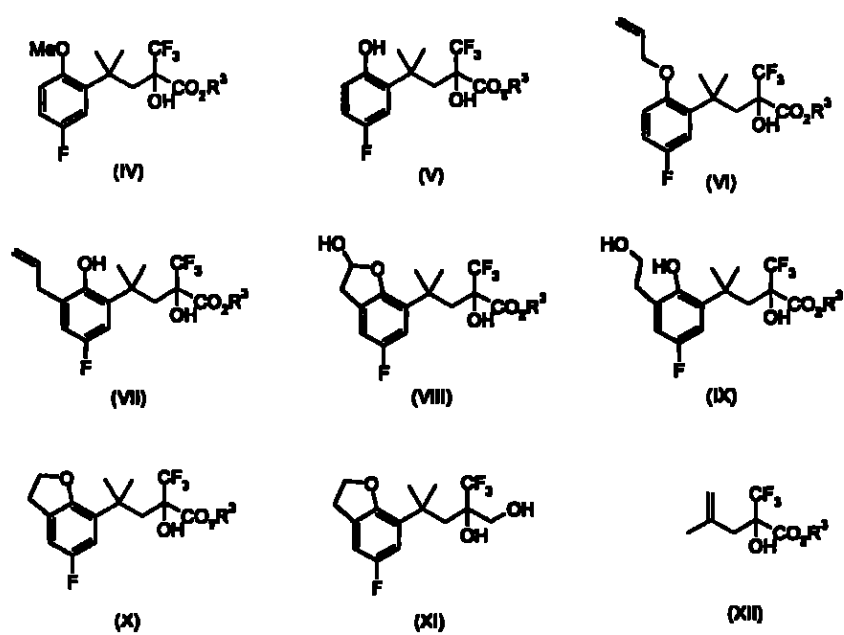
Se prefiere especialmente la 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina y sus enantiómeros separados
20 2(R)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina y 2(S)-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina.
25

Los procedimientos para la preparación de los compuestos de los documentos WO 98/54159, WO 00/32584 y WO 02/10143 también pueden ser utilizados para la preparación de los compuestos según la invención. Para la unión de los grupos
5 quinolina o isoquinolina característicos de los compuestos según la invención se pueden llevar a cabo las siguientes etapas de procedimiento:

Los compuestos del título (IIa) y (IIb) se pueden sintetizar por ejemplo por aminación reductiva del compuesto de
10 la fórmula (III) con 5-aminoquinolinas o bien 5-aminoisoquinolinas, en donde se tienen en cuenta, por ejemplo, borhidruro de sodio o cianoborhidruro de sodio en presencia de un ácido como agente de reducción.

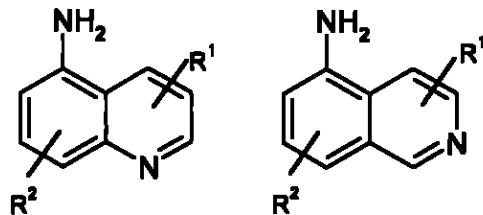


15 La síntesis del aldehído resulta, por ejemplo, al partir del compuesto (IV) (WO 0032584) por separación del éter metílico, alilación del fenol resultante (V), transposición del éter alílico (VI) a (VII), dihidroxilación y separación del glicol del enlace doble con la formación del lactol
20 (VIII), reducción del lactol en diol (IX), cierre de anillo en dihidrobenzofurano (X), reducción del éster en alcohol (XI), que finalmente se oxida en el aldehído (III).



Los ésteres antes enumerados son preferentemente éster etílico, pero pueden ser ésteres del tipo $-\text{COOR}^3$, en donde R^3 significa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$.

- 5 Un objeto especial de la invención consiste en la preparación de los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb), en donde el aldehído (III) se hace reaccionar en condiciones de aminación reductiva, eventualmente en dos etapas, con un derivado de 5-aminoquinolina o un derivado de 5-aminoisoquinolina
- 10 aminoisoquinolina



en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para los compuestos de las fórmulas IIa y IIb en la reivindicación 1.

Otro objeto de la invención consiste en la preparación del aldehído (III) que se puede obtener por reducción del compuesto de la fórmula general X -usado como compuesto quiral o como racemato-, en donde R^3 significa alquilo C_1-C_5 ,
5 según métodos conocidos por el especialista en el alcohol (XI) y luego oxidación según métodos también conocidos por el especialista en el aldehído o por reducción frenada según el método conocido por el especialista del éster X directamente en el aldehído.

10 Otro objeto de la invención consiste en el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula general X, que se puede obtener por alquilación de Friedel-Crafts de 5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano y que posteriormente se puede someter a una separación de enantiómeros. Un procedimiento
15 alternativo para preparar los compuestos de las fórmulas IIa y IIb se lleva a cabo de la siguiente manera:

Se hace reaccionar isobuteno usando un catalizador ácido de Lewis, por ejemplo $TiCl_4$, $Ti(OR^3)_4$, $TiCl_2(OR^3)_2$, $TiBr_2(OR^3)_2$, $PdCl_4$, $Pd(OR^3)_4$, $PdCl_2(OR^3)_2$, $PdBr_2(OR^3)_2$, $ZnCl_2$,
20 $ZnBr_2$, $AlCl_3$, $AlBr_3$, $AlEtCl_2$, $AlMe_2Cl$, sales de Cu, por ejemplo $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, $Yb(OTf)_3$, catalizadores quirales tales como, por ejemplo, $(BINOL)_2TiCl_2$, $(BINAP)_2TiCl_2$, $(BINOL)_2PdCl_2$, $(BINAP)_2PdCl_2$, $(BINOL)_2TiBr_2$, $(BINAP)_2TiBr_2$, $(BINOL)_2PdBr_2$, $(BINAP)_2PdBr_2$, preferentemente $FeCl_3$, en donde R^3
25 significa alquilo C_1-C_5 , con trifluoretilpiruvato en éster

etílico del ácido 2-hidroxí-4-metil-2-trifluorometilpent-4-enoico XII. Este producto de reacción se hace reaccionar luego en otra etapa de reacción con 5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano, a fin de obtener un compuesto de la fórmula (X). La reducción del éster en el alcohol (XI) y la posterior oxidación en aldehído (III) o la reducción del éster (X) en aldehído (III) de acuerdo con los métodos usuales para el especialista proporcionan con el aldehído el precursor directo para los compuestos de las fórmulas generales IIa y IIb, que luego se pueden obtener por reacción del aldehído (III) con la correspondiente quinolinamina o isoquinolinamina en condiciones de aminación reductiva, tal como ya se describió en el estado de la técnica. En la etapa del éster (XII) o del éster (X) se puede realizar una separación de enantiómeros. También el alcohol (XI) es adecuado para una separación de enantiómeros. Una aplicación por separado de los ésteres quirales lleva luego a los compuestos enantioméricamente puros de las fórmulas generales IIa y IIb.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general XII, en donde R^3 significa alquilo C_1-C_5 , en el que se hace reaccionar isobuteno usando un catalizador ácido de Lewis con trifluoroalquilpiruvato y se separa el producto de reacción en los enantiómeros.

Como solventes para la reacción de isobuteno con tri-

fluoretilpiruvato son apropiados, por ejemplo, CH_2Cl_2 , tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico.

Un aspecto especial de la invención es el uso de catalizadores ácidos de Lewis quirales para el procedimiento según la invención.

Un aspecto de la invención consiste en que la separación de enantiómeros se realiza en cualquier etapa de la síntesis con ayuda de cromatografía en columna en una fase quiral. La separación en la etapa del compuesto de la fórmula IIa o IIb es un aspecto especial de la invención. La separación de enantiómeros en la etapa del éster XII o X es otro aspecto importante de la invención.

Otro aspecto de la invención es la separación de intermediarios racémicos apropiados de la síntesis con ayuda de excipientes quirales. Los intermediarios racémicos pueden convertirse con excipientes quirales, por ejemplo bases, en sales diastereoisoméricas o con excipientes quirales en diastereoisómeros que luego se someten a una separación diastereoisomérica. El reactivo auxiliar quiral se vuelve a separar y se puede recuperar.

Los reactivos auxiliares quirales apropiados son conocidos por el especialista y han de extraerse, p.ej., del libro "Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis", de J. Seyden-Penne, editorial Wiley, Nueva York (1995).

Los intermediarios apropiados para la separación de in-

intermediarios racémicos son, a título de ejemplo:

- a) todos los precursores que presentan al menos una función alcohólica; como reactivos auxiliares son apropiados para ello ácidos quirales;
- 5 b) los precursores de aldehído tales como, por ejemplo, el aldehído (III) que se obtiene después de la reducción del éster en el alcohol (XI) y posterior oxidación en el aldehído (III) o reducción del éster (X) en el aldehído (III); eventualmente también se pueden convertir otros
10 precursores del éster extra para la separación de enantiómeros en los aldehídos. Los reactivos auxiliares son dioles quirales que luego forman cetales diastereoisoméricos que se pueden separar y luego volver a escindir;
- c) todos los ácidos que eventualmente se pueden obtener de
15 los precursores del éster por separación de la función éster existente o por oxidación de compuestos de niveles de oxidación inferiores de acuerdo con métodos conocidos por el especialista; como reactivos auxiliares pueden utilizarse aquí alcoholes quirales o aminas quirales;
- 20 d) todos los precursores que contienen una función éster pueden ser convertidos por esterificación en éster diastereoisomérico, que luego se pueden tratar como se describió en el punto c).

