Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda.

OK
R.6F

CSA716341

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-2483

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTA

TITULO: BENCILAMINAS, UN PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT y ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín Alemania y S-151 85 Södertalje Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 14 de Enero de 2009

P2008/000220

OlarteRaisbeck

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-002483- -00000-0000
Fecha: 2009-01-14 16:05:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 401

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2008/000220**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT y ASTRAZENECA AB**
Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania y S-151 85 Södertalje Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Suecia
Lugar de Constitución: Alemania y Suecia
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

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

REPRESENTANTE O APODERADO

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

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

INVENTOR (ES) (72)

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

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/006472 Fecha Julio 16, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/006627 Fecha Enero 17, 2008

(6) **Título (54)** **BENCILAMINAS, UN PROCESO PARA SU PRODUCCION Y SU USO COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS**

Clasificación Internacional (51) C07C 215/16, C07D 215/38, A61K 31/136, C07D 401/12, C07D 405/14, C07D 405/12, C07C 217/78

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Julio 14, 2006	06 014 665.1

(9) **Comprobante de pago No.** 09-1,911 Y 09-1,933 **Fecha** Enero 9, 2009

(10) **ANEXOS**

X	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
X	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
X	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia : Simple Ver Exp. 07-076578 y 07-074694
	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
	Declaraciones.
X	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
X	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)
	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.
X	Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/004805

1. **Markus BERGER,**
   Malplaquetstr. 35, 13347 Berlín
   Alemania
   Nacionalidad: Alemana

2. **Jan DAHMEN,**
   Lärkvägen 5, S-232 52 Akarp
   Suecia
   Nacionalidad: Sueca

3. **Hartmut REHWINKEL,**
   Blücherstr. 13 10961 Berlin
   Alemania
   Nacionalidad: Alemana

4. **Stefan JAROCH,**
   Niebuhrstr. 66, 10629 Berlin
   Alemania
   Nacionalidad: Alemana

5. **Heike SCHAECKE,**
   Gartenstr. 105, 10115 Berlin
   Alemania
   Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-002483- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:05:43 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 -PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 401

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 1,931
FECHA : ENERO 9 DE 2009

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE KAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14449455	09/01/2009	3,615,000.00

***** 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	540,000.00
			TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 1,933
FECHA : ENERO 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-002483- -00000-0000
Fecha: 2009-01-14 16:05:43 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 401

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14449455	09/01/2009	3,615,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
12	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	300,000.00
		TOTAL : $	300,000.00

SON: TRESCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **NUEVE** de **MARZO** del año **DOS MIL SIETE**, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1738 **COMPARECE: Dagmar MESSERER**, argentina, nacida el 28 de mayo de 1968 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10° de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA: PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, con domicilio en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo corriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO**: Manifiesta bajo juramento que el referido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CECBA - LEY404 GCBA LEGALIZACION 07031211734G 12/03/2007 13:51:46 $20.00

CECBA - LEY404 GCBA LEGALIZACION 07031205471J 12/03/2007 13:51:54 $39.00

N 007422051

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

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

AGUILA ARGENTINA

MARIA SILVIA LASARTE

N 007422052

LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir

N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín (Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA – (Sobre papel con membrete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG – Patentes y licencias – (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut – pp (Firmado y Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas Nº R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según el artículo 3, párrafo 1, Nº 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

ESCRIBANA MARIA SILVINA LASARTE

N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negativa.- Las firmas trazadas ante mi 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 comercial 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 Berlín, 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.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certificado en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Regional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf – Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes 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 – MATRICULA DE TRADUCTORES 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 DE TRADUCTORES PÚBLICOS Nº 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compare-**

N 007422054

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

ESCRIBANA
MARIA SILVINA
LASARTE

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

N 007422054

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

LEGALIZACION

L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 070312117346/0 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

COLEGIO DE ESCRIBANOS · LEGALIZACION · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

CIRCULO DE SANTIAGO DE RIVADAVIA

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

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

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLA

10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

NOTARIA VENTESIMA PRIMERA
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
HACE CONSTAR:
Que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) auténtica(s) por ser la(s) misma(s) que reposa(n) en el registro de firmas de la Notaría.
10 SEP 2007

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

No. 11426

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

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

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

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

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

Certificación Notarial

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

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

Ex oficio:

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

Apostilla adjunta:

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certificación:

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

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

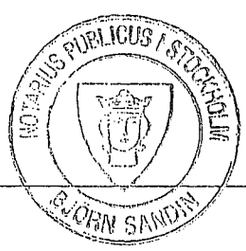
5. at Stockholm 6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp: 10. Signature:



OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

Poder

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarchamnen 9 S-151 85 Sodertalje, Sweden

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

Signature/Firma: Anders Rurén
Authorized Signatory

Date/Fecha: 24 OCTOBER 2007

City,Country/Ciudad,País: SODERTALJE

World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A – 37, Piso 10, Bogotá D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

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

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

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

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés.

BOLAGSVERKET

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

Certificado de Existencia

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

AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

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

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

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

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

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

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

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

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

Certificación Notarial

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

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

Ex oficio:

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

Apostilla adjunta:

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certificación:

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

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

   This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

   Notary Public in Stockholm

   Certified

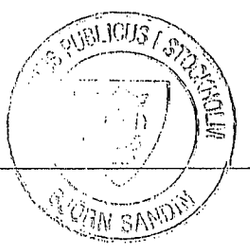
5. at Stockholm 6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

   Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp: 10. Signature:



Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besöksadr: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se

Certificate of Good Standing

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

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

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

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

Anna-Karin Östin

BOLAGSVERKET · SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

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

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

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

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

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

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

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM

ANNE-MARIE BONDE

...1142b
The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that
Ms. Anna-Karin [illegible]

Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in his/her official capacity

For Stockholm this 24th day of August
[illegible] PAID [illegible]

SIGNATURE OF Agneta Forsblad
AND STAMP OF: Ex. MFA
SIGNATURE: Agneta Forsblad
DATE: 24-08-07

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 January 2008 (17.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/006627 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 215/16 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01) *C07C 217/78* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/006472

(22) International Filing Date: 16 July 2007 (16.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06014665.1 14 July 2006 (14.07.2006) EP
60/830,671 14 July 2006 (14.07.2006) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [—/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE). **ASTRAZENECA AB** [—/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BERGER, Markus** [DE/DE]; Malplaquetstr. 35, 13347 Berlin (DE). **DAHMEN, Jan** [SE/SE]; Lärkvägen 5, S-232 52 Akarp (SE). **REHWINKEL, Hartmut**; Blücherstr. 13, 10961 Berlin (DE). **JAROCH, Stefan**; Niebuhrstr. 66, 10629 Berlin (DE). **SCHAECKE, Heike** [DE/DE]; Gartenstr. 105, 10115 Berlin (DE).

(74) Agents: **SEUSS, Thomas** et al.; Jungblut & Seuss, Max-Dohrn-Str. 10, 10589 Berlin (DE).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

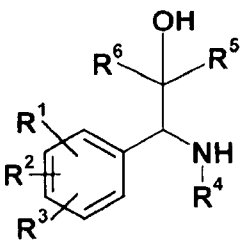
Declaration under Rule 4.17:
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BENZYL AMINES, A PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

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



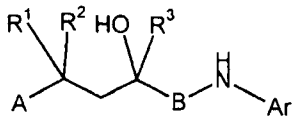
(I)

WO 2008/006627 A1

Benzyl Amines, A Process for Their Production and Their Use as Anti-inflammatory Agents

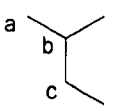
The present invention relates to compounds of formula I, a process for their production and their use as anti-inflammatory agents. This patent applications claims the priority according to the Paris Convention of European Patent application No. EP 06014665.1 filed July 14, 2006 as well as of the US provisional application 60/830,671 filed July 14, 2006.

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



are known, in which the Ar radical comprises phthalides, thiophthalides, benzoxazinones or phthalazinones. In the experiment, these compounds show dissociations of action between anti-inflammatory and undesirable metabolic actions and are superior to the previously described nonsteroidal glucocorticoids or exhibit at least just as good an action.

Compounds structurally similar to those described in this patent application are disclosed in WO 2005/035518. Due to the manufacturing processs these compound always do contain a group



in which the bond between a and b or between b anc c may be unsaturated (in other words they contain a $-CH_2-CH(CH_3)_2$, a $-CH=C(CH_3)_2$ or a $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$

group). Compounds of such a composition are specifically disclaimed in the present application.

Further references that might be relevant for the present application are cited below:

G. Bartoli, et al., "Asymmetric aminolysis of aromatic epoxides: a facile catalytic enantioselective synthesis of anti-beta-aminoalcohols" Organic Letters, vol. 6, No. 13, 2004, pages2173-2176 ;

WO 00/10977 A1 (Scripps Research Inst.)

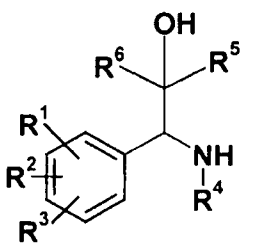
US 2005/131226 A1 (Rehwinkel et al.)

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

It was therefore the object of this invention to make compounds available whose selectivity towards the glucocorticoid receptor (GR) is improved compared to the other steroid receptors.

This object has been achieved by the compounds according to the claims.

This invention therefore relates to stereoisomers of general formula I



(I)

in which

R^1 and R^2 independently of one another, mean a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, an optionally substituted (C_1-C_{10})-alkyl group, an optionally substituted (C_1-C_{10})-alkoxy group, a (C_1-C_{10})-alkylthio group, a (C_1-C_5)-perfluoroalkyl group, a cyano group, a nitro group, or R^1 and R^2 together mean a group that is selected from the groups -O-$(CH_2)_p$-O-, –O-$(CH_2)_p$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{p+2}$-, -NH-$(CH_2)_{p+1}$,

-N(C_1-C_3-alkyl)-$(CH_2)_{p+1}$, and -NH-N=CH-,
in which p = 1 or 2, and the terminal oxygen atoms and/or carbon atoms and/or nitrogen atoms are linked to directly adjacent ring-carbon atoms,
or NR^7R^8,
in which R^7 and R^8, independently of one another, means hydrogen, C_1-C_5-alkyl or (CO)-(C_1-C_5)-alkyl,

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

R^4 means a monocyclic, or bicyclic, aromatic, partially aromatic, or non-aromatic ring system, which optionally contains 1-4 nitrogen atoms, 1-2 oxygen atoms and/or 1-2 sulfur atoms and optionally is substituted in one or more places by a radical that is selected from the group carbonyl, halogen, hydroxy, or (C_1-C_5)-alkyl, which optionally can be substituted by 1-3 hydroxy groups, 1-3 (C_1-C_5)alkoxy groups, 1-3 $COOR^6$ groups, 1-3 COOH groups, 1-3 (C_1-C_5)alkoxy, 1-3 (C_1-C_5)-alkylthio, 1-3 (C_1-C_5)-perfluoroalkyl, 1-3 cyano and/or 1-3 nitro, or

two substituents together form a group that is selected from the groups

–O-$(CH_2)_p$-O-, -O-$(CH_2)_p$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{p+2}$-, -NH-$(CH_2)_{p+1}$-, -N(C_1-C_3-alkyl)-$(CH_2)_{p+1}$-, and -NH-N=CH-,

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

NR^7R^8, in which R^7 and R^8, independently of one another, can be

hydrogen, C_1-C_5-alkyl or (CO)-C_1-C_5-alkyl

$(CO)NR^{11}R^{12}$, in which R^{11} and R^{12}, independently of one another, mean hydrogen or a C_1-C_5-alkyl group,
or a (C_1-C_5-alkylene)-O-(CO)-(C_1-C_5)alkyl group,

R^5 means a partially or completely fluorinated C_1-C_3-alkyl group,

R^6 means a group selected from

-(C_1-C_{10})-alkyl, which may be optionally partially or completely halogenated

-(C_2-C_{10})-alkenyl,

-(C_2-C_{10})-alkynyl,

-(C_1-C_8)alkyl(C_3-C_7)cycloalkyl,

-(C_2-C_8)alkenyl(C_3-C_7)cycloalkyl,

-(C_1-C_8)alkylheterocyclyl,

-(C_2-C_8)-alkenylheterocyclyl,

-R^9,

-(C_1-C_8)alkyl-R^9,

-(C_2-C_8)alkenyl-R^9,

-(C_2-C_8)alkynyl-R^9,

–CH_2-S-(C_1-C_{10})-alkyl,

–CH_2-S-R^9,

–CH_2-SO_2-R^9,

–$(CH_2)_n$-R^9,

–CH_2-SO_2-(C_1-C_{10})-alkyl,

–$(CH_2)_n$-CN

–$(CH_2)_n$-Hal, in which Hal means F, Cl, or I

–CH_2-O-(C_1-C_{10})-alkyl,

–$(CH_2)_n$-NR^7R^8 in which R^7, R^8 have the meaning indicated above

–CH_2-O-R^9,

with the exception of -CH_2-$CH(CH_3)_2$, –CH=$C(CH_3)_2$ or -CH_2-$C(CH_3)$=CH_2

in which

R^9 means an aryl which may optionally be substituted with 1-3 alkyl, hydroxy, halogen, cyano or C_1-C_5-alkoxygroups or a heteroarylgroup in which the heteroarylgroup may contain 1-3

heteroatoms which may optionally be substituted with 1-3 alkyl, hydroxy, halogen, cyano or C_1-C_5-alkoxygroups,

n means an integer selected from 1, 2, 3, 4, 5.

Compounds of general formula I, in which at least one of R^1, R^2 or R^3 are different from hydrogen are a preferred embodiment of the invention. Furthermore, compounds of general formula I, in which R^4 is different from phenyl or naphthyl in unsubstituted form are another preferred embodiment of the invention.

A particular aspect of the invention are compounds of general formula I in which R1 and R2 are bound to adjacent ring carbon atoms and have together the meaning of
$-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{p+1}-$, or $-NH-N=CH-$ (in which p = 1 or 2) and thus form a condensed ring system.

The term "partially aromatic ring system", refers to bicyclic systems that contain an aromatic ring and a non-aromatic ring, such as, e.g., benzoxazinones or dihydroindolone.

Compounds of general formula I, in which R^4 means an optionally substituted phthalidyl, indolyl, isoindolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, dihydroisoquinolinyl, dihydroquinolinyl, thiophthalidyl, benzoxazinonyl, phthalazinonyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinolonyl, isoquinolonyl, indazolyl, benzothiazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, 1,7- or 1,8-naphthyridinyl, indolonyl, isoindolonyl, dihydroindolonyl, dihydroisoindolonyl, benzimidazole, coumarinyl, isocoumarinyl, pyrazolopyrimidinyl or indolyl group that is linked via any position. They are another object of the invention if these heterocyclic systems are substituted. They are another object of the invention if if they are substituted with 1 to 3 of the same or different radicals from the group C_1-C_3-alkyl, hydroxy, carbonyl or halogen, especially if they are substituted with methyl, chlorine or fluorine.

Another object of the invention are compounds of general formula I wherein R^4 means phenyl, naphthyl, quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be optionally substituted independently with 1-3 radicals selected from the group

carbonyl, C_1-C_3-alkyl, chlorine or fluorine.
Preferably there is only one carbonyl group in R^4.

Another object of the invention are compounds of general formula I wherein R^4 means, quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be optionally substituted independently with 1-3 radicals selected from the group carbonyl, C_1-C_3-alkyl, chlorine or fluorine.

Another object of the invention are compounds of general formula I wherein R^4 means phenyl, naphthyl, quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be optionally substituted independently one or two times by carbonyl, methyl or fluorine.

Another object of the invention are compounds of general formula I wherein R^4 means quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be substituted independently one or two times by carbonyl, methyl or.

Another object of the invention are compounds of general formula I wherein R^4 means phenyl, naphthyl, 2-methylquinolin-5-yl, quinolin-5-yl, 2-methyl-phthalazin-1-on-yl, 2-methyl-2H-phthalazin-1-on-yl, 7-Fluor-2-methyl-quinazoline.