Cuando los compuestos según la invención existen como
25 mezclas racémicas, se pueden separar en las formas puras,

ópticamente activas de acuerdo con métodos de separación de racematos usuales para el especialista. A modo de ejemplo, las mezclas racémicas se pueden separar en los isómeros puros por cromatografía en material de soporte en sí ópticamente activo (por ejemplo, CHIRALPAK AD®). Los precursores apropiados son compuestos de las fórmulas generales III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI.

También es posible esterificar el grupo hidroxilo libre en un compuesto racémico de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) o un precursor apropiado con un ácido ópticamente activo y separar los ésteres diastereoisoméricos obtenidos por cristalización fraccionada o cromatografía y saponificar los ésteres separados cada uno en los isómeros ópticamente puros. Como ácido ópticamente activo se pueden usar, p.ej., ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido tartárico. Como ya es sabido por el especialista, se puede recuperar opcionalmente el reactivo auxiliar.

De esta manera, es un objeto especial de la invención un procedimiento como se representa en una de las dos alternativas descritas con anterioridad, caracterizado porque la separación de diastereoisómeros se realiza en cualquier etapa apropiada por esterificación de una función alcohólica con un ácido quiral, separación de los diastereoisómeros y saponificación con recuperación del reactivo auxiliar quiral o sin ella.

En el caso de que los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) estén presentes como sales, esto puede suceder, por ejemplo, en forma del clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, pivalato, maleato, fumarato, tartrato, benzoato, mesilato, citrato o succinato.

Por profármacos se entienden compuestos que, eventualmente sólo en forma escasa, están modificados frente a los compuestos reivindicados, dentro o fuera del rango de equivalencia de las reivindicaciones, y que son separados en los compuestos reivindicados por el metabolismo en el organismo o por contacto con el organismo. Los profármacos se someten al menos a una etapa de biotransformación, hasta que se liberan los compuestos reivindicados que luego despliegan su efecto farmacológico.

La unión de las sustancias con el receptor de glucocorticoides (GR) y otros receptores de hormonas esteroides (receptor de corticoides minerales (MR), receptor de la progesterona (PR) y receptor de andrógenos (AR)) se verifica con la ayuda de receptores producidos de forma recombinante. Los experimentos de unión se realizan con extractos de células Sf9, que estaban infectadas con baculovirus que contienen las secuencias codificadoras del correspondiente receptor de hormonas esteroides. En comparación con la sustancia de referencia [³H]-dexametasona, las sustancias muestran una afinidad alta a muy alta con el GR.

73

Más allá de ello, las quinolinas e isoquinolinas de las fórmulas (IIa) y (IIb) descritas hasta ahora muestran una elevada selectividad por el receptor de glucocorticoides.

Se considera un mecanismo molecular esencial para la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides la inhibición mediada por GR de la transcripción de las citoquinas, moléculas de adhesión, enzimas y otros factores pro-inflamatorios. Esta inhibición se produce por una interacción del GR con otros factores de transcripción, por ejemplo AP-1 y NF-kappa-B (para una síntesis, ver Cato, ACB y Wade E., BioEssays 18, 371-378, 1996).

Los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) según la invención inhiben la secreción de la citoquina IL-8 inducida por lipopolisacárido (LPS) en la línea celular de monocitos humanos THP-1. La concentración de las citoquinas se determinó en el sobrenadante por medio del kit ELISA que se obtiene en el comercio (eficacia de dexametasona = 100%): Ejemplo 1, IC_{50} = 5,9 nM (74% de eficacia); Ejemplo 10, IC_{50} = 21 nM (86% de eficacia); Ejemplo 11, IC_{50} = 8,5 nM (61% de eficacia); prednisona, IC_{50} = 13 nM (96% de eficacia).

La acción antiinflamatoria de los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) se ensayaron en el experimento con animales por prueba en la inflamación inducida por aceite crotónico en la rata y / o el ratón (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108). Para ello se aplicó a los animales

aceite crotónico en solución etanólica en forma tópica sobre las orejas. Las sustancias de ensayo se aplicaron al mismo tiempo en forma local. Al cabo de 16-24 horas se midió el peso de las orejas como magnitud para el edema inflamado, la actividad de la peroxidasa como magnitud para las migraciones de granulocitos y la actividad de la elastasa como magnitud para la migración de granulocitos neutrófilos. Los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) inhiben en este ensayo luego de la aplicación tópica los tres parámetros de inflamación antes mencionados.

Uno de los efectos no deseados más frecuentes de una terapia con glucocorticoides es la llamada "diabetes por esteroides" [comp. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. La causa de ello es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por inducción de las enzimas responsables de ello y por aminoácidos libres que se generan a partir de la degradación de proteínas (acción catabólica de los glucocorticoides). Una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado es la tirosinaminotransferasa (TAT). La actividad de esta enzima puede ser determinada fotométricamente a partir de cultivos celulares de células de hepatomas de rata tratadas. Las células se tratan durante 24 horas con las sustancias de ensayo y luego se mide la actividad de la TAT. Los

75

compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) inducen en este ensayo en escasa medida la tirosinaminotransferasa (eficacia de dexametasona = 100%): Ejemplo 1, EC_{50} = 3,7 nM (93% de eficacia); Ejemplo 10, EC_{50} = 10 nM (92% de eficacia); Ejemplo 11, EC_{50} = 4,0 nM (86% de eficacia); prednisona, EC_{50} = 2,6 nM (103% de eficacia).

Otro efecto no deseado que se presenta especialmente luego de una terapia local es la inducción de una atrofia cutánea que lleva a una pérdida de espesor, elasticidad y por último capacidad de carga mecánica de la piel. El potencial de una sustancia de inducir atrofia cutánea puede ser determinado en las ratas. Para ello, los animales se tratan a diario con las sustancias de ensayo en dosis equiefectivas durante 18 días en forma local. Por medio de una medición del espesor de los pliegues de la piel se puede seguir la reducción del espesor de la piel durante el periodo de tratamiento.

En comparación con el propionato de clobetasol, que lleva con una concentración del 0,01% (se alcanza la acción antiinflamatoria máxima) a una reducción del 65% del espesor de la piel, en el Ejemplo 1 con una concentración del 0,1% (se alcanza la acción antiinflamatoria máxima) sólo se ha de comprobar una reducción del 41%.

Esta ventaja también se puede ver frente a las sustancias de la solicitud WO 03/082827; a modo de ejemplo, el eu-

76

tómero del Ejemplo 36 induce ya con una concentración del 0,06% (máxima acción antiinflamatoria) una reducción del 60% del espesor de la piel.

Debido a su acción antiinflamatoria y adicionalmente
5 antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa, los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) según la invención también se pueden usar como medicamentos para el tratamiento o la prevención de los siguientes estados patológicos en mamíferos y seres humanos, en especial para la
10 aplicación local:

En este caso, el término "ENFERMEDAD" figura para las siguientes indicaciones:

- (i) enfermedades pulmonares que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:
- 15 - enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier génesis, sobre todo asma bronquial
 - bronquitis de diversa génesis
 - síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS), síndrome agudo de disnea
 - 20 - bronquiectasias
 - todas las formas de las enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo alveolitis alérgica,
 - todas las formas del edema de pulmón, sobre todo edema pulmonar tóxico, por ejemplo neumonitis por radiación
 - 25 - sarcoidosis y granulomatosis, en especial Morbus Boeck

77

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

- todas las formas de enfermedades reumáticas, en especial
5 artritis reumatoidea, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, Morbus Behcet
- artritis reactiva
- enfermedades inflamatorias de las partes blandas de otra génesis
- 10 - síntomas de artritis en caso de enfermedades articulares degenerativas (artrosis)
- artritis traumáticas
- vitiligo
- colagenosis de cualquier génesis, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty
- 15 - sarcoidosis y granulomatosis
- reumatismo de las partes blandas
- 20 (iii) alergias o enfermedades pseudoalérgicas que están acompañadas de procesos inflamatorios y / o proliferativos:
- todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, edema de Quineke, fiebre del heno, picadura de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados de la sangre,
- 25 medios de contraste, etc., shock anafiláctico, urti-

78

caria, dermatitis de contacto alérgica e irritativa, enfermedades vasculares alérgicas

- vasculitis alérgica

(iv) inflamaciones vasculares (vasculitis)

5 - panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso

- poliarteritis nodosa

- granulomatosis de Wegner

- arteritis de células gigantes

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

- dermatitis atópica (sobre todo en niños)

- todas las formas de eczemas tales como, por ejemplo, eczema atópico (sobre todo en niños)

- exantemas de cualquier génesis o dermatosis

15 - psoriasis y formas de parapsoriasis

- pitiriasis rubra pilaris

- enfermedades eritematosas, desencadenadas por diversas noxas, p.ej., rayos, productos químicos, quemaduras, etc.

20 - dermatosis bullosas tales como, por ejemplo, pénfigo vulgar autoinmune, penfigoide bulloso

- enfermedades de formas liquenoides,

- pruritus (por ejemplo, génesis alérgica)

- eczema seborreico

- formas de rosácea

25 - eritema exudativo multiforme

79

- balanitis
 - vulvitis
 - manifestación de enfermedades vasculares
 - caída del cabello como alopecia areata
- 5 - linfomas cutáneos
- (vi) enfermedades renales que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:
- síndrome nefrótico
 - todas las nefritis, por ejemplo, glomerulonefritis
- 10 (vii) enfermedades hepáticas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:
- desintegración aguda de células hepáticas
 - hepatitis aguda de diversa génesis, por ejemplo, tóxica, viral, inducida por medicamentos
- 15 - hepatitis agresiva crónica y / o intermitente crónica
- (viii) enfermedades gastrointestinales, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:
- enteritis regional (Morbus Crohn)
- 20 - colitis ulcerosa
- gastritis
 - esofaguitis por reflujo
 - gastroenteritis de otra génesis, por ejemplo, esprue endémico
- 25 (ix) enfermedades proctológicas que están acompañadas de

80

procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:

- eczema anal
 - fisuras
 - hemorroides
 - 5 - proctitis idiopática
- (x) enfermedades oculares que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:
- queratitis alérgica, uveítis, iritis,
 - conjuntivitis
 - 10 - blefaritis
 - neuritis del nervio óptico
 - corioditis
 - oftalmia simpática
- (xi) enfermedades del área otorrinolaringológica, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:
- 15 - rinitis alérgica, fiebre del heno
 - otitis externa, por ejemplo, originada por eczema de contacto, infección, etc.
 - 20 - otitis media
- (xii) enfermedades neurológicas que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:
- edema cerebral, sobre todo edema cerebral originado por un tumor
 - 25 - esclerosis múltiple

81

- encefalomiелitis aguda
 - meningitis
 - diversas formas de ataques apopléjicos, por ejemplo, espasmos infantiles
- 5 - lesión aguda de la médula espinal
- apoplejía cerebral
- (xiii) enfermedades de la sangre, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos, tales como, por ejemplo, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin,
- 10 trombocitemias, eritrocitosis
- anemia hemolítica adquirida
 - trombocitopenia idiopática
- (xiv) enfermedades tumorales que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos, por ejemplo,
- 15 carcinomas o sarcomas
- leucemia linfática aguda
 - linfomas malignos
 - linfogranulomatosis
 - linfosarcomas
- 20 - metástasis expandidas, sobre todo en caso de carcinoma de mama, de bronquios y de próstata
- (xv) enfermedades endocrinas, que están acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos, tales como, por ejemplo
- 25 - orbitopatía endocrina

82

- crisis tireotóxica
- tiroiditis de Quervain
- tiroiditis de Hashimoto
- enfermedad de Basedow
- 5 - tiroiditis granulomatosa
- estruma linfomatoso
- (xvi) trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto versus huésped
- (xvii) estados graves de shock, por ejemplo, shock anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
- 10 (xviii) terapia sustitutiva en caso de:
 - insuficiencia de la glándula suprarrenal primaria congénita, por ejemplo, síndrome adrenogenital congénito
 - insuficiencia de la glándula suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo, enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, posinfecciosa, tumores, metástasis, etc.
 - 15 - insuficiencia de la glándula suprarrenal secundaria congénita, p.ej., hipopituitarismo congénito
 - insuficiencia de la glándula suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo, posinfecciosa, tumores, etc.
 - 20 (xix) emesis, que está acompañada de procesos inflamatorios, alérgicos y / o proliferativos:
 - por ejemplo, en combinación con un antagonista 5-HT₃ en caso de vómitos originados por citostáticos
 - 25 (xx) dolores con génesis inflamatoria, por ejemplo, lumbago

(xxi) otros estadios patológicos diversos, incluyendo diabetes de tipo I (diabetes insulín dependiente), osteoartritis, síndrome de Guillain-Barre, restenosis luego de angioplastia transluminal percutánea, mal de Alzheimer, dolores agudos y crónicos, arteriosclerosis, lesiones por reperfusión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión orgánica múltiple secundaria hasta trauma, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoféresis y trans-
fusión de granulocitos.

Se prefiere la administración local de los compuestos o mezclas de los mismos acordes con la invención en el tratamiento de enfermedades mencionada bajo los ítem (i), (ii), (iii), (v), (viii), (ix), (x), (xi), (xv), (xx) y (xxi).

La invención también se refiere a terapias combinatorias o composiciones combinadas, en donde un agonista de receptor de glucocorticoides (GR) de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que contiene un agonista de GR de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra ya sea al mismo tiempo (opcionalmente en la misma composición) o de forma sucesiva junto con uno o varios medicamentos para el tratamiento de uno de los estados patológicos mencionados con anterioridad. A modo de ejemplo, para el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis, EPOC

(enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma o rinitis alérgica, se puede combinar un agonista de GR de la presente invención con uno o varios medicamentos para el tratamiento de uno de esos estados. Cuando se administra esta combinación de un agonista de GR de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables por inhalación, el medicamento por combinar se puede seleccionar de la siguiente lista:

- 10 - un inhibidor de PDE4 inclusive un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- 15 - un agonista de adrenorreceptor selectivo de β .sub2 como, por ejemplo, metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterolmesilato, pirbuterol o indacaterol;
- 20 - un antagonista de receptor muscarínico (por ejemplo, un antagonista de M1, M2 o M3, como p.ej. un antagonista de M3 selectivo) como, p.ej., bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- un modulador de la función del receptor de quimioquinas (como, p.ej., un antagonista de receptor CCR1); o
- un inhibidor de la función de p38 quinasa.

Más allá de ello, los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) según la invención pueden utilizarse pa-

ra la terapia y la prevención de otros estados patológicos no enumerados más arriba, para los cuales se usan en la actualidad glucocorticoides sintéticos (ver para ello Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Todas las indicaciones (i) a (xx) antes mencionadas se describen exhaustivamente en Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

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

La invención se refiere al uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento.

La invención también proporciona

(i) el uso de un compuesto de acuerdo con las fórmulas (IIa) y (IIb) según la invención o su mezcla para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una ENFERMEDAD;

(ii) un procedimiento y un método para el tratamiento de una

82

ENFERMEDAD, procedimiento que comprende una administración de una cantidad de compuesto según la invención, en donde la cantidad reprime la enfermedad y en donde la cantidad de compuesto se administra a un paciente
5 que requiere de tal medicamento;

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

10 En especial, el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades inflamatorias es un objeto de la invención.

En general, en animales han de esperarse resultados satisfactorios, cuando las dosis diarias comprenden un rango
15 de 1 μg a 100.000 μg del compuesto según la invención por kg de peso corporal. En caso de mamíferos superiores, por ejemplo el ser humano, una dosis diaria recomendada está comprendida en el rango de 1 μg a 100.000 μg por kg de peso corporal. Se prefiere una dosis de 10 a 30.000 μg por kg de
20 peso corporal, con mayor preferencia una dosis de 10 a 10.000 μg por kg de peso corporal. Por ejemplo, se administra esta dosis convenientemente varias veces por día.

La formulación de los preparados farmacéuticos a base de los nuevos compuestos se produce de una manera conocida
25 en sí, elaborando el principio activo con las sustancias de

soporte, rellenos, agentes que influyen sobre la descomposición, aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes, diluyentes, correctores del sabor, colorantes, etc. usuales en galénica, y se convierte en la forma de aplicación deseada. En este caso, se hace referencia a Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980). Se prefieren especialmente los aditivos que son apropiados para la aplicación local.

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

Para la aplicación parenteral son posibles las preparaciones para inyección.

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

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

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

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

inhalación.

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

Para la aplicación tópica, son posibles formulaciones en geles, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, polvos, emulsiones, soluciones y suspensiones. La dosis de los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) deberá
10 ser en estas preparaciones del 0,01% - 20%, a fin de lograr un suficiente efecto farmacológico.

La invención comprende, asimismo, los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb) según la invención como principio activo terapéutico. Además, a la invención pertenecen los compuestos de las fórmulas generales (IIa) y (IIb)
15 según la invención como principio activo terapéutico junto con excipientes y coadyuvantes farmacéuticamente tolerables y aceptables. Asimismo, la invención comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los compuestos farmacéuticamente activos según la invención o su mezcla o su sal
20 farmacéuticamente tolerable y una sal farmacéuticamente tolerable o excipientes y coadyuvantes farmacéuticamente tolerables.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención, sin pretender restringirla a ellos.
25

Las síntesis de importantes precursores, que no están divulgados en el marco de la parte experimental, ya son parte del estado de la técnica y puede extraerse, por ejemplo, de los documentos WO 98/54159 y WO 02/10143, WO 03/082280 o WO 5 03/082827.

Parte experimental

Ejemplo 1

5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina
10 Éster etílico del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valeriánico

Una solución de éster etílico del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valeriánico (documento WO 00/32584) (10,83 g, 30,74 mmol) en diclorometano (200 ml) se mezcla bajo enfriamiento con baño de hielo con solución 1 M de tribromuro de boro-cloroformo (60 ml) y se agita durante 3 h a 2 - 4 °C. La preparación se vierte en hielo y solución saturada de NaHCO₃ y se agita durante 30 min bajo enfriamiento con hielo. La fase orgánica se separa
15 y la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de NaCl, se secan (Na₂SO₄) y se concentran al vacío. La cromatografía en columna del residuo (gel de sílice) con hexano-acetato de etilo proporciona 5,36 g de producto. La
20 extracción de la fase acuosa con acetato de etilo proporcio-

na nuevamente 4,0 g de producto.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,22 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,52 (d, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,55 (br., 1H), 3,76 (dq, 1H), 4,11 (dq, 1H), 5,01 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H),
5 6,77 (ddd, 1H), 6,90 (dd, 1H).