Yet another object of the invention are compounds of general formula I wherein R^4 means 2-methylquinolin-5-yl, quinolin-5-yl, 2-methyl-phthalazin-1-on-yl, 2-methyl-2H-phthalazin-1-on-yl, 7-Fluor-2-methyl-quinazoline.

One group of compounds of general formula I is that in which R^4 is a heterocycle containing one or more nitrogen atoms , such as pyridine, pyrimidine, indolizine, indol or isoindol, pyrazole, imidazole, triazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, or quinazoline. Another group of compounds of general formula I is that in which R^4 is an oxygen containing heterocycle, such as coumaron (benzofurane) or chromane. A further group of compounds of general formula I is that in which R^4 is a heterocycle, containing two or more different heteroatoms, such as thiazole, isothiazole, oxazole or benzothiazole.

Compounds of formula I that for R^4 carry a coumarinyl or isocoumarinyl radical, in particular the isocoumarinyl radical, which optionally can be substituted with 0 to 3 of the same or different radicals from the group C_1-C_3-alkyl, hydroxy,

carbonyl or halogen, in particular with methyl, chlorine or fluorine are a further object of the invention.

R^4 can be substituted in one or more positions with a radical selected from the group carbonyl, halogen, hydroxy, (C_1-C_5)-alkyl, (C_1-C_5)alkoxy, (C_1-C_5)-alkylthio, (C_1-C_5)-perfluoroalkyl, cyano, nitro, NR^7R^8 $COOR^9$ $(CO)NR^7R^8$ or a (C_1-C_5-alkylene)-O-(CO)-(C_1.C_5)alkyl group, preferably from the group C_1-C_3-alkyl, C_1-C_3-alkoxy, hydroxy, halogen, or carbonyl; preferably with methyl, chlorine or fluorine. The substituents can be the same or different.

The substituent carbonyl for a group R^4 is to be defined such that the carbonyl carbon atom is a ring carbon atom, to which an oxygen atom is double-bound.

Compounds of general formula I, in which radical R^4 is substituted with none, one or several of the same or different radicals from the group C_1-C_3-alkyl, C_1-C_3-alkoxy, hydroxy, halogen, or carbonyl, preferably with none or one or several of the same or different radicals from the group C_1-C_3-alkyl, hydroxy, carbonyl or halogen, in particular by one or more of the same or different radicals from the group methyl, chlorine or fluorine, especially by methyl, chlorine or fluorine, are an object of the invention.

Optionally the nitrogen atom of radical R^4 of general claim 1 (such as in in the indazole, quinolone, isoquinolone and phthalazine) can also be alkylated with a C_1-C_3-alkyl group.

Compounds of general formula I, in which R^4 means a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic ring system that is linked via any position, such as, e.g., furan or thiophene, are another object of the invention.

Compounds of general formula I, in which R^4 means an substituted phenyl ring or an substituted naphthyl ring are another object of the invention.

As substituents for rings contained in R^4, the same that are already disclosed for R^1 and R^2 are suitable.

Compounds according to claim 1, in which R^5 means trifluoromethyl or pentafluoroethyl, are a special object of the invention.

Compounds of general formula I, in which the phenyl group is substituted with 1-3 of the same or different substituents, selected from the group carbonyl, C_1-C_3-alkoxy, hydroxy, and halogen, in particular carbonyl, methoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, or bromine, and in which
R^4 means a dihydroisoindolonyl, isoquinolonyl, quinazolinyl, indazolyl, coumarinyl, isocoumarinyl, which can be substituted with 0-2 substituents that are selected from the group carbonyl, C_1-C_3-alkyl and halogen, in particular methyl and fluorine, and R^5 means CF_3 or C_2F_5, in particular CF_3, are a preferred object of the invention.

Most preferred embodiments are those wherein:

I) at least one of R^1, R^2, R^3 is selected from
methoxy, hydroxy, fluoro, chloro, methyl,

or R^1 and R^2 together mean a group -O-CH_2-O- , -CH_2-CH_2-O- or -CH_2-$C(CH_3)_2$-O- (forming together with the phenyl group to which they are bound a five membered ring)

II) R^4 is selected from quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be substituted independently one or two times by carbonyl, methyl or fluorine.

III) R^5 is –CF_3

IV) R^6 is selected from
benzyl, propyl, chloromethyl, bromomethyl, ethylsulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfonylmethyl, 1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl, (1-methyl-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (1H-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, pyrimidine-2-yl-sulfanylmethyl, 2-propylsulfanylmethyl, cyanomethyl, methylsulfanylmethyl, dimethylaminomethyl, ethoxymethyl-, hydroxymethyl, ethoxymethyl,

and all subcombinations of I-IV.

In addition, the invention relates to the use of the compounds of general formula I for the production of pharmaceutical agents as well as their use for the production of pharmaceutical agents for treating inflammatory diseases.

Unless otherwise notifed the term "alkyl" refers to straight or branched derivatives. For example, the term propyl comprises ^{n}-propyl and ^{iso}-propyl, the term butyl comrises ^{n}-butyl, ^{iso}-butyl and $^{tert.}$-butyl.

The C_1-C_5-alkyl groups can be straight-chain or branched and stand for a methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl or n-pentyl group, or a 2,2-dimethylpropyl, 2-methylbutyl or 3-methylbutyl group. A methyl or ethyl group is preferred. They can optionally be substituted by 1-3 hydroxy, 1-3 C_1-C_5-alkoxy and/or 1-3 $COOR^6$ groups. Preferred are hydroxy groups.

The C_1-C_5-alkoxy groups in R^1, R^2, R^3 and R^4 can be straight-chain or branched and stand for a methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy or n-pentoxy, 2,2-dimethylpropoxy, 2-methylbutoxy or 3-methylbutoxy group. A methoxy or ethoxy group is preferred.

The C_1-C_5-alkylthio groups can be straight-chain or branched and stand for a methylthio, ethylthio, n-propylthio, iso-propylthio, n-butylthio, iso-butylthio, tert-butylthio or n-pentylthio, 2,2-dimethylpropylthio, 2-methylbutylthio or 3-methylbutylthio group. A methylthio or ethylthio group is preferred.

For a partially or completely halogenated C_1-C_{10}-alkyl group, the following partially or completely halogenated groups are for example included: fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 1,2-difluoroethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, tetrafluoroethyl, and pentafluoroethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, chloroethyl, 1,1-dichloroethyl, 1,2-dichloroethyl, 1,1,1-trichloroethyl, 1,1,1-trichloropropyl, chloropropyl, bromomethyl, dibromomethyl, bromoethyl, 1,1-dibromoethyl, 1,2-dibromoethyl, bromopropyl, bromobutyl, and bromopentyl, iodomethyl, diiodomethyl, iodoethyl, 1,1-diiodoethyl, 1,2-diiodoethyl, iodopropyl, iodobutyl, and iodopentyl; Preferred embodiments are: fluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, chloromethyl, chloroethyl, chloropropyl, bromomethyl, bromoethyl, bromopropyl.

For a partially or completely fluorinated C_1-C_3-alkyl group, the following partially or completely fluorinated groups can be considered: fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 1,2-difluoroethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, tetrafluoroethyl, and pentafluoroethyl. Of the latter, the trifluoromethyl group or the pentafluoroethyl group is preferred.

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

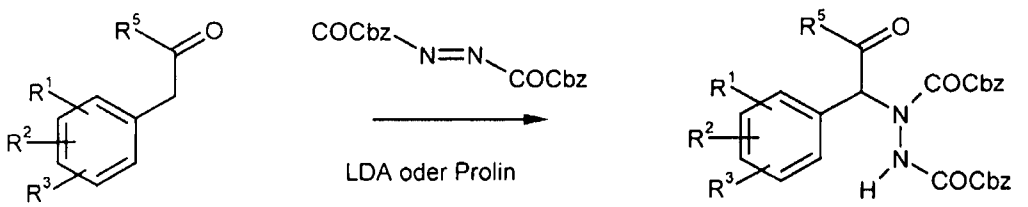
The NR^7R^8 group includes, for example, NH_2, $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(H)(CO)CH_3$, $N(CH_3)(CO)CH_3$, $N[(CO)CH_3]_2$, $N(H)CO_2CH_3$, $N(CH_3)CO_2CH_3$, or $N(CO_2CH_3)_2$.

Due to the presence of asymmetry centers the compounds of general formula I according to the invention may have several stereoisomers. Objects of this invention are all possible diastereomers, both as racemates and in enantiomer-pure form.

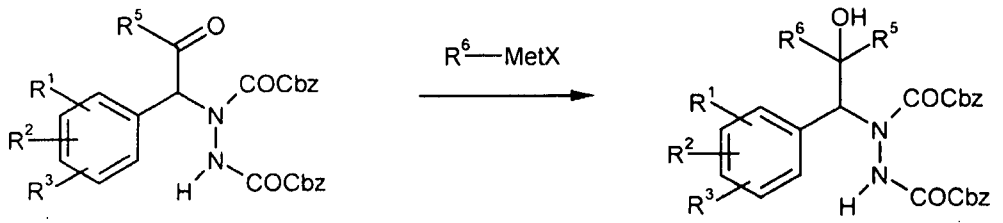
The compounds according to the invention can also be present in the form of salts with physiologically compatible anions, for example in the form of hydrochlorides, sulfates, nitrates, phosphates, pivalates, maleates, fumarates, tartrates, benzoates, mesylates, citrates or succinates.

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

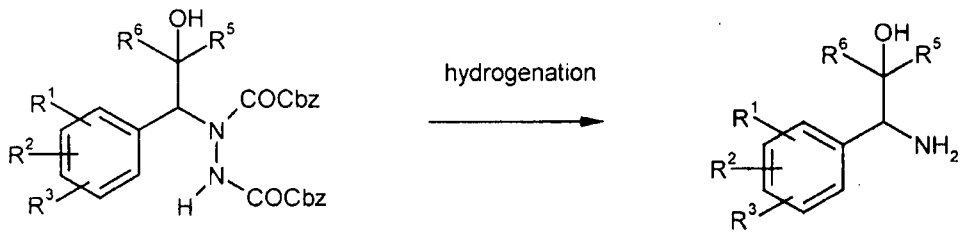
a)



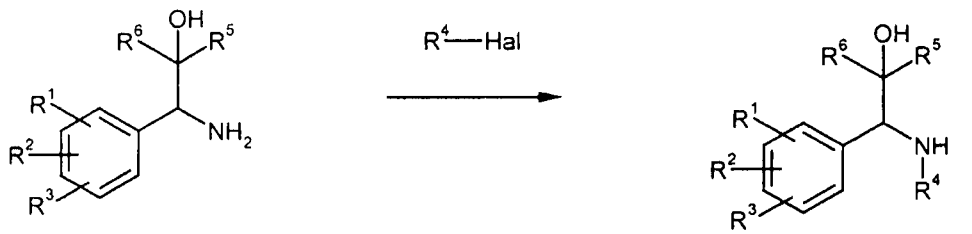
(II) (III)



(III) (IV)



(IV) (V)

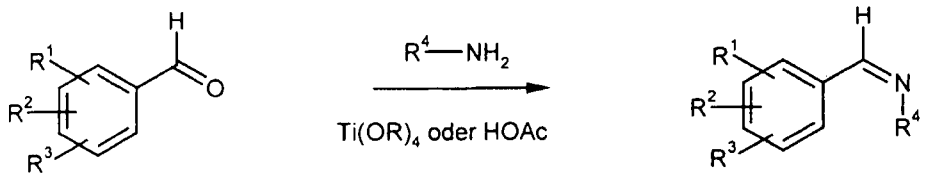


(V) (I)

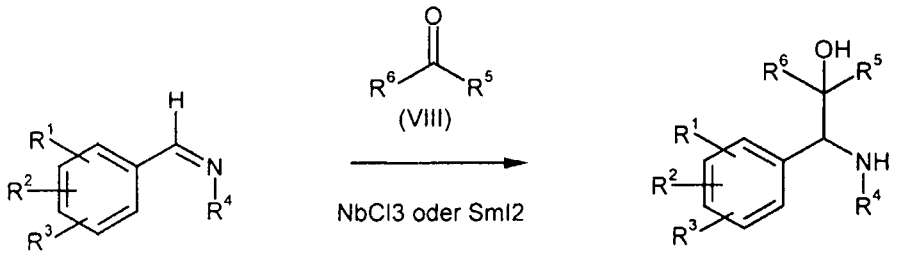
Ketone of the general formula (II) can be aminated under use of LDA or (L) or (D)-proline catalysis at the α-position with azadicarboxylates. The hydrazino ketone of formula (III) can be reacted with Grignard, organo-lithium reagents or organo-indium reagents of type R^6-Met to yield hydrazino alcohols of type (IV). Catalytic hydrogenation reduces the hydrazino carboxylate (IV) to amines of type (V) which can be substrates for aromatic amination with arylhalogens R^4Hal under copper or palladium catalysis.

In the formulae provided above COBbz has the meaning of Carboxybenzyl.

b)



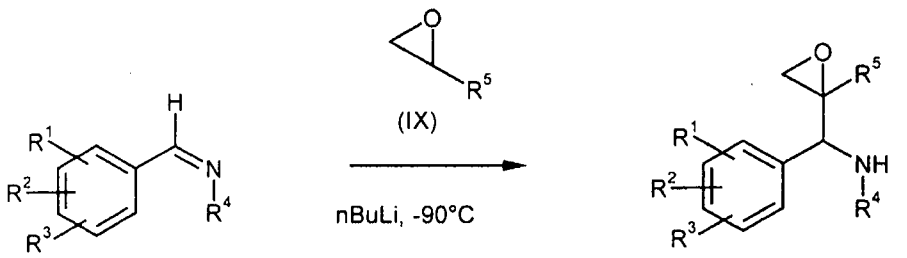
(VI) (VII)



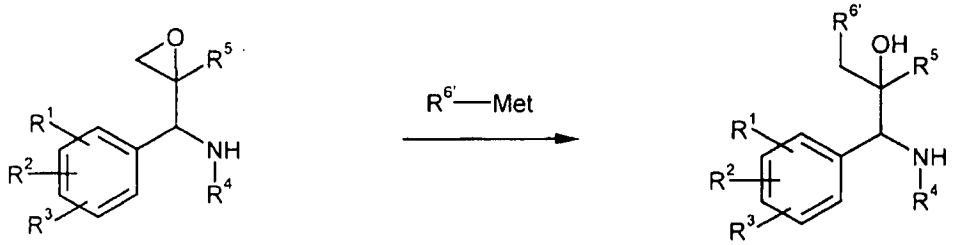
(VII) (I)

Benzaldehydes of type (VI) can condensed with amines of type R^4-NH_2 to imines of type (VII) using titanium alcoholates or organic acids as reagents. The Imines of type (VII) are reacted with ketones of type (VIII) in a crossed pinacole coupling (*Tetrahedron.Lett.* 1992, *33*, 1285-8; *J.Am.Chem.Soc* 1956, *78*,2268; *Tetrahedron* 1964, 20, 2163), by use of metal salts (low valent transition metal salts) like for example $NbCl_3$ or SmI_2 to benzyl-1-amin-2-oles of formula (I).

c)



(VII) (X)

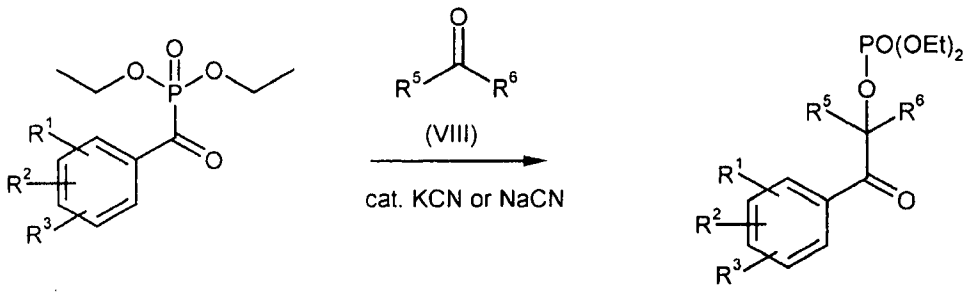


(X) (I*)

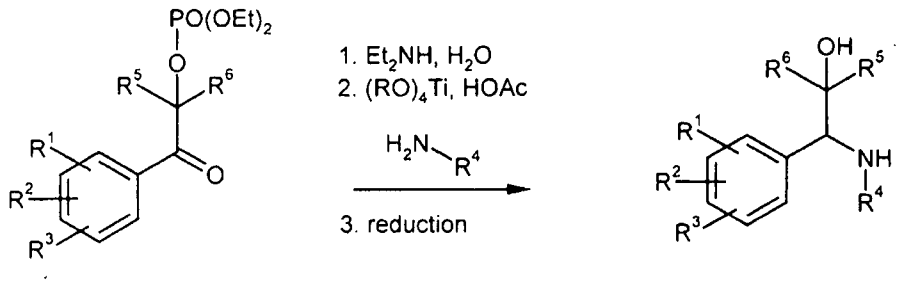
In b) described imines of type (VII) are treated at low temperatures of -80°to -100°C with the lithiated epoxide (IX) to yield compounds of type (X). The epoxides (X) can be opened by nucleophils of type $R^{6'}$-Met' to deliver compound (I*). Possible nucleophiles are alkylcuprates, vinylcuprates, thioles, allylsilanes, vinylsilanes, vinylstannanes, grignard compounds, in the presence of Lewis acids like BF_3 or $AlMe_3$, $AlCl_3$, cyanides, amines, alcoholes and thioalcoholes.
This process described above can be perfomed enantioselectively by use of enantio pure epoxides of formula (IX) to yield enantiopure compounds of formula (X) and (I*).