Éster etílico del ácido 4-(2-aliloxi-5-fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valeriánico

A una solución de éster etílico del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-
10 valeriánico (5,36 g, 15,84 mmol) en DMF (50 ml) se agregan bajo enfriamiento con hielo carbonato de potasio (4,15 g, 30 mmol) y bromuro de alilo (2,16 ml, 25 mmol). Al cabo de 2 h a 2 °C y 2 h a temperatura ambiente, la preparación se vierte en agua helada y se extrae con hexano-éter 2:1. Los ex-
15 tractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y se concentran al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo proporciona 5,7 g del producto.
 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,18 (t, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,54 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 3,48 (br, 1H), 3,65
20 (dq, 1H), 4,09 (dq, 1H), 4,55 (dt, 2H), 5,31 (dq, 1H), 5,45 (dq, 1H), 6,09 (ddt, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,84 (ddd, 1H), 6,91 (dd, 1H).

Éster etílico del ácido 4-(3-alil-5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilvaleriánico

25 Se calienta éster etílico del ácido 4-(2-aliloxi-5-

91

fluorofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valeriánico
(5,65 g, 14,93 mmol) en el microondas durante 10 min hasta
230 °C. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía
en columna en gel de sílice con hexano-acetato de etilo. Se
5 obtienen 3,31 g del producto. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ =
1,23 (t, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,60 (d, 1H), 2,78
(d, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,49 (br., 1H), 3,83 (dq, 1H), 4,14
(dq, 1H), 5,09 (br., 1H), 5,23 (dq, 1H), 5,26 (dq, 1H), 5,99
(ddt, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H).
10 Éster etílico del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-3-(2-
hidroxietil)-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-
valeriánico

Se mezcla éster etílico del ácido 4-(3-alil-5-fluoro-2-
hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilvaleriánico
15 (4,9 g, 12,95 mmol) en acetona (214 ml) y agua (32 ml) bajo
enfriamiento con hielo con óxido de N-metilmorfolina hidra-
tado (1,75 g, 12,95 mmol) y 0,4 ml de solución de tetróxido
de osmio (2,5% en peso en ter-butanol). Al cabo de 30 min a
2 °C y 16 h a temperatura ambiente, la preparación se mezcla
20 con otros 0,3 ml de solución de tetróxido de osmio y se agi-
ta durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elabora-
ción, se destila la acetona en el evaporador rotativo, se
extrae el residuo en acetato de etilo (200 ml) y agua (150
ml) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae dos ve-
25 ces con acetato de etilo, los extractos de acetato de etilo

92

combinados se lavan con solución saturada de NaCl, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. La cromatografía en columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo proporciona 5,27 g de éster etílico del ácido 4-(3-(2,3-dihidroxipropil)-5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valeriánico. Éste (5,2 g, 12,6 mmol) se agita bajo nitrógeno con peryodato de sodio (5,39, 25,2 mmol) en THF (75 ml) y agua (12,5 ml) durante 24 h. La preparación se concentra y el residuo acuoso se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan (Na₂SO₄) y se concentran al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo proporciona 4,3 g de éster etílico del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valeriánico. De ellos se disuelven 4,1 g (10,78 mmol) en metanol (150 ml), la solución se mezcla en porciones con borhidruro de sodio (586 mg, 15 mmol) y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Con acetato de etilo se regula un valor pH de 7,5 y se concentra la mezcla de reacción. El residuo se extrae en acetato de etilo (200 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (75 ml), se separan las fases. La fase orgánica se lavan con solución saturada de NaCl, se secan (Na₂SO₄) y se concentran al vacío, produciéndose 4,01 g de producto. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,23 (t, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,59 (d, 1H),

93

2,76-2,92 (m, 2H), 2,91 (d, 1H), 3,85 (dq, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,05 (dq, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H).

Éster etílico del ácido 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilvaleriánico

5 Se disuelve éster etílico del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-3-(2-hidroxietil)-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valeriánico (3,90 g, 10,2 mmol) con trifenilfosfina (3,14 g, 12 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) en acetonitrilo (150 ml), se mezcla con tetracloruro de carbono (2 ml) y se agita durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. El solvente se destila en el evaporador rotativo y el residuo se extrae en acetato de etilo (150 ml) y agua (75 ml). La fase de acetato de etilo se separa, se lava con solución saturada de NaCl, se seca
10 (Na₂SO₄) y se concentra al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo proporciona 3,31 g del producto. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,21 (t, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,43 (d, 1H), 2,74 (d, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,56 (br., 1H), 3,73 (dq, 1H), 4,13 (dq, 1H),
20 4,58 (t, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,77 (dm, 1H).

4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometil-1,2-pentadiol

Una solución de éster etílico del ácido 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2trifluorometil-valeriánico (3,2 g, 8,78 mmol) en éter (150 ml) se mez-
25

94

cla bajo enfriamiento con hielo con hidruro de litio y aluminio (683 mg, 18 mmol) y se agita durante 1 h a 2°C y 6 h a temperatura ambiente. La preparación se enfría hasta 3°C, se añade gota a gota una solución saturada de NaHCO_3 (1,5 ml),
5 se agita durante 30 min a 3°C y 16 h a temperatura ambiente. El precipitado incoloro se filtra por succión y se lava con éter. Los filtrados combinados se concentran y se purifican por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano-acetato de etilo. Se producen 2,65 g de producto en forma de
10 sólido incoloro, cristalino. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,39 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,21 (d, 1H), 2,46 (d, 1H), 2,89 (br., 1H), 3,17 (t, 2H), 3,41 (dm, 1H), 3,49 (d, 1H), 4,57 (t, 2H), 6,80 (d, 2H).

15 *4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanal*

A una solución de 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometil-1,2-pentadiol (2,61 g, 8,1 mmol), dimetilsulfóxido (28,6 ml) y trietilamina (5,6 ml, 40 mmol) en diclorometano (85 ml) se vierte un complejo de piridina-trióxido de azufre (3,82 g, 24 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La preparación se agita durante 3 h a temperatura ambiente, se mezcla con solución saturada de NH_4Cl (50 ml), se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se diluye con éter (250 ml). Las fases se separan y la
20 fase acuosa se extrae con éter. Las fases orgánicas combina-

95

das se lavan con solución saturada de NaCl, se secan (Na₂SO₄) y se concentran al vacío. La cromatografía en columna del residuo en gel de sílice con hexano-acetato de etilo proporciona 2,19 g del producto. ¹H-RMN (300 MHz, 5 CDCl₃); δ = 1,35 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,20 (d, 1H), 3,17 (t, 2H), 3,28 (d, 1H), 3,62 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,81 (dm, 1H), 9,08 (s, 1H).

2-Metil-5-nitroquinolina

A ácido nítrico al 65% (61 ml, 0,88 mol) se vierte gota a gota 2-metilquinolina (108,3 ml, 0,80 mol) a una temperatura interna de 0-10°C (enfriamiento con hielo seco) en un lapso de 45 min. Al cabo de 1 h se filtra el nitrato precipitado por succión y se incorpora en porciones a una temperatura interna de 0-6°C en ácido sulfúrico concentrado (240 15 ml). Después de 30 min, se añade nitrato de potasio (6 g, 60 mmol) y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La preparación se vierte lentamente en hielo / agua y se regula con NaOH al 40% (~ 500 ml) un valor pH de 1,5. El precipitado se filtra por succión, el filtrado se regula hasta alcalinidad con agua amoniacal al 25% (pH 10) y se filtra. El 20 residuo de filtración se disuelve en metanol caliente (500 ml). Al enfriar, se cristaliza el isómero 8-nitro. Las aguas madres se concentran y se purifican por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo, produciéndose 53 g de la 2-metil-5-nitroquinolina. 25

96

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 2,79 (s, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,88 (d, 1H).

5-Amino-2-metilquinolina

Se agita 2-metil-5-nitroquinolina (25 g, 132,85 mmol) y
5 paladio sobre carbón (2,5 g) en 8 ml de ácido acético gla-
ciar durante 5 1/2 h en una atmósfera de hidrógeno a presión
normal. El catalizador se filtra por succión y se lava con
acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentran. La
cromatografía en columna del residuo en gel de sílice con
10 diclorometano-acetona proporciona 10,6 g del producto.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 2,72 (s, 3H), 4,15 (br., 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 8,06 (d, 1H).

**5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-
15 metil-2-trifluorometilpentilidenamino]-2-metilquinolina**

Una mezcla de 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-
2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal (320 mg, 1 mmol)
y 5-amino-2-metilquinolina (190 mg, 1,2 mmol) en ácido acé-
tico (2 ml) se agita durante 16 h a temperatura ambiente, se
20 diluye con 10 ml de tolueno y se calienta durante 4 h en el
separador de agua. La preparación se concentra, eliminando
azeotrópicamente el ácido acético con tolueno. El residuo se
purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con
hexano-acetato de etilo: 274 mg del producto fallen en forma
25 de cristales incoloros.

97

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,34 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,27 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,29 (d, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 6,28 (dm, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina

Se agitan 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilidenamino]-2-metilquinolina (266 mg, 0,58 mmol) e hidrógeno-carbonato de sodio (250 mg) en metanol (15 ml) durante 15 min a temperatura ambiente. Se añade a esto borhidruro de sodio (152 mg, 4 mmol) en 4 porciones durante 24 h. Una vez terminada la reacción (control con CCD), la preparación se mezcla con solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y se concentra. El residuo se extrae en acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentran. La cromatografía en columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo proporciona 200 mg del producto.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,43 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,92-3,19 (m, 3H), 3,34 (dd, 1H), 4,26 (br., 1H), 4,52 (m, 2H), 6,09 (dm, 1H), 6,81 (dm, 1H), 6,87 (dm, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,89 (d, 1H).