It is clear to a person skilled in the art, that by using this synthetic route only a subgroup of the group R^6 as defined in claim 1 can be synthesized. These compounds require a methylene group (-CH_2-) as the first element in the group R^6. The various possiblities that are possible are defined in the claims as –CH_2-$R^{6'}$.

d)



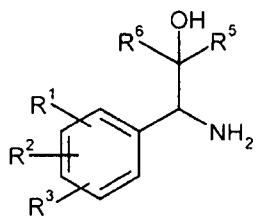
(XI) (XII)



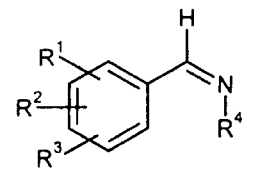
(XII) (I)

The α-ketophosphonate (XI) is condensed under cyanide catalysis to α-keto-phosphoric acid ester (XII). The α-keto-phosphoric acid ester (XII) is cleaved to the α-hydroxyketone and condensed to an imine under presence of titanates and acetic acid. Reduction of the imine by sodiumborohydrate or or katalytic hydrogenation delivers compound (I).

A further object of the invention are compounds of general formulae V, VII, X and XII

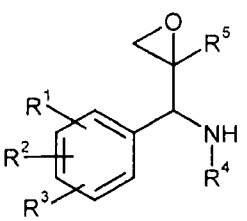


,

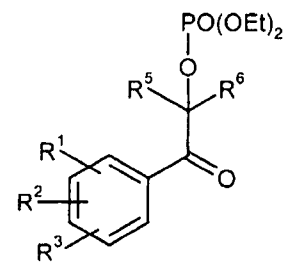


,

(V) (VII)



and



(X) (XII)

in which R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings described above and their use for the manufacture of compounds of general formula I.

The substituents R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 of compounds of general formulae V, VII, X and XII have generally the same meaning as described above as substituents of general formula I. It has to be understood that not all of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are present in each of formula V, VII, X and XII. Formula XII for example does not contain R^4, formula V for example does neither contain R^5 nor R^6. The definitions provided in the explanation of formula I have to be understood that only some substituents from the group R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 realized are present in the compounds of general formulae V, VII, X and XII.

Compounds of general formula VII or X, in which R^4 means an optionally substituted phthalidyl, indolyl, isoindolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, dihydroisoquinolinyl, dihydroquinolinyl, thiophthalidyl, benzoxazinonyl, phthalazinonyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinolonyl, isoquinolonyl, indazolyl, benzothiazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, 1,7- or 1,8-naphthyridinyl, indolonyl, isoindolonyl, dihydroindolonyl, dihydroisoindolonyl, benzimidazole, coumarinyl, isocoumarinyl, pyrazolopyrimidinyl or indolyl group that is linked via any position. They are another object of the invention if these heterocyclic systems are substituted. They are another object of the invention if if they are substituted with 1 to 3 of the same or different radicals from the group C_1-C_3-alkyl, hydroxy, carbonyl or halogen, especially if they are substituted with methyl, chlorine or fluorine.

Another object of the invention are compounds of general formula formula VII or X wherein R^4 means phenyl, naphthyl, quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be optionally substituted independently with 1-3 radicals selected from the group carbonyl, C_1-C_3-alkyl, chlorine or fluorine.
Preferably there is only one carbonyl group in R^4.

Another object of the invention are compounds of general formula formula VII or X wherein R^4 means, quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be optionally substituted independently with 1-3 radicals selected from the group carbonyl, C_1-C_3-alkyl, chlorine or fluorine.

Another object of the invention are compounds of general formula formula VII or X wherein R^4 means phenyl, naphthyl, quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be optionally substituted independently one or two times by carbonyl, methyl or fluorine.

Another object of the invention are compounds of general formula formula VII or X wherein R^4 means quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be substituted independently one or two times by carbonyl, methyl or fluorine.

Another object of the invention are compounds of general formula formula VII or X wherein R^4 means phenyl, naphthyl, 2-methylquinolin-5-yl, quinolin-5-yl, 2-methyl-phthalazin-1-on-yl, 2-methyl-2H-phthalazin-1-on-yl, 7-Fluor-2-methyl-quinazoline.

Yet another object of the invention are compounds of general formula formula VII or X wherein R^4 means 2-methylquinolin-5-yl, quinolin-5-yl, 2-methyl-phthalazin-1-on-yl, 2-methyl-2H-phthalazin-1-on-yl, 7-Fluor-2-methyl-quinazoline.

One group of compounds of general formula I is that in which R^4 is a heterocycle containing one or more nitrogen atoms , such as pyridine, pyrimidine, indolizine, indol or isoindol, pyrazole, imidazole, triazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, or quinazoline. Another group of compounds of general formula formula VII or X is that in which R^4 is an oxygen containing heterocycle, such as coumaron (benzofurane) or chromane. A further group of compounds of general formula formula VII or X is that in which R^4 is a heterocycle, containing two or more different heteroatoms, such as thiazole, isothiazole, oxazole or benzothiazole.

Compounds of formula formula VII or X that for R^4 carry a coumarinyl or isocoumarinyl radical, in particular the isocoumarinyl radical, which optionally can be substituted with 0 to 3 of the same or different radicals from the group C_1-C_3-alkyl, hydroxy, carbonyl or halogen, in particular with methyl, chlorine or fluorine are a further object of the invention.

R^4 in the compounds of general formula VII or X can be substituted in one or more positions with a radical selected from the group carbonyl, halogen, hydroxy, (C_1-C_5)-alkyl, (C_1-C_5)alkoxy, (C_1-C_5)-alkylthio, (C_1-C_5)-perfluoroalkyl, cyano, nitro, NR^7R^8 $COOR^9$ $(CO)NR^7R^8$ or a (C_1-C_5-alkylene)-O-(CO)-(C_1.C_5)alkyl group,

preferably from the group C_1-C_3-alkyl, C_1-C_3-alkoxy, hydroxy, halogen, or carbonyl; preferably with methyl, chlorine or fluorine. The substituents can be the same or different.

The substituent carbonyl for a group R^4 in compounds of formula VII or X is to be defined such that the carbonyl carbon atom is a ring carbon atom, to which an oxygen atom is double-bound.

Compounds of general formula VII or X, in which radical R^4 is substituted with none, one or several of the same or different radicals from the group C_1-C_3-alkyl, C_1-C_3-alkoxy, hydroxy, halogen, or carbonyl, preferably with none or one or several of the same or different radicals from the group C_1-C_3-alkyl, hydroxy, carbonyl or halogen, in particular by one or more of the same or different radicals from the group methyl, chlorine or fluorine, especially by methyl, chlorine or fluorine, are an object of the invention.

Optionally the nitrogen atom of radical R^4 of general claim formula VII or X (such as in in the indazole, quinolone, isoquinolone and phthalazine) can also be alkylated with a C_1-C_3-alkyl group.

Compounds of general formula formula VII or X, in which R^4 means a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic ring system that is linked via any position, such as, e.g., furan or thiophene, are another object of the invention.

Compounds of general formula formula VII or X, in which R^4 means an substituted phenyl ring or an substituted naphthyl ring are another object of the invention.

As substituents for rings contained in R^4, the same that are already disclosed for R^1 and R^2 are suitable.

Especially preferred are compounds of general formulae V, VII, X and XII in which

I) at least one of R^1, R^2, R^3 is selected from
methoxy, hydroxy, fluoro, chloro, methyl,

or R^1 and R^2 together mean a group -O-CH_2-O- , -CH_2-CH_2-O- or -CH_2-$C(CH_3)_2$-O- (forming together with the phenyl group to which they are bound a five membered ring)

II) R^4 is selected from quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be substituted independently one or two times by carbonyl, methyl or fluorine

III) R^5 is $-CF_3$

IV) R^6 is selected from
benzyl, propyl, chloromethyl, bromomethyl, ethylsulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfonylmethyl, 1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl, (1-methyl-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (1H-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, pyrimidine-2-yl-sulfanylmethyl, 2-propylsulfanylmethyl, cyanomethyl, methylsulfanylmethyl, dimethylaminomethyl, ethoxymethyl-, hydroxymethyl, ethoxymethyl

and all subcombinations of I-IV.

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

The binding of the substances to the glucocorticoid receptor (GR) and other steroid hormone receptors (mineral corticoid receptor (MR), progesterone receptor (PR) and androgen receptor (AR)) is examined with the aid of recombinantly produced receptors. Cytosol preparations of Sf9 cells, which had been infected with recombinant baculoviruses, which code for the GR, are used for the binding studies. In comparison to reference substance [^{3}H]-dexamethasone, the substances show a

high to very high affinity to GR. IC_{50}(GR) = 64 nM was thus measured for the compound from Example 3.

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

The compounds of general formula I according to the invention inhibit the secretion of cytokine IL-8 into the human monocyte cell line THP-1 that is triggered by lipopolysaccharide (LPS). The concentration of the cytokines was determined in the supernatant by means of commercially available ELISA kits. The compound from Example 3 showed an inhibition IC_{50}(IL8) = 25 nmol.

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

One of the most frequent undesirable actions of a glucocorticoid therapy is the so-called "steroid diabetes" [cf., Hatz, H. J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological Bases, Pharmacology and Therapy Guidelines], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. The reason for this is the stimulation of gluconeogenesis in the liver by induction of the enzymes responsible in this respect and by free amino acids, which are produced from the degradation of proteins (catabolic action of glucocorticoids). A key enzyme of the catabolic metabolism in the liver is tyrosinamino transferase (TAT). The activity of this enzyme can be

determined from liver homogenates by photometry and represents a good measurement of the undesirable metabolic actions of glucocorticoids. To measure the TAT induction, the animals are sacrificed 8 hours after the test substances are administered, the livers are removed, and the TAT activity is measured in the homogenate. In this test, at doses in which they have an anti-inflammatory action, the compounds of general formula I induce little or no tyrosinamino transferase.

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

(i) Lung diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Chronic, obstructive lung diseases of any origin, primarily bronchial asthma
- Bronchitis of different origins
- All forms of restrictive lung diseases, primarily allergic alveolitis,
- All forms of pulmonary edema, primarily toxic pulmonary edema
- Sarcoidoses and granulomatoses, especially Boeck's disease

(ii) Rheumatic diseases/autoimmune diseases/joint diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- All forms of rheumatic diseases, especially rheumatoid arthritis, acute rheumatic fever, polymyalgia rheumatica
- Reactive arthritis
- Inflammatory soft-tissue diseases of other origins
- Arthritic symptoms in the case of degenerative joint diseases (arthroses)
- Traumatic arthritides
- Collagenoses of any origin, e.g., systemic lupus erythematodes, sclerodermia, polymyositis, dermatomyositis, Sjögren's syndrome, Still's syndrome, Felty's syndrome

(iii) Allergies that are accompanied by inflammatory and/or proliferative processes:

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

(iv) Vascular inflammations (vasculitides)

- Panarteritis nodosa, temporal arteritis, erythema nodosum

(v) Dermatological diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Atopic dermatitis (primarily in children)
- Psoriasis
- Pityriasis rubra pilaris
- Erythematous diseases, triggered by different noxae, e.g., radiation, chemicals, burns, etc.
- Bullous dermatoses
- Diseases of the lichenoid group,
- Pruritis (e.g., of allergic origin)
- Seborrheal eczema
- Rosacea
- Pemphigus vulgaris
- Erythema exudativum multiforme
- Balanitis
- Vulvitis
- Hair loss such as alopecia areata
- Cutaneous T-cell lymphoma

(vi) Kidney diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Nephrotic syndrome
- All nephritides

(vii) Liver diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

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

- Chronic aggressive hepatitis and/or chronic intermittent hepatitis

(viii) Gastrointestinal diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

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

(ix) Proctologic diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Anal eczema
- Fissures
- Hemorrhoids
- Idiopathic proctitis

(x) Eye diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

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

(xi) Diseases of the ear-nose-throat area that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

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

(xii) Neurological diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Cerebral edema, primarily tumor-induced cerebral edema
- Multiple sclerosis

- Acute encephalomyelitis
- Meningitis
- Various forms of convulsions, e.g., infantile nodding spasms

(xiii) Blood diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Acquired hemolytic anemia
- Idiopathic thrombocytopenia

(xiv) Tumor diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

- Acute lymphatic leukemia
- Malignant lymphoma
- Lymphogranulomatoses
- Lymphosarcoma
- Extensive metastases, mainly in breast, bronchial and prostate cancers

(xv) Endocrine diseases that are accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

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

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

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

(xviii) Substitution therapy in:

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

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

(xix) Vomiting that is accompanied by inflammatory, allergic and/or proliferative processes:

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

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

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

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

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

In addition, the invention provides:

(i) The use of one of the compounds of formula I according to the invention or mixture thereof for the production of a medication for treating a DISEASE;

(ii) A process for treating a DISEASE, said process comprises an administration of an amount of the compound according to the invention, in which the amount suppresses the disease and in which the amount of compound is given to a patient who requires such a medication;

(iii) A pharmaceutical composition for treating a DISEASE, said treatment comprises one of the compounds according to the invention or mixture thereof and at least one pharmaceutical adjuvant and/or vehicle.

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

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

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

For parenteral administration, injection and infusion preparations are possible.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

for treating such a condition. When such a combination is administered by inhalation, the pharmaceutical agent that is to be combined can be selected from the following list:

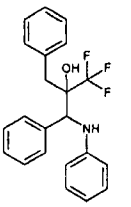
- A PDE4 inhibitor including an inhibitor of the PDE4D isoform,
- A selective β.sub2.adrenoceptor agonist, such as, for example, metaproterenol, isoproterenol, isoprenaline, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutaline, orcipresnaline, bitolterol mesylate, pirbuterol or indacaterol;
- A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

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

Experimental Part:

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

Example 1



α-Benzyl-β-[(phenyl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

N-{Phenyl[2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}anilin

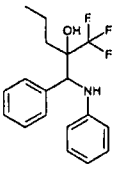
0.63 ml (7.4 mmol) 1,1,1-trifluoroepoxypropane in 35 ml THF and are cooled to -104°C and 5.1 ml of a 1.6 M n-butyl lithium solution in hexane are added over 3 hours while the temperature does not exceed -99°C. 10 Minutes after complete addition 2.0 g (11 mmol) *N*-benzylideneanilin in 10 ml THF are added over 0.5 hours while the temperature temperature does not exceed -99°C. After 10 minutes at -100°C 7.4 ml diethyl ether are added and the reaction mixture is warmed to 20°C over one hour. The reaction is quenched by addition of saturated ammonium chloride solution. The phases are separated and the aqueous layer is extracted twice with diethyl ether, the combined organic phases washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated. Flash chromatography on silica gel (aceton in hexane 30 to 40%) yields 1.8 g of the desired epoxide.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.58 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.42 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.71 (t, 1H), 7.09-7.56 (m, 5H), 7.89 (d, 2H).