98

Los enantiómeros se separan por medio de HPLC quiral usando el tipo de columna Chiralpak AD 20 μ y el eluyente hexano (0,1% de dietiamina) - etanol en isómero (+) e isómero (-). El enantiómero (-) ($[\alpha]_D(\text{THF}) -43,2^\circ$, $c = 1,45$) se eluye antes del enantiómero (+) ($[\alpha]_D(\text{THF}) +42,8^\circ$, $c = 1,53$).

El compuesto configurado como R es el enantiómero (-), en tanto que el compuesto configurado como S es el enantiómero (+).

10 Ejemplo 2

5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisoquinolina

Análogamente al Ejemplo 1, se convierte 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-1-metilisoquinolina en 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilidenamino]-1-metilisoquinolina, que se reduce con borhidruro de sodio en el producto.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); $\delta = 1,43$ (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,90-3,20 (m, 4H), 3,33 (br., 1H), 4,35 (br., 1H), 4,53 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,80 (dm, 1H), 6,88 (dm, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,32 (d, 1H).

La separación de los enantiómeros por medio de HPLC quiral (columna: Chiralpak AD 20 μ , eluyente: hexano-etanol)

99

proporciona primero el enantiómero (+) ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) +29,8^\circ$, $c = 0,54$) y luego el enantiómero (-) ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) -29,4^\circ$, $c = 0,55$).

Ejemplo 3

5 5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinol-1(2H)-ona

Análogamente al Ejemplo 1 se convierte 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-aminoisoquinol-2(1H)-ona en 5-[4-(5-fluoro-
10 2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilidenamino]-isoquinol-1(2H)-ona, que se reduce con borhidruro de sodio en el producto.

^1H -RMN (300 MHz, $[\text{D}]_6$ -DMSO); $\delta = 1,33$ (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,98 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,84-3,10 (m, 4H), 4,49 (t, 1H), 4,80 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,41 (d, 1H),
15 6,80-6,87 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 11,21 (br. d, 1H).

La separación de los enantiómeros por medio de HPLC quiral (columna: Chiralpak AS 20 μ , eluyente: hexano-etanol)
20 proporciona primero el enantiómero (+) ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) +29,9^\circ$, $c = 0,92$) y luego el enantiómero (-) ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) -28,4^\circ$, $c = 0,94$).

Ejemplo 4

5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina
25

100

Análogamente al Ejemplo 1, se convierte 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-2,6-dimetilquinolina en 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilidenamino]-2,6-dimetilquinolina, que se reduce con cianoborhidruro de sodio en el producto.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,34 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,66-2,76 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,83-3,00 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,52 (br., 1H), 4,20 (q, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,38 (q, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,77 (dm, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,94 (d, 1H).

La separación de los enantiómeros por medio de HPLC quiral (columna: Chiralcel OJ 5 μ , eluyente: hexano-etanol) proporciona primero el enantiómero (+) ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) +55,8^\circ$, $c = 0,94$) y luego el enantiómero (-) ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) -52,1^\circ$, $c = 0,99$).

Ejemplo 5

5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-metilquinolina

Análogamente al Ejemplo 1, se convierte el 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-6-cloro-2-metilquinolina en 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilidenamino]-6-cloro-2-metilquinolina, que

101

se reduce con cianoborhidruro de sodio en el producto.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,34 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 2,53 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,89-3,02 (m, 2H), 3,16 (dd, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,30 (q, 1H), 4,42 (q, 1H), 6,51 (dm, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,96 (d, 1H).

La separación de los enantiómeros por medio de HPLC quiral (columna: Chiralcel OJ 20 μ , eluyente: hexano-etanol) proporciona primero el enantiómero (+) ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) +41,7^\circ$, $c = 0,88$) y luego el enantiómero (-) ($[\alpha]_D(\text{MeOH}) -39,8^\circ$, $c = 0,99$).

Ejemplo 6

5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina

15 Análogamente al Ejemplo 1, se convierte 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-aminoisoquinolina en 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilidenamino]isoquinolina, que se reduce con borhidruro
20 de sodio en el producto.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,43 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 4,35 (br.t, 1H), 4,49 (q, 1H), 4,55 (q, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,78 (dm, 1H), 6,88 (dm, 1H), 7,36
25 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).

102

Ejemplo 7

5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolina

Análogamente al Ejemplo 1, se convierte 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-aminoquinolina en 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilidenamino]quinolina, que se reduce con borhidruro de sodio en el producto.

10 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3); δ = 1,43 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 4,32 (br.t, 1H), 4,52 (m, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,80 (dm, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,86 (dd, 1H).

15 Ejemplo 8

5-[4-(2,3-Dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolin-2[1H]-ona

Análogamente al Ejemplo 1, se prepara a partir de 250 mg de 4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 124 mg de 5-aminoquinolin-2[1H]-ona la correspondiente imina. Después de la reacción con cianoborhidruro de sodio se obtiene el compuesto del título.

25 ^1H -RMN (CD_3OD): δ = 1,38 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,74-2,88 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 4H), 3,05-3,17 (m, 1H), 4,50 (t,

103

2H), 5,83 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,62-6,72 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,94 (d, 1H)

Ejemplo 9

6-Fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidro-
5 xi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina

Análogamente al Ejemplo 1, se prepara a partir de 250 mg de 4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 138 mg de 5-amino-6-fluoro-2-metilquinolina la correspondiente imina. Después de
10 la reacción con cianoborhidruro de sodio se obtiene el compuesto del título.

¹H-RMN (CD₃OD): δ = 1,36 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,01 (d, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,742,84 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,94-3,08 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 4,344,53 (m, 2H), 6,62
15 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,34-7,49 (m, 3H), 8,19 (d, 1H)

Ejemplo 10

8-Fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-
hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-
metilquinolina

20 Análogamente al Ejemplo 1, se prepara a partir de 45 mg de 4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 25 mg de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinolina la correspondiente imina. Después de la reacción con cianoborhidruro de sodio, se obtiene el compuesto
25 del título.

109

^1H -RMN (CD_3OD): $\delta = 1,38$ (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,01 (d, 1H), 2,53 (dt, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,84-3,22 (m, 4H), 4,44 (dt, 2H), 5,90 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H).

5 Ejemplo 11

5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinol-1(2H)-ona

Análogamente al Ejemplo 1, se convierte 4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 5-amino-2-metilisoquinol-1(2H)-ona en la correspondiente imina. Después de la reacción con borhidruro de sodio, se obtiene el compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,95-3,30 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 4,00 (br., 1H), 4,50 (q, 1H), 4,55 (q, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,80 (dm, 1H), 6,90 (dm, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,85 (d, 1H).

La separación en los enantiómeros se realizó en una columna quiral (Chiralpak AD-H 5 μ , eluyente hexano/etanol). Los valores de rotación para los enantiómeros son: $[\alpha]_D = +31,5 \pm 0,2$ (c = 1 metanol) y $[\alpha]_D = -32,4 \pm 0,1$ (c = 0,99 metanol)

Ejemplo 12

5-[4-(5-Fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina

105

a) Éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pent-4-enoico

Se suspenden 3,2 g de cloruro de hierro (III) en 1000 ml de diclorometano y se enfria hasta 10 °C. Se añaden 100 g
5 de trifluoretilpiruvato y se agita durante una hora. Se condensan aproximadamente 140 g de isobuteno bajo enfriamiento a aproximadamente -50°C y la mezcla se agita durante cinco horas de -40°C a -50°C, así como durante la noche. Después de la elaboración acuosa usual, se combinan las fases acu-
10 sas y se lavan con diclorometano, se combinan las fases orgánicas, se mezclan con carbón activado, se agitan durante 30 min, se filtran y se concentran. Para la posterior purificación, el producto se extrae en una mezcla de ciclohexano (100 ml) / metanol (120 ml) y las fases se separan. La fase
15 metanólica que contiene el producto se concentra. Rendimiento: 118,0 g = 89% del teórico.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃); δ = 1,35 (t, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,59 (d, 1H), 2,76 (d, 1H), 3,87 (s, 1H), 4,325 (dq, 1H), 4,365 (dq, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,92 (s, 1H).

20 Separación de enantiómeros: 200 mg del éster obtenido en 12a) se disuelven en 2 ml de hexano y se separan en un dispositivo Prochrom de 5 cm (Chiralpack AD) a una contrapresión de 2 bar; eluyente: hexano/0,1% de ácido trifluoroacético. Se obtienen dos fracciones.