To 0.49 g (3.9 mmol) aluminium chloride in 3 ml benzene at 5°C are added 0.9 mg (3.1 mmol) *N*-{Phenyl[2-(trifluoromethy)loxiranyl]methyl}aniline in 3 ml benzene. The reaction mixture is stirred for 2 hours at 25°C and then poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution and ice. The mixture is vigorously stirred, phases are separated the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 25 %) yields 250 mg of the desired product as a single diastereomer.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 3.59 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 4.77 (br, 1H), 4.96 (s, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.30 -7.42(m, 6H), 7.46 (d, 2H).

Example 2

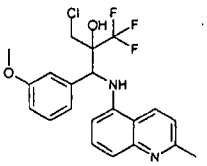


α-Propyl-β-[(phenyl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

To 175 mg (0.92 mmol) copper(I)iodide in 4 ml THF at -30°C are added 4 ml of a 3M ethyl magnesium bromid in diethyl ether. After 30 minutes at -30°C 0.9 g (3.1 mmol) *N*-{Phenyl[2-(trifluoromethy)loxiranyl]methyl}anilin in 3 ml THF are added. The reaction mixture is stirred for 4 hours at -30°C and then poured into a saturated ammonium chloride solution. Phases are separated and the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 5 % to 30 %) yields 335 mg of the desired product as a single diastereomer.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 0.86 (t, 3H), 1.44-1.53 (m, 3H), 1.70 (ddd, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.72 (d, 1K), 6.58 (d, 2H), 6.68 (t, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.26 -7.57(m, 5H).

Example 3



α-Chloromethyl-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

{[3-Methoxyphenyl][2-(trifluoromethy)loxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

To 1.17 g (7.4 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 1 g (7.4 mmol) 3-methoxybenzaldehyde in 39 ml toluene are added 1 ml acetic acid. The mixture is heated over 3 hours under reflux while water is trapped in a Dean Stark apparatus. The solvent is evaporated and the residue is two times azeotrophed with small portions of toluene. 2,1 g of [(3-methoxyphenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine

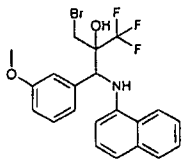
are obtained as product. 0.31 ml (3.6 mmol) 1,1,1-trifluoroepoxypropane in 17 ml THF and are cooled to -104°C and 1.59 ml of a 2.5 M n-butyl lithium solution in hexane are added over 3 hours while the temperature does not exceed -99°C. 10 Minutes after complete addition 1.5 g (5.4 mmol) [(3-methoxyphenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in 5 ml THF are added over 0.5 hours while the temperature temperature does not exceed -99°C. After 0.5 hours at -100°C 4 ml diethyl ether are added and the reaction mixture is warmed to 20°C over one hour. The reaction was quenched by addition of saturated ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether, the combined organic phases washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated. Flash chromatography on silica gel (aceton in hexane 30 to 40%) yields 800 mg of the desired epoxide.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.64 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.13 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.14 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.19 (d, 1H).

To 128 mg (0.96 mmol) aluminium chloride in 4 ml benzene at 5°C are added 310 mg (0.8 mmol) {[3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine in 2 ml benzene. The reaction mixture is stirred for 3 at 25°C and then poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution. The mixture is vigorously stirred, phases are separated the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 0 % to 35 %) yields 140 mg of the desired product as a single diastereomer.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 3.13 (dq, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.12 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 8.42 (d, 1H).

Example 4



α-Bromomethyl-3-methoxy-β-[(naphth-1-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

{(3-Methoxyphenyl)[2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}naphthalene-1-amine

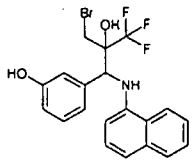
Analogously to Example 3, the corresponding imine is produced starting from 5.0 g (34.9 mmol) 1-aminonaphthalene and 4.24 ml (34,9 mmol) 3-methoxybenzaldehyde in toluene. To 2.11 g (8.1 mmol) [(3-methoxyphenyl)methylene]naphthalene-1-amine in THF are added 0.63 ml (7.4 mmol) of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 3. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (ethyl acetate in hexane 5%) yield 1.29 g {[3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}naphthalene-5-amine as yellow oil.

1H-NMR (CDCl3); δ = 2.68 (m, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.95 (d, 1H).

To 30 mg (0.16 mmol) copper(I)iodide in 2 ml THF at -30°C are added 0.71 ml of a 3M ethyl magnesium bromid in diethyl ether. After 30 minutes at -30°C 200 mg (0.54 mmol) {[3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}naphthalene-5-amine in 0.5 ml THF are added. The reaction mixture is stirred for 2 hours at 0°C, 14 hours at 25°C and then poured into a saturated ammonium chloride solution. Phases are separated and the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 5 %) yields 50 mg of the title compound and 4 mg α-chloromethyl-3-methoxy-β-[(naphth-1-yl)amino]-β-(trifluoromethyl)benzeneethanol (example 6).

^{1}H-NMR (CDCl3); δ = 3.57 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 5.55 (br, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.98 (d, 1H).

Example 5

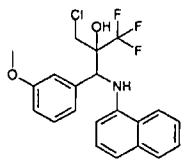


α-Bromomethyl-3-hydroxy-β-[(naphth-1-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

To 20 mg (0.04 mmol) of α-Bromomethyl-3-methoxy-β-[(naphth-1-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol in 2 ml dichloromethane at -20°C are added 0.44 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane under argon. The reaction mixture is stirred for 16 hours in a temperature range of between 0°C and 25°C. The reaction mixture is mixed at 0°C with saturated sodium bicarbonate solution. After dilution with ethyl acetate the batch is allowed to come to room temperature, stirred for 10 minutes and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with saturated NaCl solution and dried over sodium sulfate. The solvent is evaporated and the residue purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 33%). 6.5 mg of the desired compound are isolated.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 3.56 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 4.98 (br, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.14-7.30 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.96 (d, 1H).

Example 6

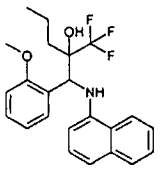


α-Chloromethyl-3-methoxy-β-[(naphth-1-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Is isolated as a side product in example 4.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 3.76 (s, 3H), 3.80 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).

Example 7



1-(2-Methoxyphenyl-1-[(naphth-1-yl)amino]-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol

{[2-Methoxyphenyl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}naphthalene-1-amine

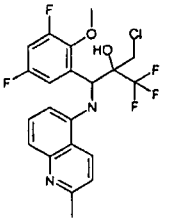
Analogously to Example 3, the corresponding imine is produced starting from 1-aminonaphthalene and 2-methoxybenzaldehyde in toluene. To 2.11 g (8.1 mmol) [(2-methoxyphenyl) methylene]naphthalene-1-amine in THF are added 0.63 ml (7.4 mmol) of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 3. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (ethyl acetate in hexane 10% to 20%) yield 438 mg {[2-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}naphthalene-5-amine as yellow oil.

1H-NMR (CDCl3); δ = 2.40 (m, 1H), 3.08 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.23 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.92-7.05 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.98 (d, 1H).

To 30 mg (0.16 mmol) copper(I)iodide in 2 ml THF at -30°C are added 0.71 ml of a 3M ethyl magnesium bromid in diethyl ether. After 30 minutes at -30°C 200 mg (0.54 mmol) {[2-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}naphthalene-5-amine in 0.5 ml THF are added. The reaction mixture is stirred for 2 hours while warmed to -10°C and then poured into a saturated ammonium chloride solution. Phases are separated and the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 10 % to 50%) yields 12 mg of the title compound.

1H-NMR (CDCl3); δ = 0.84 (t, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.83 (ddd, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 5.67 (br, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.91 (d, 1H).

Example 8



α-Chloromethyl-3,5-difluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

{[3,5-Difluoro-2-methoxyphenyl][2-(trifluoromethy)loxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

To 2.0 g (12.6 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 2.2 g (12,6 mmol) 3,5-difluoro-2-methoxybenzaldehyde in 38 ml toluene are added 0.1 ml acetic acid and 5 g molecular sieve. The mixture is heated over 5 hours under reflux and filtrated through a path of cellites after cooling. The solvent is evaporated and the residue is two times azeotrophed with small portions of toluene. 3,43 g of [(3,5-difluoro-2-methoxyphenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine are obtained as a yellow solid. 1,93 ml (22.3 mmol) 1,1,1-trifluoroepoxypropane in 40 ml THF and 10 ml hexane are cooled to -100°C and 14 ml of a 1,6 M n-butyl lithium solution in hexane are added over 2 hours while the temperature does not exceed -96°C. 10 Minutes after complete addition 3,44 g (11.2 mmol) [(3,5-difluoro-2-methoxyphenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in 50 ml THF are added over 1.5 hours while the temperature temperature does not exceed -95°C. After one hour at -100°C the reaction mixture is warmed to 0°C over two hours. The reaction was quenched by addition of saturated ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether, the combined organic phases washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated. Flash chromatography on silica gel (isopropanol in hexane 5 % to 20 %) yields 1,68 g of the desired epoxide.

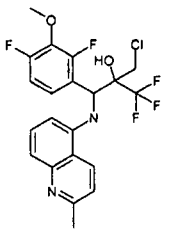
^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.48 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.17 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 5.08 (d, 1H), 5.68 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.83 (ddd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

To 94 mg (0.74 mmol) aluminium chloride in 3 ml benzene at 5°C are added 250 mg (0.59 mmol) {[3,5-difluoro-2-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine in 2 ml benzene. The reaction mixture is stirred for 3 hours at 25°C and then poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution. The mixture is vigorously stirred, phases are separated the aqueous layer is extracted

twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 20% to 50%) yields 53 mg of the desired product as a single diastereomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 3.70 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 5.50 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.85 (ddd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.13 (d, 1H).

Example 9



α-Chloromethyl-2,4-difluoro-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

{[2,4-Difluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethy)loxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

To 2.0 g (12,6 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 2,18 g (13,6 mmol) 2,3-difluoro-3-methoxybenzaldehyde in 38 ml toluene are added 36 µl acetic acid and 5 g molecular sieve. The mixture is heated over 4 hours under reflux and filtrated through a path of cellites after cooling. The solvent is evaporated and the residue is two times azeotrophed with small portions of toluene. 3,74 g of [(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine are obtained as a yellow solid. 2,06 ml 1,1,1-trifluoroepoxypropane in 35 ml THF and 10 ml hexane are cooled to -100°C and 15 ml of a 1,6 M n-butyl lithium solution in hexane are added over 2 hours while the temperature does not exceed -95°C. 10 Minutes after complete addition 3,74g (12 mmol) [1-(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in 45 ml THF are added over one hour while the temperature temperature does not exceed -95°C. After one hour at -100°C 11 ml diethyl ether are added and the reaction mixture is warmed to -10°C over one hour. The reaction is quenched by addition of saturated ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether, the combined organic

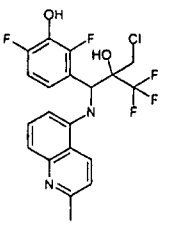
phases washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated. Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 10 to 50%) yields 3,66 g of {[2,4-difluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-quinolin-5-amine as yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.60 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.20 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 5.03 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

To 98 mg (0.74 mmol) aluminium chloride in 3 ml benzene at 5°C are added 261 mg {(2,4-difluoro-3-methoxyphenyl)[2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-(2-methylquinolin-5-yl)amine in 2 ml benzene. The reaction mixture is stirred for 16 hours at 25°C and then poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution. The mixture is vigorously stirred, phases are separated the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 10%) yields 184 mg of the desired product as a single diastereomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.72 (s, 3H), 3.76 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 5.42 (d,1H), 5.56 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.13 (d, 1H).

Example 10



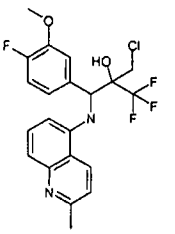
α-Chloromethyl-2,4-difluoro-3-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

To 50 mg (0.11 mmol) of α-Chloromethyl-2,4-difluoro-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol in 4.9 dichloromethane at 0°C are added 2.1 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane under argon. The reaction mixture is stirred for 16 hours in a temperature range of between 0°C and 25°C. The reaction mixture is mixed at 0°C with saturated sodium bicarbonate solution. After dilution with ethyl acetate the batch is allowed to come to

room temperature, stirred for 10 minutes and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with saturated NaCl solution and dried over sodium sulfate. The solvent is partially evaporated and the remaining residue is passed through a short path of silica gel (ethyl acetate 100%). 43 mg of the desired compound are isolated.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 3.25 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 5.45 (s,1H), 6.53 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.13 (ddd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 8.39 (d, 1H).

Example 11



α-Chloromethyl-4-fluoro-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

{[4-Fluoro-3-methoxypheny])[2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

Analogously to Example 9, the corresponding imine is produced starting from 2.0 g (12,6 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 1.95 g (13,6 mmol) 4-fluoro-3-methoxybenzaldehyde in toluene. To 3.49 g [(4-fluoro-3-methoxyphenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in THF are added 2.04 ml of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 9. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (isopropanol in hexane 10% to 20%) yield 3.59g {(4-fluoro-3-methoxyphenyl)[2-(trifluoromethyl)oxiranyl}methyl]quinolin-5-ylamine as yellow solid.

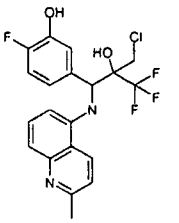
^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.63 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.16 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.14 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.92 (ddd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

To 98 mg (0.74 mmol) aluminium chloride in 3 ml benzene at 5°C are added 250 mg (0.62 mmol) {[4-fluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-(2-methylquinolin-5-yl)amine in 2 ml benzene. The reaction mixture is stirred for 16

hours at 25°C and then poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution. The mixture is vigorously stirred, phases are separated the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 10 %) yields 125 mg of the desired product as a single diastereomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.69 (s, 3H), 3.49 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.09 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.29 (d, 1H).

Example 12

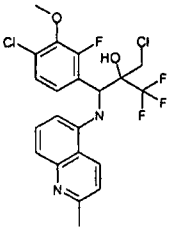


α-Chloromethyl-4-fluoro-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

To 50 mg (0.11 mmol) of α-chloromethyl-4-fluoro-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol in 5.1 dichloromethane at -20°C are added 1.9 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane under argon. The reaction mixture is stirred for 16 hours in a temperature range of between -20°C and 25°C. The reaction mixture is mixed at 0°C with saturated sodium bicarbonate solution. After dilution with ethyl acetate the batch is allowed to come to room temperature, stirred for 15 minutes and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with saturated NaCl solution and dried over sodium sulfate. The solvent is evaporated and the residue is purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (acetone in hexane 50%). 19 mg of the desired compound are isolated.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.67 (s, 3H), 3.14 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 8.42 (d, 1H).

Example 13



α-Chloromethyl-4-chloro-2-fluoro-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

{[4-Chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

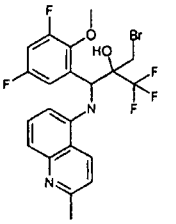
Analogously to Example 9, the corresponding imine is produced starting from 0.84 g (5.3 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 1.0 g (5.0 mmol) 4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzaldehyde in toluene. 1.35 g [(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in THF are added to 0.71 ml of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 9. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (ethyl acetate in hexane 10 % to 50 %) yield 1.11 g {[4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl} methyl]quinolin-5-ylamine as yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.63 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.21 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 5.04 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.17 (d, 1H).