25 Enantiómero I (eluido en los métodos de HPLC indicados en

106

primer lugar; Chiralpak AS250-0,46 mm: 7,58 min / Chiralpak AD-H-5 μ : 6,8 min):

$$[\alpha]_D = -6,1^\circ \pm 0,2^\circ \quad (c = 0,944; \text{CHCl}_3)$$

Enantiómero II (eluido en los métodos de HPLC indicados como

5 segundo compuesto; Chiralpak AS250-4,6 μ : 9,17 min / Chiralpak AD-H-5 μ : 8,2 min):

$$[\alpha]_D = +5,9^\circ \pm 0,5^\circ \quad (c = 1,072; \text{CHCl}_3)$$

b) *Éster etílico del ácido 4-(5-fluoro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilvaleriánico*

10 Se disponen 18,32 g de 5-fluoro-2,3-dihidrobencofurano y se enfrían hasta 0 °C. Bajo agitación vigorosa se añaden 11,77 g de cloruro de aluminio (III) en una porción. La temperatura se mantiene y ahora se añaden lentamente gota a gota 10,00 g del compuesto preparado en el Ejemplo 12a). Se
15 deja llegar la preparación a temperatura ambiente y se agita aproximadamente durante 7 h. Se añaden 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua y se agita durante 15 min. Tras agregar 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, se separan las fases y la fase orgánica se agita con solución de hidrógeno-
20 carbonato de sodio. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se concentra. Después de la destilación en tubo esférico a 85°C / 1 mbar y posterior cristalización del producto bruto (parte inferior) en etanol (100 ml)/agua (80 ml) se obtienen 13,19 = 81% del
25 teórico del producto de reacción. Además, se recuperaron

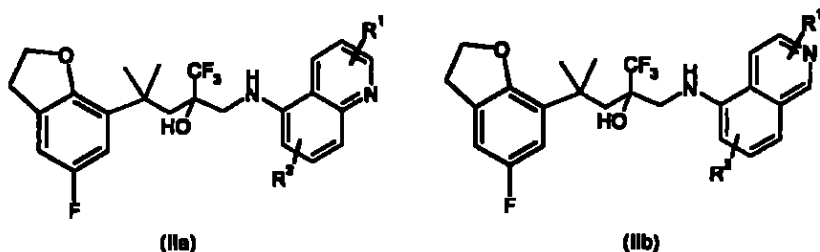
107

8,51 g de 5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano (destilado) en forma de líquido incoloro. Punto de fusión: 72,4 °C.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃); δ = 1,21 (t, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,43 (d, 1H), 2,745 (d, 1H), 3,15 (m, 2H),
5 3,56 (sbr, 1H), 3,73 (dq, 1H), 4,125 (dq, 1H), 4,58 (t, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,77 (dm, 1H). El éster obtenido puede seguir reaccionando como racemato o también como enantiómero puro, como se describe a modo de ejemplo en el documento WO 03/082827, en los compuestos de las fórmulas generales IIa y
10 IIb.

REIVINDICACIONES

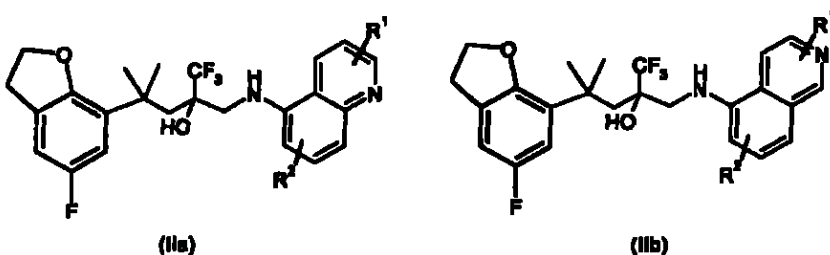
1. Compuestos de las fórmulas generales (IIa) o (IIb)



en donde

- 5 R^1 y R^2 son, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_{1-3} o un grupo hidroxilo,
- así como sus racematos o estereoisómeros separados y sus sa-
- 10 les o profármacos fisiológicamente tolerables.

2. Compuestos de las fórmulas generales (IIa) o (IIb)



en donde

- 15 R^1 y R^2 son, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_{1-3} o un grupo hidroxilo,

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

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-
5 metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-
metil-2-trifluorometil-pentilamino]-1-metilisoquinolina.

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
10 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-
metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinol-1(2H)-ona.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-
metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2,6-dimetilquinolina.

15 7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-
metil-2-trifluorometil-pentilamino]-6-cloro-2-
metilquinolina.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
20 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-
metil-2-trifluorometil-pentilamino]isoquinolina.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-
metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolina.

25 10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

110

5-[4-(2,3-dihidro-5-fluoro-7-benzofuranil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]quinolin-2[1H]-ona.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 6-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina.

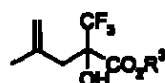
12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 8-fluoro-5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilquinolina.

13. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 5-[4-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentilamino]-2-metilisoquinol-1(2H)-ona.

14. Enantiómeros (+) de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 3-13.

15. Enantiómeros (-) de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 3-13.

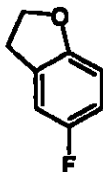
16. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas generales IIa y IIb, caracterizado porque se hace reaccionar isobuteno usando un catalizador ácido de Lewis con trifluoralquilpiruvato en el compuesto de la fórmula general XII



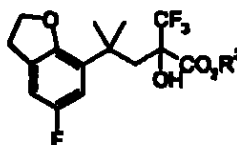
(XII)

en donde R³ significa alquilo C₁-C₅, que, cuando se desee, se

puede someter a una separación de enantiómeros, y posteriormente se hace reaccionar como compuesto quiral o como racemato con 5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano

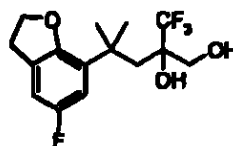


5 en una reacción de alquilación de Friedel-Crafts en compuestos de la fórmula general X



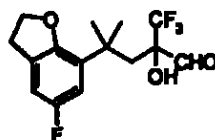
(X)

que, cuando se desee, se puede someter a una separación de enantiómeros; el compuesto de la fórmula general X -como
10 compuesto quiral o como racemato- puede ser reducido ya sea según métodos conocidos por el especialista en el alcohol XI



(XI)

y posteriormente puede ser oxidado también según métodos conocidos por el especialista en el aldehído (III)

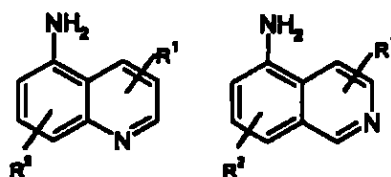


(III)

112

o

el compuesto X puede ser reducido de acuerdo con el método conocido por el especialista directamente en el aldehído III, y luego se hace reaccionar el aldehído obtenido (III) posteriormente en compuestos de las fórmulas generales IIa o IIb, haciéndolo reaccionar en condiciones de aminación reductiva, opcionalmente en dos etapas, con un derivado de 5-aminoquinolina



o con un derivado de 5-aminoisoquinolina, donde los radicales R¹ y R² tienen el significado expresado en la reivindicación 1.

17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la separación de enantiómeros se realiza en cualquier etapa apropiada con ayuda de cromatografía en columna en una fase quiral.

18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque se convierte un intermediario racémico apropiado de la síntesis con ayuda de un excipiente quiral ya sea en las sales diastereoisoméricas o en diastereoisómeros, luego se realiza la separación de diastereoisómeros y se vuelve a separar el reactivo auxiliar quiral.

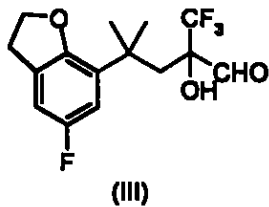
19. Etapas apropiadas para la separación enantiomé-

113

rica de acuerdo con la reivindicación 16 son los compuestos de las fórmulas generales III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI.

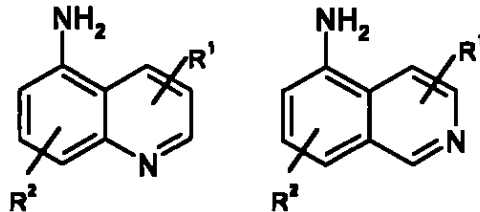
20. Excipientes quirales de acuerdo con la reivindicación 18 son bases quirales, dioles quirales, alcoholes quirales o ácidos quirales.

21. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas generales IIa y IIb, caracterizado porque se hace reaccionar el aldehído (III)



10

en condiciones de aminación reductiva, eventualmente en dos etapas, con un derivado de 5-aminoquinolina

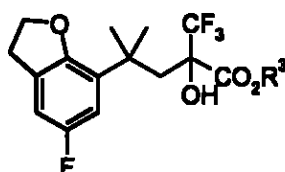


o con un derivado de 5-aminoisoquinolina, en donde R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

22. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas generales IIa y IIb de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque se obtiene el compuesto de la fórmula general III ya sea por reducción del compuesto de la fórmula general X -usado como compuesto quiral o como

20

racemato

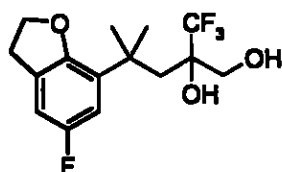


(X)

en donde R^3 significa alquilo C_1-C_3 ,

de acuerdo con métodos conocidos por el especialista en el

5 alcohol XI

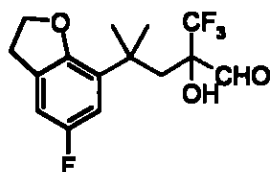


(XI)

y posterior oxidación de acuerdo con métodos también conocidos por el especialista en el aldehído (III)

o

10 por reducción del compuesto X -usado como compuesto quiral o como racemato- de acuerdo con el método conocido por el especialista directamente en el aldehído III

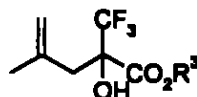


(III)

23. Procedimiento para preparar compuestos de las
15 fórmulas generales IIa y IIb de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque se obtiene el compuesto de la fórmula general X haciendo reaccionar un compuesto de la

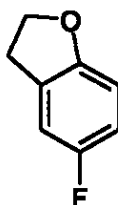
115

fórmula general XII

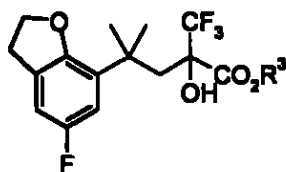


(XII)

en donde R^3 significa alquilo C_1-C_5 , que si se desea se puede someter a una separación de enantiómeros, luego como compuesto quiral o como racemato con 5-fluoro-2,3-



en una reacción de alquilación de Friedel-Crafts en compuestos de la fórmula general X

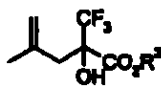


(X)

que, si se desea, se puede someter a una separación de enantiómeros.

24. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas generales IIa y IIb de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque se obtiene el compuesto de la fórmula general XII haciendo reaccionar isobuteno usando un catalizador ácido de Lewis con trifluoralquilpiruvato en el compuesto de la fórmula general XII

116



(XII)

en donde R³ significa alquilo C₁-C₃, que, cuando se desee, se puede someter a una separación de enantiómeros.

25. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 y 24, **caracterizado porque** el catalizador ácido de Lewis es quiral.

26. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 14-17, **caracterizado porque** los materiales de partida se aplican de forma quiral.

27. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 22-24, **caracterizado porque** cada uno de los intermedios obtenidos se somete a una separación de enantiómeros o, después de la reacción con excipientes quirales, a una separación de diastereoisómeros.

28. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de medicamentos.

29. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

30. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de medicamentos que se administran en forma local.

31. Preparados farmacéuticos que contienen al menos

117

un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sus mezclas, así como soportes farmacéuticamente tolerables.

32. Método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, caracterizado porque se administran compuestos
5 de las fórmulas generales IIa o IIb o su mezcla en forma local.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

118

PCT Notificación de registro de una modificación (regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas , sección 422)		A: JUNGBLUT, Bernhard Albrecht, Lika & Jungblut Geffertstrasse 58 14195 Berlin Alemania										
Fecha de envío (día/mes/año): 05 de abril de 2007 (05.04.2007)												
Referencia del solicitante o del agente: 53251 AWO		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE										
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2005/012531		Fecha de presentación Internacional (día/mes/año): 11 de noviembre de 2005 (11.11.2005)										
1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a: ☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común <table><tr><td rowspan="4"> Nombre y dirección: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Möllerstrasse 178 13353 Berlin Alemania </td><td> País de Nacionalidad DE </td><td> País de Residencia DE </td></tr><tr><td colspan="2"> Teléfono N°: +49 30 - 4681 2876 </td></tr><tr><td colspan="2"> Facsimil N°: +49 30 - 4681 2058 </td></tr><tr><td colspan="2"> Telex N°: </td></tr></table>				Nombre y dirección: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Möllerstrasse 178 13353 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE	Teléfono N°: +49 30 - 4681 2876		Facsimil N°: +49 30 - 4681 2058		Telex N°:	
Nombre y dirección: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Möllerstrasse 178 13353 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE										
	Teléfono N°: +49 30 - 4681 2876											
	Facsimil N°: +49 30 - 4681 2058											
	Telex N°:											
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a: ☐ la persona ☒ el nombre ☐ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia <table><tr><td rowspan="4"> Nombre y dirección: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Möllerstrasse 178 13353 Berlin Alemania </td><td> País de Nacionalidad DE </td><td> País de Residencia DE </td></tr><tr><td colspan="2"> Teléfono N°: +49 30 - 4681 2876 </td></tr><tr><td colspan="2"> Facsimil N°: +49 30 - 4681 2058 </td></tr><tr><td colspan="2"> Telex N°: </td></tr></table>				Nombre y dirección: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Möllerstrasse 178 13353 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE	Teléfono N°: +49 30 - 4681 2876		Facsimil N°: +49 30 - 4681 2058		Telex N°:	
Nombre y dirección: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Möllerstrasse 178 13353 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE										
	Teléfono N°: +49 30 - 4681 2876											
	Facsimil N°: +49 30 - 4681 2058											
	Telex N°:											
3. Otras observaciones, si son necesarias:												
5. Se envía una copia de esta notificación a: <table><tr><td>☒ la Oficina receptora</td><td>☒ las Oficinas designadas concernientes</td></tr><tr><td>☐ el Organismo de Búsqueda Internacional</td><td>☐ las Oficinas seleccionadas concernientes</td></tr><tr><td>☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional</td><td>☐ otros:</td></tr></table>				☒ la Oficina receptora	☒ las Oficinas designadas concernientes	☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes	☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional	☐ otros:			
☒ la Oficina receptora	☒ las Oficinas designadas concernientes											
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas concernientes											
☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional	☐ otros:											
La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza Facsimil N°: (41-22) 336.82.70		Funcionario autorizado: Sustan Sophie Facsimil N°: +41 22 336 89 75 Teléfono N°: +41 22 336 70.89										

From the INTERNATIONAL BUREAU

119

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

To:

JUNGBLUT, Bernhard
Jungblut & Seuss
Max-Dohm-Strasse 10
10589 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

05 April 2007 (05.04.2007)

Applicant's or agent's file reference

53251 AWO

International application No.

PCT/EP2005/012531

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

11 November 2005 (11.11.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Müllerstrasse 178

13353 Berlin

Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+4930-48812878

Facsimile No.

+4930-48812058

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

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Müllerstrasse 178

13353 Berlin

Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+4930-48812878

Facsimile No.

+4930-48812058

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

Suaton Sophie

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Telephone No. +41 22 338 70 89

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

120

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de
una modificación

(regla PCT 82bis.1 e
Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:
JUNGBLUT, Bernhard Albrecht, Loke & Jungblut Gelfertstrasse 58 14195 Berlin Alemania

Fecha de envío (día/mes/año): 19 de julio de 2006 (19.07.2006)	
Referencia del solicitante o del agente: 53251 AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2005/012531	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 11 de noviembre de 2005 (11.11.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente
☐ el representante común		
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	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	☐ el domicilio
☐ la nacionalidad	☐ la residencia	
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
DINTER, Christian Steefer Strasse 71 13359 Berlin Alemania	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias: La persona identificada en el campo 2 ha sido agregada al registro como solicitante sólo para US e inventor para todos los estados designados.		
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 de Examen Preliminar Internacional	☐ otros:	

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Rosana REYES (Fax 338 89 75)
Facsimil N°: (41-22) 338.89.75	Teléfono N°: (41-22) 338 8471

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:

JUNGBLUT, Bernhard
Albrecht, Lüke & Jungblut
Gelfertstrasse 56
14195 Berlin
GermanyDate of mailing (day/month/year)
19 July 2006 (19.07.2006)Applicant's or agent's file reference
53251 AWO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2005/012531International filing date (day/month/year)
11 November 2005 (11.11.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

EINGEGANGEN
Albrecht, Lüke & Jungblut
28. JUL. 2006

Term.

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

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

DINTER, Christian
Steeger Strasse 71
13359 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added to the record as applicant for US only and
inventor for all designated States.

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) 338.89.75

Authorized officer

Rosana REYES (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8471

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2005/012531
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SÓLICITUD C07D405/12 C07D307/79 C07D307/83 C07C89/58 A61K31/47 A61P29/00		
Según la clasificación Internacional de patentes (IPK) o la clasificación Internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) C07D A61K A61P		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda Internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data,		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
P, A	WO 2006/090343 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.; SOG, JINHUA, J; TAN, ZHULI) 29 de septiembre de 2005 (2005.09.29) Resumen Reivindicaciones	1, 18, 21 28, 31, 32
P, X	Esquema página 18 Ejemplos	19
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación Internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación Internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación Internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "Z" publicación que es miembro de la misma familia	
Fecha de finalización de la búsqueda Internacional 26 de enero de 2006		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 06.02.2006
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3018		Funcionario Apoderado Stix-Malaun, E

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/012531

123

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, Indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
A	WO 2004/075884 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.; CYWIN, CHARLES, LAWRENCE; M) 10 de septiembre de 2004 (2004.09.10) resumen ejemplos reivindicaciones	1, 18, 21 28, 31, 32
X	página 51; ejemplo 2; compuesto 2; página 52; ejemplo 3;	19
Y	WO 030/082827 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 9 de octubre de 2003 (2003.10.09) mencionado en la solicitud resumen ejemplos con unidades 5-quinolínico reivindicaciones	1-19 21-32
Y	WO 2004/063183 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 29 de julio de 2004 (2004.07.29) resumen ejemplos con radicales benzofurano F-sustituidos reivindicaciones	1-19 21-32

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/012531

124

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

- ☒ Reivindicaciones N°: 1-19 (parcialmente), 20, 21-32 (parcialmente) porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:

A pesar de que la reivindicación 32 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se llevó a cabo y estuvo basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.
- ☒ Reivindicaciones N°: 20 porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permita llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:

ver Hoja adjunta PCT/ISA/210
- ☐ Reivindicaciones N°: porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza con la segunda y la tercera frase de la regla 8.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

- ☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
- ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°:
- ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones N°:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

Continuación del campo II.1

A pesar de que la reivindicación 32 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se llevó a cabo y estuvo basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.