To 90 mg (0.68 mmol) aluminium chloride in 2.8 ml benzene at 5°C are added 250 mg (0.57 mmol) {(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)[2-(trifluoromethyl)oxiranyl] methyl}-(2-methylquinolin-5-yl)amine in 2 ml benzene. The reaction mixture is stirred for 4 hours at 25°C and then poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution. The mixture is vigorously stirred, phases are separated the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 10 %) yields 115 mg of the desired product as a single diastereomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.72 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.45 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H),.7.22 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.13 (d, 1H).

Example 14

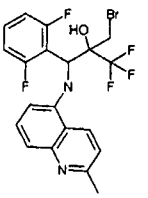


α-Bromomethyl-3,5-difluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

To 151 mg (0.57 mmol) aluminium bromide in 2.3 ml benzene at 5°C are added 200 mg (0.47 mmol) {[3,5-difluoro-2-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine in 2 ml benzene. The reaction mixture is stirred for 3 hours at 25°C and then poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution. The mixture is vigorously stirred, phases are separated the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, died over sodium sulphate and evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 20% to 50%) yields 44 mg of the desired product as a single diastereomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.75 (s, 3H), 3.63 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 5.51 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.83 (ddd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.15 (d, 1H).

Example 15



α-Bromomethyl-2,6-difluoro-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

{(2,6-Difluorophenyl)[2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

Analogously to Example 9, the corresponding imine is produced starting from amino-2-methylquinolin and 2,6-difluorobenzaldehyde in toluene. To 3.08 g (10.9 mmol)

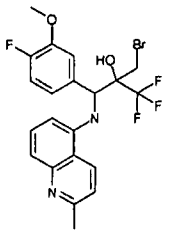
[(2,6-difluorophenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in THF are added 1.88 ml (21.8 mmol) of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 9. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (ethyl acetate in hexane 10% to 50 %) yield 3.1 g {[2,6-difluorophenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}quinolin-5-amine as brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.72 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.21 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 8.12 (d, 1H).

Analogously to example 14 250 mg (0.63 mmol) {[2,4-difluorophenyl][2-(trifluoromethyl) oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 203 mg (0.76 mmol) aluminium bromide in benzen. The typical work up after 3 hours and chromatography on silica gel (acetone in hexane 10 to 50 %) yields 141 mg of the title compound as a single diastreomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.75 (s, 3H), 3.85 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7. 51 (d, 1H) 8.15 (d, 1H).

Example 16

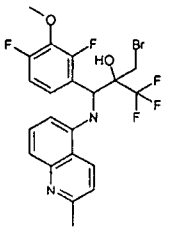


α-Bromomethyl-4-fluoro-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 13 250 mg (0.62 mmol) {[4-fluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 197 mg (0.74 mmol) aluminium bromide in benzen. The typical work up after 3 hours and chromatography on silica gel (acetone in hexane 10 to 50 %) yields 112 mg of the title compound as a single diastreomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.71 (s, 3H), 3.37 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.11 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.33 (d, 1H).

Example 17

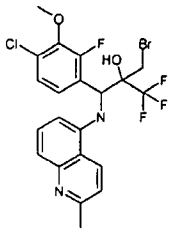


α-Bromomethyl-2,4-difluoro-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

Analogously to example 14 261 mg (0.63 mmol) {[2,4-difluorophenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 197 mg (0.76 mmol) aluminium bromide in benzen. The typical work up after 3 hours and chromatography on silica gel (isopropanol in hexane 5 to 20 %) yields 121 mg of the title compound as a single diastreomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.74 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.45 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.43 (d, 1H) 8.17 (d, 1H).

Example 18

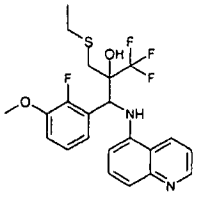


α-Bromomethyl-4-chloro-2-fluoro-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

Analogously to example 14 250 mg (0.57 mmol) {[4-chloro-2-fluorophenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 181 mg (0.68 mmol) aluminium bromide in benzen. The typical work up after 3 hours and chromatography on silica gel (isopropanol in hexane 10 to 50 %) yields 129 mg of the title compound as a single diastreomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.74 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.45 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.43 (d, 1H) 8.17 (d, 1H).

Example 19



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-2-fluoro-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

{[2-Fluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}quinolin-5-amine

Analogously to Example 9, the corresponding imine is produced starting from 2.0 g (12,6 mmol) 5-aminoquinolin and 1.95 g (13,6 mmol) 2-fluoro-2-methoxbenzaldehyde in toluene, which is reacted with the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C.

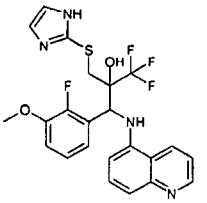
1H-NMR (DMSO-d6); δ =2.92 (m, 1H), 3.29 (d,1H), 3.85 (s, 3H), 5.64 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.59 (d, 1H, NH), 7.07-7.23 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.76 (dm, 1H), 8.83 (dd, 1H).

[(2-Fluoro-3-methoxyphenyl)-2-(2-trifluoromethyl-oxiranyl)ethyl]quinolin-5-yl-amine (97 mg, 0.25 mmol) was dissolved in DMF (0.5 mL). Caesium carbonate (161 mg, 0.5 mmol) was added followed by ethanethiol (75 µL, 1 mmol). The mixture was vigorously stirred at ambient temperature for 90 minutes. The reaction mixture was partitioned between diethylether and water. The organic phase was washed trice with water and then with brine and evaporated. The residue was dissolved in methylene chloride, filtered through a plug of glass wool to remove residual NaCl and again evaporated. The crude product was dissolved in methylene chloride and flash-chromatographed on a column of silica using a gradient of heptane-ethyl acetate (10→90% ethyl acetate) to yield the title product (60 mg, 53%) as an amorphous solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6); δ =1.09 (t, 3H), 2.47 (dd, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.82, (s, 3H), 5.43 (d, 1H), 6.39 (d, 1H, NH), 6.47 (d, 1H), 7.04-7.12 (m, 3H, incl. OH), 7.24 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.83 (dd, 1H).

^{19}F-NMR (dmso-d_6); -72.8, -137.8

Example 20



2-Fluoro-α-{[(imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

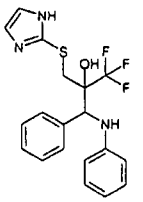
{[2-(2-Fluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}quinolin-5-amine (100 mg, 0.25 mmol) is dissolved in DMF (0.5 mL). Caesium carbonate (136 mg, 0.4 mmol) is added followed by 1H-imidazole-2-thiol (98 mg, 0.5 mmol). The mixture is stirred for 90 min and then partitioned between ethyl acetat and water. The organic phase is washed with water, followed by brine and then evaporated. Flash chromatography using SiO_2 and a gradient of heptane-ethyl acetate (10→90% ethyl

acetate) gives somewhat impure title product (113 mg). Part of the material (75 mg) was subjected to preparative HPLC (RP C-18 column, gradient CH_3CN/Water, 0.1% trifluoroacetic acid) followed by lyophilization gives pure, amorphous title compound di-trifluoroacetic acid salt as a single diastereomer (77 mg, 55%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, D_2O added); δ = 3.42 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.62, (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.08 (dd, 1H), 9.20 (m, 1H).

^{19}F-NMR (DMSO-d_6, D_2O added); δ = -73.2, -74.1, -138.5.

Example 21



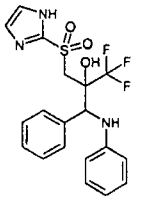
α-{[(Imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-β-(phenylamino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

N-{Phenyl[2-(trifluoromethy)loxiranyl]methyl}aniline (73 mg, 0.25 mmol) is dissolved in DMF (0.5 mL). Caesium carbonate (135 mg, 0.4 mmol) and 1H-imidazole-2-thiol (100 mg, 0.5 mmol) are added, the mixture is stirred for 90 min at ambient temperature and then partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase is washed with water, followed by brine and then evaporated to give pure title compound as a white amorpous powder (diastereomeric mixture, ratio 1:3.3).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6); δ = 3.19 (d, 1H), 3.49 (d, 0.77H), 3.82 (d, 0.23H), 4.86 (d, 1H), 5.95 (d, 0.77H, NH), 6.14 (d, 0.23H, NH), 6.48 (t, 1H), 6.59-6.67 (m, 2H), 6.88-7.02 (m, 3H), 7.04-7.31 (m, 4H), 7.49 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.43 (s, 0.77H), 8.54 (s, 0.23H), 12.44 (s, 1H).

^{19}F-NMR (DMSO-d_6, D_2O added); δ = -72.2, -72.5.

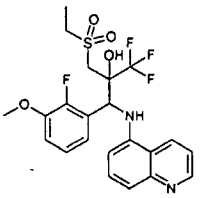
Example 22



α-{[(Imidazole-2-yl)sulfonyl]methyl}-β-[(phenyl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

α-{[(Imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-β-(phenylamino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol (diastereomeric mixture 1:3.3) 50 mg, 0.13 mmol) is dissolved in ethyl acetate (10 mL). Saturated aqueous sodiumhydrogen carbonate (2.4 mL) is added followed by m-chloroperbenzoic acid (74%, 70 mg, 0.3 mmol). The mixture is stirred at ambient temperature for 1h and dimethylsulphide (100 □L) is then added. Stirring is continued for a couple of minutes and the phases are then separated. The organic phase is washed twice with water, once with brine and then evaporated. Flash chromatography (SiO2, heptane-ethyl acetate gradient) gives the pure title compound as a pale yellow solid (45 mg, 83%, diastereomeric ratio 1:3.3)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6); δ = 3.41 (d, 0.77H), 3.68 (d, 0.23H), 3,88 (d, 0.77H), 4.41 (d, 0.23H), 5.09 (d, 0.23H), 5.29 (d, 0.77H), 6.08 (d, 0.8H, NH), 2.09 (d, 0.2H, NH), 6.46-6.55 (m, 1H), 6.64 (t, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.16-7.64 (m, 6H), 13.81 (s, 1H).
^{19}F-NMR (DMSO-d_6); δ = -71.5, -71.7.

Example 23



α-[(Ethylsulfonyl)methyl]-2-fluoro-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

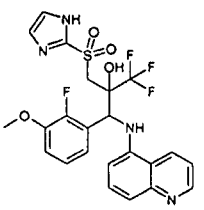
α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-2-fluoro-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol (36 mg, 0.08 mmol) is dissolved in ethyl acetate (15 mL). Saturated aqueous sodiumhydrogen carbonate (2.5 mL) is added followed by m-chloroperbenzoic acid (74%, 51 mg, 0.22 mmol). The mixture is stirred at ambient temperature for 2.5 h and dimethylsulphide (100 µL) is added. Stirring is continued for 20 minutes and the phases were then separated. The organic phase is washed trice with water, once with brine and then evaporated. Flash chromatography (SiO2, heptane-ethyl acetate gradient) and lyophilization ratio from dioxane gave the title compound as a single diastereomer (15 mg, 39%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6); δ = 1.24 (t, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.52 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.86 (dd, 1H).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6),D_2O added); δ = δ = 1.19 (t, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.03-7.21 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.80 (dd, 1H).

^{19}F-NMR (DMSO-d_6, D_2O added); δ = -73.7, -138.0.

Example 24



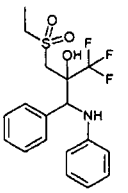
2-Fluoro-α-{[(imidazole-2-yl)sulfonyl]methyl}-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

2-Fluoro-α-{[(imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol di-trifluoroacetic acid salt (52 mg, 0.07 mmol) is dissolved in ethyl acetat (10 mL). Saturated aqueous sodiumhydrogen carbonate (2.5 mL) is added and the mixture is cooled to 0 °C. m-chloroperbenzoic acid (74%, 35 mg, 0.15 mmol) is added and the mixture was stirred at 0 °C for 1h and dimethylsulphide (100 µL) was then added. The cooling bath was removed and stirring was continued for additional 10 minutes. Ethyl acetate is added and the phases were separated. The organic phase was washed trice with water, once with brine and then evaporated. Flash chromatography (SiO2, heptane-ethyl acetate gradient) and lyophilization ratio from dioxane gave the title compound as a single diastereomer (24 mg, 63%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6); δ = 3.83 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.40 (d, 1H, NH), 7.03-7.14 (m, 2H), 7.15-7.59 (7H), 8.71 (d, 1H), 8.85 (dd, 1H), 13.74 (s, 1H, imidazole NH).

^{19}F-NMR (DMSO-$d_{6,}$); δ = -74.6, -137.9.

Example 25



α-[(Ethylsulfonyl)methyl]-β(phenylamino)-α(trifluoromethyl)benzeneethanol

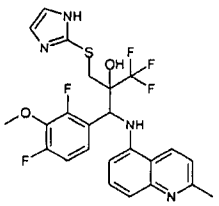
α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-β-[(phenyl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol (46 mg, 0.13 mmol, diastereomeric mixture, ratio 1:5) was dissolved in ethyl acetat (10 mL). Saturated aqueous sodiumhydrogen carbonate (2.5 mL) was added followed by m-chloroperbenzoic acid (74%, 70 mg, 0.3 mmol). After stirring for 70 min at ambient temperature, additional m-chloroperbenzoic acid (10 mg) was added and the mixture was stirred for additional 10 min. Dimethylsulphide (100 □L) was added and stirring was continued for 5 min. The phases were separated and the organic phase was

washed trice with water, once with brine and then evaporated. Flash chromatography (SiO2, heptane-ethyl acetate gradient) gave the title compound as a diastereomeric mixture (19 mg, 38%, diastereomeric ratio 1:5).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6); δ = 1.03 (t, 0.5H), 1.12 (t, 2.5H), 3.01-3.22 (m, 3H), 3.64 (d, 0.84H), 4.01 (d, 0.16H), 5.12 (d, 0.16H), 5.22 (d, 0.84H), 6.07 (d, 0.16H), 6.13 (d, 0.84H), 6.46-6.56 (m, 1H), 6.58-6.68 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 3H), 7.20-7.37 (m, 3H), 7.49 (d, 0.3H), 7.57 (d, 1.7H).

^{19}F-NMR (DMSO-d_6); δ = -70.9, -71.7.

Example 26

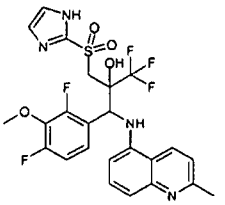


2,4-Difluoro-α-{[(imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

200 mg (0.47 mmmol) {[2,4-difluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl] methyl}-2-quinolin-5-amine (example 9) are dissolved in 2.0 ml DMF. 307 mg (0.94 mmol) caesium carbonate are added followed by 189 mg (1.89 mmol) 2-mercaptoimidazole. The mixture is vigorously stirred at ambient temperature for 4 hours. The reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase is washed with water and brine and evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 10% to 50%) yields 132 mg of the title compound as one single diastereomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.71 (s, 3H), 3.24 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.30 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

Example 27

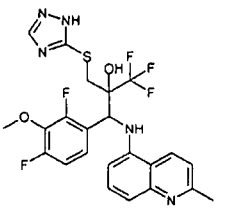


2,4-Difluoro-α-{[(imidazole-2-yl)sulfonyl]methyl}-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

30 mg (0.06 mmol) 2,4-difluoro-α-{[(imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol are dissolved in 6 ml ethyl acetate and 1.5 ml saturated aqueous sodium hydrogen carbonate is added followed by 32 mg (0.14 mmol) m-chloroperbenzoic acid. The two phased mixture is stirred vigorously for one hour at ambient temperature. The reaction is diluted with water, the phases are separated and the organic layer is washed with water and brine. After evaporation the residue is purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate / hexane / methanol 4 : 4 : 1).to give 3 mg of the desired sulfone as an amorphous solid.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.67 (s, 3H), 3.93 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.65 (d, 1H).

Example 28

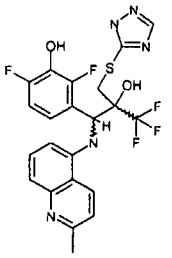


2,4-Difluoro-α-{[(1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

200 mg(0.47 mmmol) {[2,4-difluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl] methyl}-2-methylquinolin-5-amine (example 9) are dissolved in 2.0 ml DMF. 307 mg (0.94 mmol) Caesium carbonate are added followed by 190 mg (1.89 mmol) 3-mercapto-1,2,4-triazole. The mixture is vigorously stirred at ambient temperature for 4 hours. The reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase is washed with water and brine and evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 10% to 50%) yields 66 mg of the title compound as one single diastereomer.

^{1}H-NMR (DMSO d_6); δ = 2.57 (s, 3H), 3.35 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.31 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (d, 1H).

Example 29

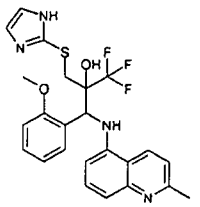


2,4-Difluoro-3-methoxy-α-{[(1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]methyl}-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

50 mg (0.09 mmol) 2,4-difluoro-α-{[(1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol are dissolved in 10 ml ethyl acetate and 2.5 ml saturated aqueous sodium hydrogen carbonate is added followed by 53 mg (0.24 mmol) m-chloroperbenzoic acid. The two phased mixture is stirred vigorously for one hour at ambient temperature. The reaction is diluted with water, the phases are separated and the organic layer is washed with water and brine. After evaporation the residue is purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (methanol in dichloromethan 10 %).to give 6 mg of the desired sulfone as an amorphous solid.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.66 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (d, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.66 (d, 1H).

Example 30



α-{[(Imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(quinolin-5-yl)amino)- α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

{(2-Methoxyphenyl)[2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

To 1.74 g (11 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 1.33 ml (11 mmol) 2-methoxybenzaldehyde in 33 ml toluene are added 50 µl acetic acid and 2 g molecular sieve. The mixture is heated over 2 hours under reflux and filtrated through a path of cellites after cooling. The solvent is evaporated and the residue is two times azeothrophed with small portions of toluene. 3.6 g of [1-(2-methoxyphenyl)methylidene]-(2-methylquinolin-5-yl)amine are obtained as a yellow oil. 2,25 ml (26 mmol) 1,1,1-Trifluoroepoxypropane in 38 ml THF and 11 ml hexane are cooled to -100°C and 15 ml of a 1,6 M n-butyl lithium solution in hexane are added over one hours while the temperature does not exceed -95°C. 10 Minutes after complete addition 3.6 g (11 mmol) raw [1-(2-methoxyphenyl)methylidene]-(2-methylquinolin-5-yl)amine in 49 ml THF are added over one hour while the temperature temperature does not exceed -95°C. After one hour at -100°C 12 ml diethyl ether are added and the reaction mixture is warmed to -10°C over one hour. The reaction was quenched by addition of saturated ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with diethyl ether, the combined organic phases washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 0 to 30%) yields 4.27g {(2-methoxyphenyl)[2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine as mixture of diastereomeres.

Diastereomer 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.09 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.15 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.36 (t, 1H) 7.40 (d, 1H), 8.23 (d, 1H).

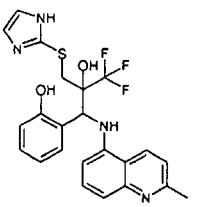
Diastereomer 2: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.74 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.79 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.53 (d,1H), 8.05 (d, 1H).

260 mg(0.67 mmmol) [2-(2-methoxyphenyl)-2-(2-trifluoromethyloxiranyl)ethyl]-(2-methylquinolin-5-yl)amine are dissolved in 2.8 ml DMF. 436 mg (1.34 mmol) Caesium carbonate are added followed by 268 mg (2.68 mmol) 2-mercaptoimidazole. The mixture is vigorously stirred at ambient temperature for 1.5 hours. The reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase is washed with water and brine and evaporated. Flash chromatography on silica gel (acetone in hexane 0 to 65%) yields 286 mg of the title compound as a mixture of diastereomeres which can be separated by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate).

Diastereomer 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.56 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.40 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

Diastereomer 2: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.72 (s, 3H), 3.20 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 8.30 (s, 1H).

Example 31



α-{[(Imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

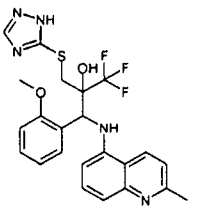
Analogously to example 10 266 mg (0.54 mmol) β-{[(Imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-α-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol in 22 ml dichloromethane are treated with 4.3 ml of a 1 M solution of boron tribromide in

dichloromethane at -30°C. The typical work up after 21 hours at room temperature and chromatography on silica gel (ethyl acetate 100%) yields 78 mg and 16 mg of two diastreomers.

Diastereomer 1: ^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.79 (d, 1H) 6.93 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.41, (d, 1H), 8.41 (d, 1H).

Diastereomer 2: ^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.64 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.39 (d, 1H).

Example 32

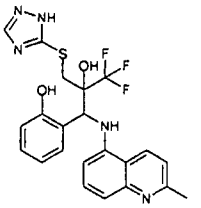


3-Methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-{[(1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]methyl}-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 30 257 mg (0.66 mmol) {[2-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 3-mercapto-1,2,4-triazole under the presence of 431 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 1.5 hours and chromatography on silica gel (acetone in hexane 0 -75%) yields 293 mg of the title compound as a mixture of two diastreomers. The major diastereomer can be purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate).

^{1}H-NMR (DMSO d_6); δ = 2.56 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.48 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 8.46 (d, 1H).

Example 33

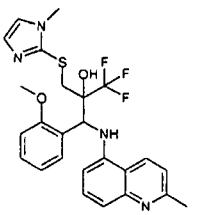


3-Hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-{[(1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]methyl}-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 10 271 mg (0.55 mmol) 3-methoxy-α-[(quinolin-5-yl)amino)-β-{[(1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]methyl}-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol in 22 ml dichloromethane are treated with 4.4 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane at -30°C. The typical work up after 22 hours at room temperature and chromatography on silica gel (methanol in dichloromethane 10 %) yields 14 mg of the major diastreomer.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.70 (s, 3H), 3.57 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.24 (s,1H), 8.46 (d, 1H).

Example 34



3-Methoxy-α-{[(1-Methylimidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

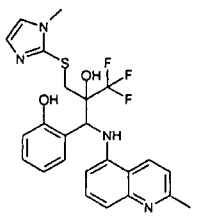
Analogously to example 30 264 mg (0.68 mmol) {[2-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 310 mg (2.7 mmol) 2-mercapto-1-methylindazole under the presence of 443 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 1.5 hours and chromatography on silica gel (acetone in hexane 0 -65%) yields 294 mg of the title compound as a mixture of

two diastreomers which can be purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate).

Diastereomer 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.45 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.91 (s,1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

Diastereomer 2: ^{1}H-NMR ($DMSO_6$); δ = 2.62 (s, 3H), 3.57 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.48 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.80-6.93 (m, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.45 (d, 1H).

Example 35



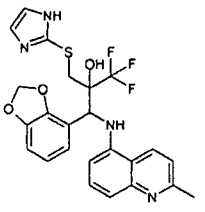
3-Hydroxy-α-{[(imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 10 271 mg (0.55 mmol) 3-methoxy-α-[(quinolin-5-yl)amino)-β-{[(1-methylindazol-2-yl)sulfanyl]methyl}-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol in 22 ml dichloromethane are treated with 4.4 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane at -30°C. The typical work up after 5 hours at room temperature yields quantitatively the title compound as a mixture of two diastereomers which can be purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate).

Diastereomer 1: ^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.67 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 5.46 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.17 (d,1H), 7.34 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

Diastereomer 2: ^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.64 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.62 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.39 (d, 1H).

Example 36



α-{[(Imidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)-1,3-benzodioxol-4-ethanol

{[1,3-Benzodioxo-4-yl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

Analogously to example 9, the corresponding imine is produced starting from 1.08 g (6.8 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 1.02 g (6.8 mmol) 4-formyl-1,3-benzodioxol in toluene. 1.9 g [(1,3-benzodioxol-4-yl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in THF are added to 1.14 ml (13.2 mmol) of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 9. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (acetone in hexane 10 % to 50 %) yield 2.32 g {[1,3-benzodioxol-4yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine as a mixture of two diastereomers.

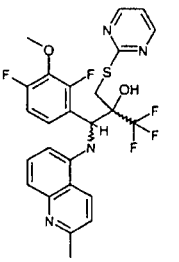
Diastereomer 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.17 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.77 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

Diastereomer 2: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.74 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

Analogously to example 30 203 mg (0.50 mmol) {[1,3-benzodioxol-4yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl}methyl]-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 202 mg (2.0 mmol) 2-mercaptoindazole under the presence of 329 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 1.5 hours and chromatography on silica gel (acetone in hexane 0 - 50%) yields 294 mg of the title compound as a mixture of two diastreomers. The major diastereomer can be purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.74 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 5.16 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.42 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.26 (d, 1H).

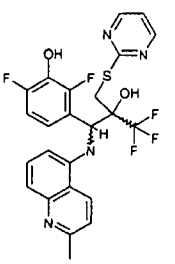
Example 37



2,4-Difluoro-α-{[(pyrimidin-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 30 200 mg (0.47 mmol) {[2,4-difluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 211 mg (1.9 mmol) 2-mercaptopyrimidine under the presence of 307 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 4 hours and chromatography on silica gel (acetone in hexane 0 -50%) yields 179 mg of the title compound as a single diastreomer. ^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 3.69 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 8.39-8.42 (m, 3H).

Example 38



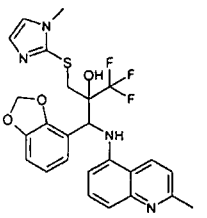
2,4-Difluoro-α-{[(pyrimidin-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-hydoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

Analogously to example 10 59 mg 2,4-Difluoro-α-{[(pyrimidin-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol in 5 ml dichloromethane are treated with 4.4 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane at -30°C. The typical work up after 22 hours at room temperature

and chromatography on silica gel (acetone in hexane 10 -50 %) yields 44 mg of the desired product.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 3.69 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.35 (d,1H), 7.37 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.41 (d, 2H).

Example 39

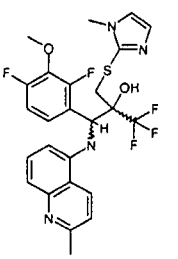


α-{[(1-Methylimidazole-2-yl)sulfanyl]methyl}-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)-1,3-benzodioxol-4-ethanol

Analogously to example 30 206 mg (0.51 mmol) {[1,3-benzodioxol-4yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 234 mg (2.1 mmol) 2-mercapto-1-methylindazole under the presence of 334 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 1.5 hours yields 230 mg of the raw title compound as a mixture of two diastreomers. The major diastereomer can be purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.74 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 5.13 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.39 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.25 (d, 1H).

Example 40

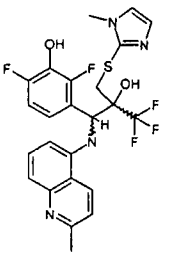


2,4-Difluoro-3-methoxy-α-{[(1-methylimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl}-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 30 200 mg (0.47 mmol) {[2,4-difluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 215 mg (1.9 mmol) 2-mercapto-1-methylindazole under the presence of 307 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 4 hours and chromatography on silica gel (acetone in hexane 0 -50 %) yields 132 mg of the title compound as a single diastreomer.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 3.38 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

Example 41

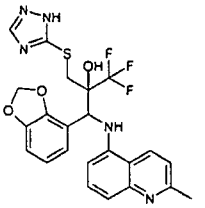


2,4-Difluoro-3-hydoxy-α-{[(1-methylimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl}-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 10 39 mg 2,4-Difluoro-α-{[(1-methylimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl}-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol in 3.5 ml dichloromethane are treated with 0.7 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane at -10°C. The typical work up after 22 hours at room temperature and preparative thin layer chromatography on silica gel (acetone in hexane 50 %) yields 4 mg of the desired product.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.66 (s, 3H), 3.35 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.58 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 8.41 (d, 1H).

Example 42

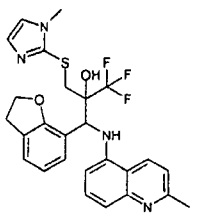


β-[(2-Methylquinolin-5-yl)amino)-α-{[(1,2,4-triazole-3-yl)sulfanyl]methyl}-α-(trifluoromethyl)-1,3-benzodioxol-4-ethanol

Analogously to example 30 209 mg (0.52 mmol) {[1,3-benzodioxol-4-yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 210 mg (2.1 mmol) 3-mercapto-1,2,4-triazole under the presence of 338 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 1.5 hours yields 250 mg of the raw title compound as a mixture of two diastreomers. The major diastereomer can be purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate).

^{1}H-NMR (DMSO d_6); δ = 2.57 (s, 3H), 3.35 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (d, 1H).

Example 43



α-{[(1-Methylimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl}-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino)-α-(trifluoromethyl)-1,3-benzodioxol-4-ethanol

{[Benzo-2,3-dihydrofuran-7-yl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

Analogously to example 9, the corresponding imine is produced starting from 1.05 g (6.6 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 0.98 g (6.6 mmol) 7-formylbenzo-2,3-dihdrofuran in toluene. 1.85 g (6.4 mmol) [(benzo-2,3-dihdrofuran-7-yl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in THF are added to 1.11 ml (13.2 mmol) of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 9. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (acetone in hexane 10 % to 50 %) yield

2.37 g {[benzo-2,3-dihydrofuran-7-yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine as a mixture of two diastereomers.

Diastereomer 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.70 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.12 (d, 1H), 3.24 (m, 2H), 4.63 (ddd, 1H), 4.69 (ddd, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.76 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 8.18 (d, 1H).

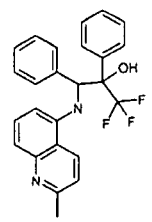
Diastereomer 2: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.22 (m, 1H), 4.58 -4.72 (m, 2H), 5.06 (d, 1H), 5.36 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.06 (d, 1H).

Analogously to example 30 204 mg (0.51 mmol) {[1,3-benzo-2,3-dihydro-7-yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl}methyl]-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 232 mg (2.0 mmol) 2-mercapto-1methylindazole under the presence of 332 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 1.5 hours yields 220 mg of the raw title compound as a mixture of two diastreomers. The diastereomers can be separated by preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate).

Diastereomer 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.60 (ddd, 1H), 4.68 (ddd, 1H), 5.18 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.28 (d, 1H).

Diastereomer 2: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.71 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.59 (s, 3H) ,4.66 (ddd, 1H), 4.71 (ddd, 1H), 5.22 (br, 1H), 5.90 (br, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.32 (m, 2H) 7.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

Example 44



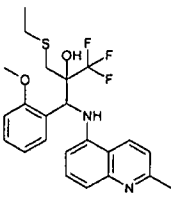
β-[(2-Methylquinolin-5-yl)amino]-α-phenyl-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

484 mg (2 mmol) Diethyl(phenyloxomethyl)phosphonate and 2,2,2-trifluoroacetophenone are stirred in 3 ml DMF together with 14 mg (0.22 mmol)

potassium cyanide for 3 hours (Demir et al. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10584-87). Direct chromatographic purification on silica gel (ethyl acetate in hexane 33 %) yields 580 mg phosphoric acid(1-benzoyl-2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)diethyl ester. 250 mg (0.6 mmol) of the phosphoric acid ester are stirred for 18 hours in 10 ml diethyl amine and 1 ml water. Evaporation and flash chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 33 %) yield 80 mg 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-1,2-diphenylpropan-1-one. 80 mg (0.29 mmol) 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-1,2-diphenylpropan-1-one, 0.2 ml tetra *t.*-butyl othotitanate and 45 mg (0.29 mmol) 5-amino-2-methylquinolin are refluxed for 18 hours in 3 ml toluene and 0.1 ml acetic acid. The reaction mixture is poured into water after cooling and filtrated through a path of cellites after stirring for 15 minutes and diluting with ethyl acetate. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate, the combined organic phases washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated to yield 90 mg of raw β-[(2-methylquinolin-5-yl)imino]-α-phenyl-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol. To 30 mg of the raw imine in 2 ml methanol and 0.5 ml THF are added 20 mg sodium borohydride in two portions. The mixture is stirred over 2 hours, after that period quenched by addition of acetone and saturated ammonium chloride solution and diluted with ethyl acetate. The phases are separated and the aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate, the combined organic phases washed with brine, dried over sodium sulphate and then evaporated. Preparative thin layer chromatography on silica gel (ethyl acetate in hexane 50%) yields 2 mg of the title compound and 8 mg of the starting material.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.72 (s, 3H), 5.08 (br, 1H), 5.24 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.31-7.45 (m, 8H), 7.56 (d, 2H), 7.75 (m, 3H).