Continuación del campo II.2

Reivindicación N° 20

Las presentes reivindicaciones 1-19, 21-32 se refieren (parcialmente) a compuestos/procedimientos caracterizados por una propiedad o actividad específica deseada, a saber; "profármacos". No obstante, la descripción no brinda ningún apoyo ni ninguna revelación en el sentido de los artículos PCT 6 y 7 para estos compuestos que poseen la propiedad o actividad mencionada arriba, y el experto no tiene acceso a un conocimiento general de tal tipo. De esta manera se hace tan preponderante la lesión de los requisitos, que se lo tuvo en cuenta en la determinación del ámbito de búsqueda (instrucciones PCT 9.19 y 9.20). Por ello, la búsqueda de las reivindicaciones 1-19, 21-32 se limitó a las definiciones de las fórmulas (IIa,b) – (XI).

La reivindicación 20 se refiere a una cantidad extremadamente grande de posibles compuestos que evidentemente no son novedosos (por ejemplo, aminoácidos esenciales), como consecuencia de una carencia de definición específica. Por ello también sería necesario un esfuerzo experimental irracional, que representa un esfuerzo no razonable para aquel que quiera determinar el alcance de la reivindicación, y que lesiona los requisitos del artículo PCT 6 desde el punto de vista de la claridad.

La lesión de los requisitos pertinentes es tan preponderante que fue tomada en cuenta en la determinación del ámbito de la búsqueda. (Instrucciones PCT 9.19 y 9.20).

Por ello, la mencionada reivindicación no fue investigada.

Se hace saber al solicitante que las reivindicaciones de patente sobre invenciones para las cuales no se confeccionó un informe de búsqueda no pueden normalmente ser objeto de un Examen Preliminar Internacional (regla PCT 66.1(e)). En su carácter de Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional, la EPO no llevará a cabo normalmente un examen para objetos acerca de los cuales no existe una búsqueda. Esto también es válido para el caso en que las reivindicaciones de la patente hubieran sido modificadas luego de la recepción del Examen Preliminar Internacional (artículo PCT 19), o para el caso en que el solicitante presente nuevas reivindicaciones de la patente en el curso del procedimiento acorde con el capítulo PCT II. No obstante, luego del ingreso en la fase regional ante el EPO, en el curso del examen se puede llevar a cabo otra búsqueda (Ver Instrucciones EPO C-VI, 8.5) si se subsanan las carencias que condujeron a la resolución acorde con el artículo PCT 17 (2).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012531

127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D405/12 C07D307/79 C07D307/83 C07C69/68 A61K31/47
A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005/090343 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC; SONG, JINHUA, J; TAN, ZHULI) 29 September 2005 (2005-09-29) abstract claims	1,16,21, 28,31,32
P,X	Schema page 18 examples	19
A	WO 2004/075864 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC; CYWIN, CHARLES, LAWRENCE; M) 10 September 2004 (2004-09-10) abstract examples claims	1,16,21, 28,31,32
X	page 51; example 2; compound 2 page 52; example 3 —/—	19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2006

Date of mailing of the international search report

06/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 81 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP 2005/012531

128

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/082827 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application abstract Beispiele mit 5-Chinolinyl Einheiten claims	1-19, 21-32
Y	WO 2004/063163 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 29 July 2004 (2004-07-29) abstract Beispiele mit F substituierten benzofuran-Resten claims	1-19, 21-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/012531

129

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: Claims 1-19 (in part), 20 and 21-32 (in part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 32 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. ☒ Claims Nos.: 20
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II.1

Claims 1-19 (in part), 20 and 21-32 (in part)

Although claim 32 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

Continuation of Box II.2

Claim 20

Claims 1 to 19 and 21 to 32 relate (in part) to compounds and methods characterised by a particular desired property or effect, namely prodrugs, yet the description provides no support or disclosure (PCT Articles 5 and 6) for compounds having such a property or effect, and there is no knowledge of such compounds generally available to the person skilled in the art. The violation of the relevant requirements is so serious that it was taken into account when determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.20). The search in respect of claims 1 to 19 and 21 to 32 was therefore limited to the definitions provided by formulas (IIa) and (IIb) to (XI).

Claim 20 relates to an extremely large number of possible compounds which are clearly not novel (for example, essential amino acids) on account of the lack of specific definitions. This would necessitate an amount of experimentation that is both unquantifiable and unreasonable, which cannot be expected of a person seeking to determine the scope of the claim. The claim therefore violates the requirements of PCT Article 6 regarding clarity. The violation of the relevant requirements is so serious that it was taken into account when determining the scope of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.24).

This claim was therefore not searched.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies in cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 2005/012531

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005090343	A	29-09-2005	NONE	
WO 2004075864	A	10-09-2004	NONE	
WO 03082827	A	09-10-2003	AU 2003215678 A1	13-10-2003
			BR 0308967 A	15-02-2005
			CA 2481012 A1	09-10-2003
			CN 1659144 A	24-08-2005
			DE 10215316 C1	18-12-2003
			EP 1492771 A1	05-01-2005
			HR 20041005 A2	30-04-2005
			JP 2005529861 T	06-10-2005
WO 2004063163	A	29-07-2004	AU 2003297471 A1	10-08-2004
			BR 0317928 A	29-11-2005
			CA 2512257 A1	29-07-2004
			EP 1583745 A1	12-10-2005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

C07D405/12 C07D307/79 C07D307/83 C07C69/68 A61K31/47
A61P29/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

C07D A61K A61P

Researchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 2005/090343 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC; SONG, JINHUA, J; TAN, ZHULI) 29. September 2005 (2005-09-29) Zusammenfassung	1,16,21, 28,31,32
P,X	Ansprüche Schema Seite 18 Beispiele	19
	— — — — — -/-	



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 in 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

26. Januar 2006

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

06/02/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patanten 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Stix-Malaun, E

C. (Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/075864 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC; CYWIN, CHARLES, LAWRENCE; M) 10. September 2004 (2004-09-10) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche	1, 16, 21, 28, 31, 32
X	Seite 51; Beispiel 2; Verbindung 2 Seite 52; Beispiel 3	19
Y	WO 03/082827 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 9. Oktober 2003 (2003-10-09) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Beispiele mit 5-Chinoliny1 Einheiten Ansprüche	1-19, 21-32
Y	WO 2004/063163 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 29. Juli 2004 (2004-07-29) Zusammenfassung Beispiele mit F substituierten benzofuran-Resten Ansprüche	1-19, 21-32

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

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

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-19(part), 20, 21-32(part)
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, auf deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 32 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 20
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 8.4 a) abgefasst sind.

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

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

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

Bemerkungen hinsichtlich
eines Widerspruchs

- ☐ Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchengebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- ☐ Die zusätzlichen Recherchengebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- ☐ Die Zahlung der zusätzlichen Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.1

Obwohl Anspruch 32 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 20

Die vorliegenden Ansprüche 1-19, 21-32 (teils)beziehen sich auf Verbindungen/Verfahren, charakterisiert durch eine bestimmte gewünschte Eigenschaft oder Wirkung, nämlich "prodrugs". Die Beschreibung gibt jedoch keine Unterstützung und Offenbarung im Sinne von Artikel 6 und 5 PCT für solche Verbindungen, die die obengenannte Eigenschaft oder Wirkung hat, und dem Fachmann ist kein allgemeines Fachwissen solcher Art zugänglich. Die Verletzung der einschlägigen Erfordernisse ist so schwerwiegend, dass sie bei der Bestimmung des Recherchenumfangs berücksichtigt wurde (PCT Richtlinien 9.19 und 9.20). Die Recherche der Ansprüche 1-19, 21-32 wurde deshalb auf die Definitionen der Formeln (IIa,b)-(XI) beschränkt.

Anspruch 20 bezieht sich auf eine extrem großen Anzahl von möglichen Verbindungen, die offensichtlich nicht neu (zB essentielle Aminosäuren) aufgrund mangelnder spezifischer Definition sind. Daher wäre ein gleichermaßen unquantifizierbarer als auch unvernünftiger experimenteller Aufwand notwendig, welcher für denjenigen, der den Schutzbereich des Anspruchs ermitteln will, einen unzumutbaren Aufwand darstellt, der die Erfordernisse des Artikels 6 PCT hinsichtlich der Klarheit verletzt.

Die Verletzung der einschlägigen Erfordernisse ist so schwerwiegend, dass sie bei der Bestimmung des Recherchenumfangs berücksichtigt wurde (PCT Richtlinien 9.19 und 9.24).

Der besagte Anspruch wurde daher nicht recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 2005/012531

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2005090343	A	29-09-2005	KEINE		
WO 2004075864	A	10-09-2004	KEINE		
WO 03082827	A	09-10-2003	AU	2003215678 A1	13-10-2003
			BR	0308967 A	15-02-2005
			CA	2481012 A1	09-10-2003
			CN	1659144 A	24-08-2005
			DE	10215316 C1	18-12-2003
			EP	1492771 A1	05-01-2005
			HR	20041005 A2	30-04-2005
			JP	2005529861 T	06-10-2005
WO 2004063163	A	29-07-2004	AU	2003297471 A1	10-08-2004
			BR	0317928 A	29-11-2005
			CA	2512257 A1	29-07-2004
			EP	1583745 A1	12-10-2005

138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-046807- -00000-0000

Fecha: 2007-05-10 17:16:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYI Evo: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

139.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

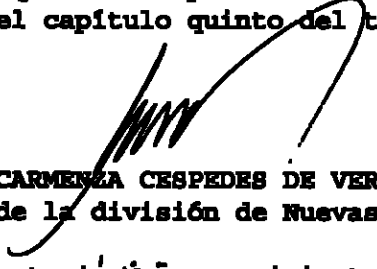
REFERENCIA	Radicación No.	7 46807
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/012531
	Fecha inicio fase nacional	12/06/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7333

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 15 JUN 2007
adpall