Example 45

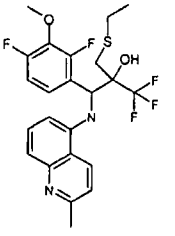


α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-2-methoxy-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

100 mg (0.26 mmmol) {[2-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine (example 29) are dissolved in 1 ml DMF. 168 mg (0.51 mmol) Caesium carbonate are added followed by 0.26 ml of a 1M ethanethiol solution in DMF. The mixture is vigorously stirred at ambient temperature for 4 hours. The reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase is washed with water and brine and evaporated. The crude product is purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (three 20x20 cm plates, acetone in hexane 50%). 51 mg of the title compound are obtained as a single diastereomer.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.08 (t, 3H), 2.40 (dq, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.80 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.52 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.51(d, 1H), 8.39 (d, 1H).

Example 46

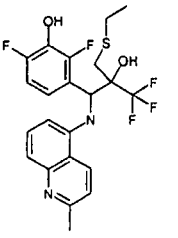


2,4-Difluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

100 mg (0.24 mmol) {[2,4-difluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl] methyl}-2-methylquinolin-5-amine are dissolved in 2 ml DMF. Caesium carbonate (161 mg, 0.5 mmol) was added followed by 0.26 ml of a 1M ethanethiol solution in DMF. The mixture is vigorously stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with water and then with brine and evaporated. The crude product is purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (five 20x20 cm plates, acetone in hexane 50 %). 50 mg of the title compound are obtained as a single diastereomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.15 (t, 3H), 2.42 (dq, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.85 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.24 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.17 (d, 1H).

Example 47

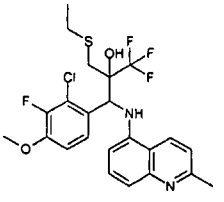


2,4-Difluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 10 40 mg (0.08 mmol) 2,4-difluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol in 1.6 ml dichloromethane are treated with 0.8 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane at -20°C. The typical work up after 22 hours at room temperature and chromatography on silica gel (acetone in hexane 50 %) yields 26 mg of the desired product.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.13 (t, 3H), 2.39 (dq, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.82 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.17 (d, 1H).

Example 48



2-Chloro-3-fluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

{[2-Chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

1g (6.2 mmol) 3-Chloro-2-fluoroanisole in 20 ml THF are cooled to -70°C and 2.7 ml of a 2.5 M n-butyl lithium solution in hexane are added. After one hour at -70° 3.93 ml DMF in 7 ml THF are added at -70°C and the mixture is sirred another hour at -70°C. 15 ml of a 1 M aqueous HCl are added and the reaction is warmed to ambient temperature over 18 hours. The reaction mixture is partitioned between diethyl ether and water. The aqueous phase is extracted with diethyl ether, the combined organic phases are washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The crude product is purified by chromatography on silica gel to yield 0.25 g 2-chloro-3-fluoro-4-methoxybenzaldehyde. Analogously to example 9, the corresponding imine is produced starting from 411 mg (2.6 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 490 mg (2.6 mmol) 2-chloro-3-fluoro-4-methoxybenzaldehyde in toluene. 800 mg (2.4 mmol) [(2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in THF are added to 0.42 ml (4.8 mmol) of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 9. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (acetone in hexane 0 % to 50 %) yield 796 mg and 100 mg of two diastereomers of {[2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine.

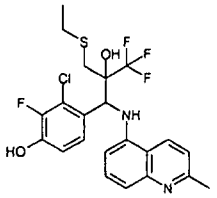
Diastereomer 1: 1H-NMR (CDCl3); δ = 2.29 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.16 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.18 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

Diastereomer 2: 1H-NMR (CDCl3); δ = 2.73 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.63 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.05 (d, 1H).

Analogously to example 45 100 mg (0.23 mmol) {[2-chloro-3-fluoro-4-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine(diastereomer 1) are reacted with 0.22 ml of the 1 M ethanthiol solution under the presence of 148 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 18 hours yields 47 mg of the raw title compound after preparative thin layer chromatography on silica gel (aceton in hexane 50 %).

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.09 (t, 3H), 2.42 (dq, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.43 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H).

Example 49

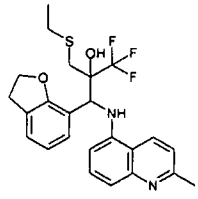


2-Chloro-3-fluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-4-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 10 100 mg (0.20 mmol) 2-Chloro-3-fluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol in 8 ml dichloromethane are treated with 2 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane at -30°C. The typical work up after 22 hours at room temperature and chromatography on silica gel (acetone in hexane 50 %) yields 26 mg of the desired product.

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.08 (t, 3H), 2.41 (dq, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.82 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), , 8.38 (d, 1H).

Example 50



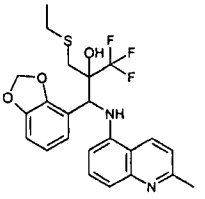
α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-ethanol

Analogously to example 45 100 mg (0.25 mmol) {[benzo-2,3-dihydrofuran-7-yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine (example 43) are reacted with 0.24 ml of the 1 M ethanthiol solution under the presence of 162 mg Caesium

carbonate in DMF. The typical work up after 18 hours yields 50 mg of the title compound after preparative thin layer chromatography on silica gel (aceton in hexane 50 %).

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.12 (t, 3H), 2.45 (dq, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.78 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.17 (t, 2H), 4.52 (ddd, 1H), 4.62 (ddd, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 8.39 (d, 1H).

Example 51

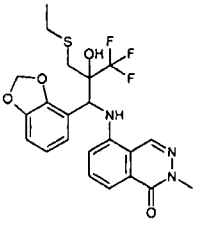


α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-1,3-benzodioxol-4-ethanol

Analogously to example 45 100 mg (0.25 mmol) {[1,3-benzodioxol-4-yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine (example 36) are reacted with 0.24 ml of the 1 M ethanthiol solution under the presence of 148 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 18 hours yields 41 mg of the title compound after preparative thin layer chromatography on silica gel (aceton in hexane 50 %).

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.16 (t, 3H), 2.52 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.76 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 8.38 (d, 1H).

Example 52



5-{[1-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-3-(ethylsulfanyl)-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)-propan-1-yl]amino}-2-methylphthalazin-1-on

5-({[1,3-Benzodioxo-4-yl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}amino)-2-methylphthalazin-1-on

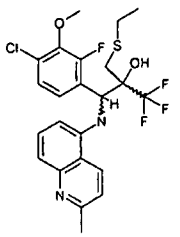
Analogously to example 9, the corresponding imine is produced starting from 1.2 g (6.8 mmol) 5-amino-2-methylphthalazin-1-on and 1.03 g (6.8 mmol) 4-formyl-1,3-benzodioxol in toluene. 2.07 g (6.7 mmol) 5-{[(1,3-benzodioxol-4-yl)methylene]amino}-2-methylphthalazin-1-on in THF are added to 1.16 ml (13.5 mmol) of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 9. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (acetone in hexane 0 % to 50 %) yield 2.0 g 5-({[1,3-benzodioxo-4-yl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl} amino)-2-methylphthalazin-1-on as a single diastereomer.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.78 (m, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.15 (d, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

Analogously to example 45 100 mg (0.24 mmol) 5-({[1,3-benzodioxo-4-yl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl} amino)-2-methylphthalazin-1-on are reacted with 0.24 ml of a 1 M ethanthiol solution under the presence of 155 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 18 hours yields 47 mg of the title compound after preparative thin layer chromatography on silica gel (aceton in hexane 50 %).

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.15 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.73 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.45 (s, 1H).

Example 53

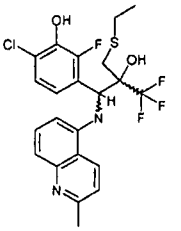


4-Chloro-2-fluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 45 100 mg (0.25 mmol) {[4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl] methyl}-(2-methylquinolin-5-yl)amine (example 13) are reacted with 0.24 ml of the 1 M ethanthiol solution under the presence of 148 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 2 hours yields 54 mg of the title compound after preparative thin layer chromatography on silica gel (aceton in hexane 50 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.16 (t, 3H), 2.45 (dq, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.86 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.26 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.17 (d, 1H).

Example 54

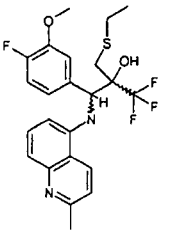


4-Chloro-2-fluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-hydoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 10 44 mg (0.087 mmol) 4-chloro-2-fluoro-α-[(ethylsulfanyl) methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl) benzeneethanol in 1.7 ml dichloromethane are treated with 0.87 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane at -20°C. The typical work up after 22 hours at room temperature and chromatography on silica gel (acetone in hexane 50 %) yields 30 mg of the desired product.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.14 (t, 3H), 2.41 (dq, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.82 (d, 1H), 3.05 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

Example 55

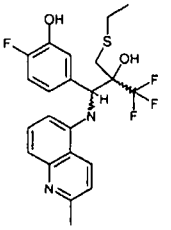


4-Fluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 45 100 mg (0.25 mmol) {[4-fluoro-3-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-(2-methylquinolin-5-yl)amine (example 11) are reacted with 0.27 ml of the 1 M ethanthiol solution under the presence of 160 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 2 hours yields 53 mg of the title compound after preparative thin layer chromatography on silica gel (aceton in hexane 50 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.17 (t, 3H), 2.47 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.86 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.85 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

Example 56



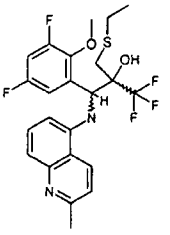
4-Fluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 10 42 mg (0.09 mmol) 4-fluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol in 1.7 ml

dichloromethane are treated with 0.9 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane at -20°C. The typical work up after 22 hours at room temperature and chromatography on silica gel (acetone in hexane 50 %) yields 28 mg of the desired product.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.15 (t, 3H), 2.44 (dq, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.87 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.92 (ddd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).

Example 57

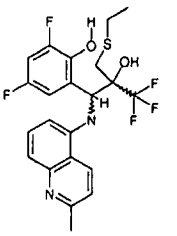


3,5-Difluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

Analogously to example 45 100 mg (0.24 mmol) {[3,5-difluoro-2-methoxyphenyl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine (example 14) are reacted with 0.25 ml of the 1 M ethanthiol solution under the presence of 148 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 2 hours yields 49 mg of the title compound after preparative thin layer chromatography on silica gel (aceton in hexane 50 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.13 (t, 3H), 2.39 (dq, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.89 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.40 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

Example 58

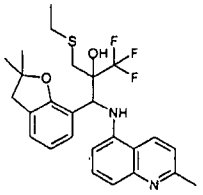


3,5-Difluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-2-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

Analogously to example 10 40 mg (0.20 mmol) 3,5-difluoro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol in 1.6 ml dichloromethane are treated with 0.82 ml of a 1 M solution of boron tribromide in dichloromethane at -20°C. The typical work up after 22 hours at room temperature and chromatography on silica gel (acetone in hexane 50 %) yields 29 mg of the desired product.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.13 (t, 3H), 2.31 (q, 2H), 2.36 (q, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 5.62 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.69 (ddd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 8.29 (d, 1H).

Example 59



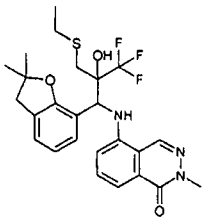
α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-ethanol

{[2,2-Dimethylbenzo-2,3-dihydrofuran-7-yl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine

Analogously to example 9, the corresponding imine is produced starting from 0.9 g (5.7 mmol) 5-amino-2-methylquinolin and 1.0 g (5.7 mmol) 7-formyl-2,3-dihdro-2,2-dimethylbenzofuran in toluene. 1.72 g (5.44 mmol) [(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)methylene]-2-methylquinolin-5-amine in THF are added to 0.94 ml (10.9

mmol) of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 9. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (ethyl acetate in hexane 10 % to 50 %) yield 1.07 g {[2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine as a single diastereomer.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.47 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 3.11 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.74 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.17 (d, 1H).
Analogously to example 45 100 mg (0.23 mmol) {[2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl][2-(trifluoromethyl)oxiranyl]methyl}-2-methylquinolin-5-amine are reacted with 0.26 ml of the 1 M ethanthiol solution under the presence of 152 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 2 hours yields 53 mg of the title compound after preparative thin layer chromatography on silica gel (aceton in hexane 50 %).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.14 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.42 (dq, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.94 (d, 1H), 3.00 (s, 2H), 3.07 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.21 (d, 1H).

Example 60



5-{[1-(2,3-Dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)-3-(ethylsulfanyl)-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)propan-1-yl]amino}-2-methylphthalazin-1-on

5-({[2,3-Dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl} amino)-2-methylphthalazin-1-on

Analogously to example 9, the corresponding imine is produced starting from 0.99 g (5.7 mmol) 5-amino-2-methylphthalazin-1-on and 1.0 g (5.7 mmol) 7-formyl-2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran in toluene. 1.95 g (5.7 mmol) 5-{[(2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl)methylene]amino}-2-methylphthalazin-1-on in THF are

added to 1.01 ml (11.7 mmol) of the lithiated 1,1,1-trifluoroepoxypropane at -100°C analogously to example 9. Typical work up and chromatographic purification on silica gel (ethyl acetate in hexane 10 % to 50 %) yield 0.68 g 5-({[2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}amino)-2-methylphthalazin-1-on as a single diastereomer.

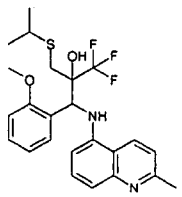
^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.47 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 3.11 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.36 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.21 (s, 1H).

Analogously to example 45 100 mg (0.22 mmol) 5-({[2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl][2-(trifluoromethl)oxiranyl]methyl}amino)-2-methylphthalazin-1-on are reacted with 0.25 ml of a 1 M ethanthiol solution under the presence of 146 mg Caesium carbonate in DMF. The typical work up after 2 hours yields 20 mg of the title compound after preparative thin layer chromatography on silica gel (isopropanol in hexane 10 %).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.13 (t, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.40 (dq, 2H), 2.91 (d, 1H), 3.02 (s, 2H), 3.04 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.06 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.27 (d, 1H).

Analogously to the examples described above the following Examples can be synthesized from the corresponding amine and aromatic aldehyde via the amino trifluoromethyl oxirane, which is opened in the last step by nucleophiles like methanol, water ethanol, thiomethanol, thioethanol, isopropylthiol, diethylamine or nitrile under base catalysis.

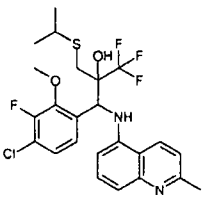
Example 61



α-[(Isopropylsulfanyl)methyl]-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.08 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.85 (d, 1H), 3.05 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.49 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 8.31 (d, 1H).

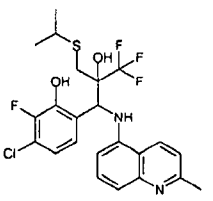
Example 62



4-Chloro-3-fluoro-α-[(isopropylsulfanyl)methyl]-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.08 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.42 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 8.39 (d, 1H).

Example 63

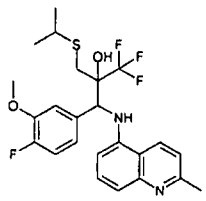


4-Chloro-3-fluoro-α-[(isopropylsulfanyl)methyl]-2-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.08 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 8.40 (d, 1H).

102

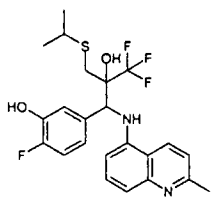
Example 64



4-Fluoro-α-[(isopropylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.16 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.82 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

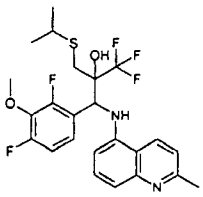
Example 65



4-Fluoro-α-[(isopropylsulfanyl)methyl]-3-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.18 (d, 3H), 1.20 (d, 3H), 2.47 (d, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.93 (d, 1H), 4.97 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.07 (ddd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.38 (d, 1H).

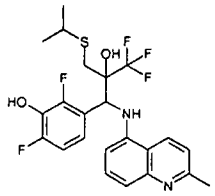
Example 66



2,4-Difluoro-α-[(isopropylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.15 (d, 3H), 1.16 (d, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.81 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.22 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.10 (ddd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.17 (d, 1H).

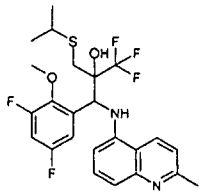
Example 67



2,4-Difluoro-3-hydroxy-α-[(isopropylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.14 (d, 6H), 2.67 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.80 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.88 (ddd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.22 (d, 1H).

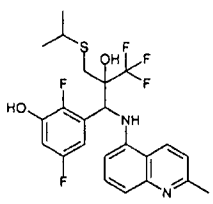
Example 68



3,5-Difluoro-α-[(isopropylsulfanyl)methyl]-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.14 (d, 6H), 2.64 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 4.11 (d, 3H), 5.38 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.82 (ddd, 1H), 6.96 (ddd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.29 (d, 1H).

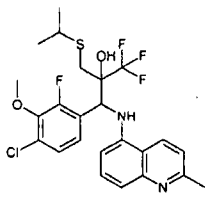
Example 69



3,5-Difluoro-2-hydroxy-α-[(isopropylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.13 (d, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.96 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (ddd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.34 (d, 1H).

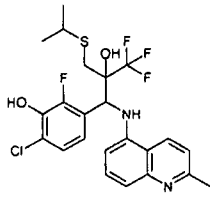
Example 70



4-Chloro-2-fluoro-α-[(isopropylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzeneethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.16 (d, 6H), 2.73 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.83 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.25 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.17 (d, 1H).

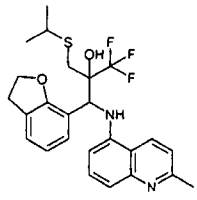
Example 71



4-Chloro-2-fluoro-3-hydroxy-α-[(isopropylsulfanyl)methyl] -β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzeneethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.15 (d, 6H), 2.70 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.79 (d, 1H), 3.05 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 8.17 (d, 1H).

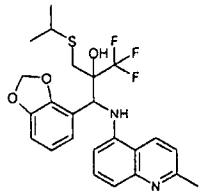
Example 72



α-[(Isopropylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-ethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.16 (d, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.23 (ddd, 2H), 4.64 (ddd, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.22 (d, 1H).

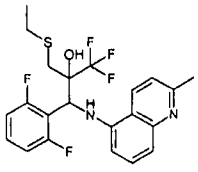
Example 73



α-[(Isopropylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-1,3-benzodioxol-4-ethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.15 (d, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.73 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 8.39 (d, 1H).

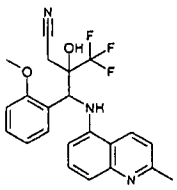
Example 74



2,6-Difluoro-α-(ethylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.16 (t, 3H), 2.49 (q, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.04 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.17 (d, 1H).

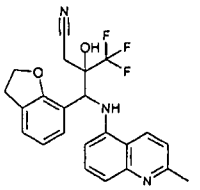
Example 75



3-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-3-(trifluoromethyl)butyronitril

1H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.71 (s, 3H), 2.83 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.41 (d, 1H), 5.94 (br, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.42 (m, 3H), 8.30 (d, 1H).

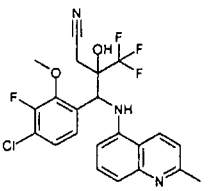
Example 76



3-Hydroxy-4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-3-(trifluoromethyl)butyronitril

1H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.72 (s, 3H), 2.81 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.24 (ddd, 2H), 4.61 (ddd, 1H), 4.75 (ddd, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

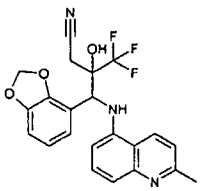
Example 77



4-(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl-4-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-3-(trifluoromethyl)-7-yl-3-hydroxybutyronitril

1H-NMR ($CDCl_3$); δ =2.74 (s, 3H), 2.77 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.43 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 8.39 (d, 1H).

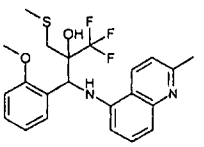
Example 78



4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-4-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-3-(trifluoromethyl)-3-hydroxybutyronitril

1H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 2.88 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.39 (d, 1H).

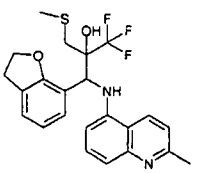
Example 79



2-Methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

1H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 2.91 (1, 2H), 2.97 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.49 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.22 (d, 1H).

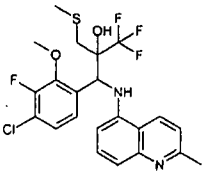
Example 80



β-[(2-Methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-ethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.04 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 3.23 (ddd, 2H), 4.64 (ddd, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.22 (d, 1H).

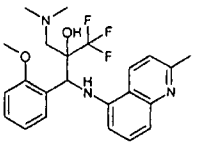
Example 81



4-Chloro-3-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.94 (s, 3H), 2.75 (d, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.10 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.36 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 8.22 (d, 1H).

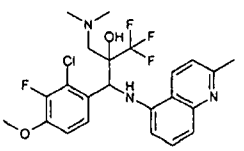
Example 82



α-[(Dimethylamono)methyl]-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.02 (br, 6H), 2.42 (d, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.73 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.34 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.86 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 8.24 (d, 1H).

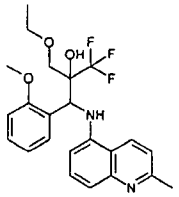
Example 83



2-Chloro-α-[(dimethylamino)methyl]-3-fluoro-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.02 (br, 6H), 2.42 (d, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.43 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H).

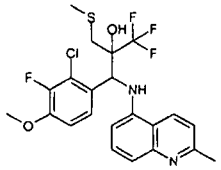
Example 84



2-Methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(ethoxymethyl)-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 2.91 (1, 2H), 2.97 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.49 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.22 (d, 1H).

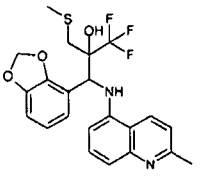
Example 85



2-Chloro-3-fluoro-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.12 (t, 3H), 2.35 (dq, 2H), 2.79 (d, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.04 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.43 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H).

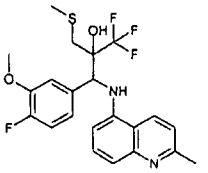
Example 86



α-[(Methylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-1,3-benzodioxol-4-ethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 2.91 (1, 2H), 2.97 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.49 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.22 (d, 1H).

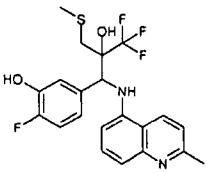
Example 87



4-Fluoro-α-[(methylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.10 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.89 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.06 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

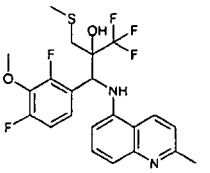
Example 88



4-Fluoro-3-hydroxy-α-[(methylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 4.82 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.05(dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 8.22 (d, 1H).

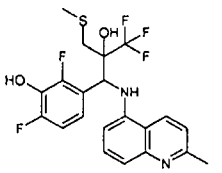
Example 89



2,4-Difluoro-α-[(methylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.06 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.86 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 5.26 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.83 (ddd, 1H), 7.11 (ddd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

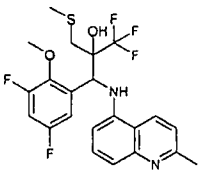
Example 90



2,4-Difluoro-3-hydroxy-α-[(methylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.02 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.83 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.89 (ddd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

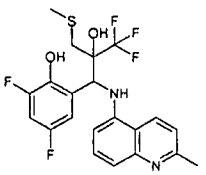
Example 91



3,5-Difluoro-α-[(methylsulfanyl)methyl]-2-methoxy-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.02 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 5.42 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.15 (d, 1H).

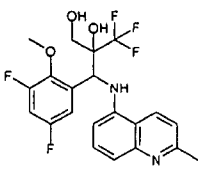
Example 92



3,5-Difluoro-2-hydroxy-α-[(methylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.99 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 5.62 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.70 (ddd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 8.15 (d, 1H).

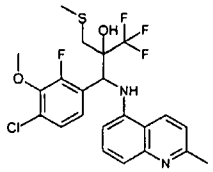
Example 93



2-{(3,5-Difluoro-2-methoxyphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.64 (s, 3H), 3.52 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.90 (ddd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 8.35 (d, 1H).

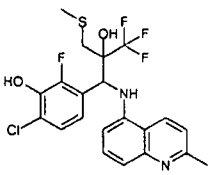
Example 94



4-Chloro-2-fluoro-α-[(methylsulfanyl)methyl]-3-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.08 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.88 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.28 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

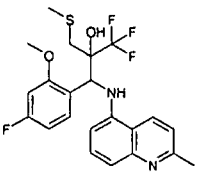
Example 95



4-Chloro-2-fluoro-3-hydroxy-α-[(methylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.04 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.83 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

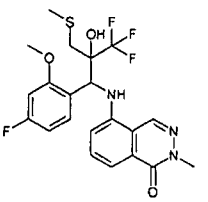
Example 96



4-Fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.97 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.86 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.41 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.60 (ddd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.18 (d, 1H).

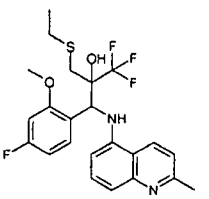
Example 97



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

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.96 (s, 3H), 2.81 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.32 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

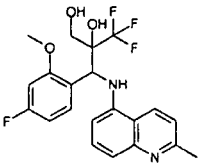
Example 98



4-Fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.10 (t, 3H), 2.33 (dq, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.39 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.60 (ddd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.22 (d, 1H).

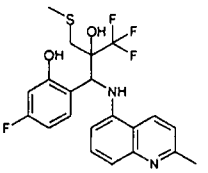
Example 99



2-{(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.63 (s, 3H), 3.58 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.59 (ddd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H).

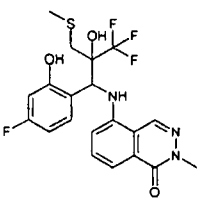
Example 100



4-Fluoro-2-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.95 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.45 (ddd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (d,1H), 7.52 (t, 1H), 8.35 (d, 1H).

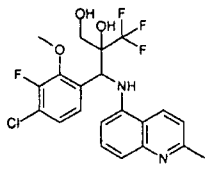
Example 101



5-{[1-(4-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino}-2-methyl-2*H*-phthalazin-1-one

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.98 (s, 3H), 2.62 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.17 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.64 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

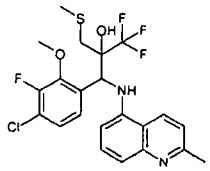
Example 102



2-{(4-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.70 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.12 (d, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.11 (d, 1H).

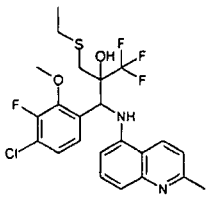
Example 103



4-Chloro-3-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.04 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 4.16 (d, 3H), 5.39 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.17 (d, 1H).

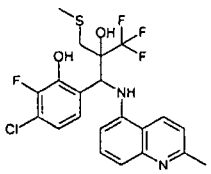
Example 104



4-Chloro-3-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.15 (t, 3H), 2.41 (dq, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 4.18 (d, 3H), 5.39 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.17 (d, 1H).

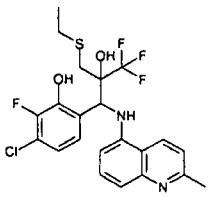
Example 105



4-Chloro-3-fluoro-2-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.00 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.05 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 5.59 (br, 1H), 5.91 (br, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 8.30 (d, 1H).

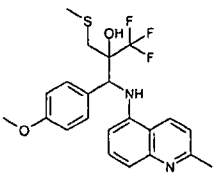
Example 106



4-Chloro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-fluoro-2-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]- α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.11 (t, 3H), 2.44 (dq, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.83 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 8.40 (d, 1H).

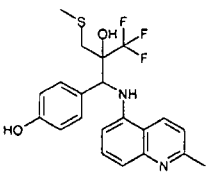
Example 107



4-Methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.08 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.90 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

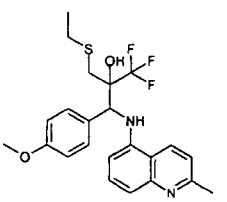
Example 108



4-Hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.08 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

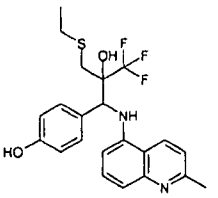
Example 109



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.15 (t, 3H), 2.45 (q, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.87 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.86 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 8.34 (d, 1H).

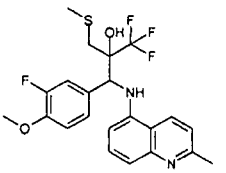
Example 110



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-4-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.17 (t, 3H), 2.44 (d, 1H), 2.51 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 8.39 (d, 1H).

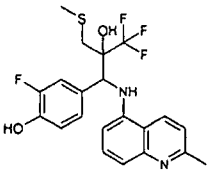
Example 111



3-Fluoro-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.10 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.87 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

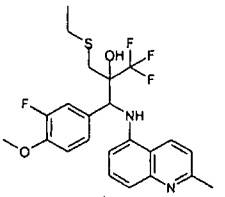
Example 112



3-Fluoro-4-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.07 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 4.82 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 8.21 (d, 1H).

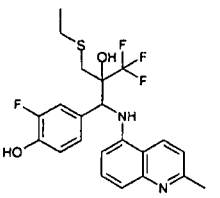
Example 113



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-3-fluoro-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.18 (t, 3H), 2.47 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.88 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.84 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.23 (d, 1H).

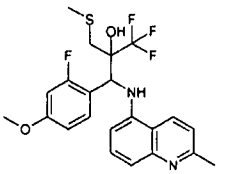
Example 114



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-3-fluoro-4-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.16 (t, 3H), 2.45 (q, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.87 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 8.23 (d, 1H).

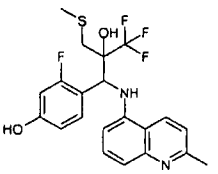
Example 115



3-Fluoro-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.03 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.85 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.23 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

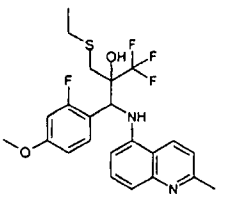
Example 116



2-Fluoro-4-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.85 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.30 (m, 3H), 8.24 (d, 1H).

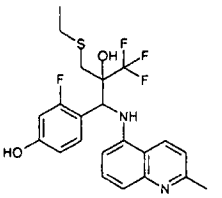
Example 117



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-2-fluoro-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.13 (t, 3H), 2.40 (dq, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.23 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

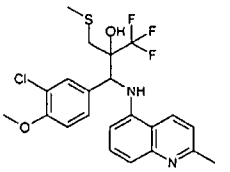
Example 118



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-2-fluoro-4-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.16 (t, 3H), 2.44 (dq, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.87 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.32 (m, 3H), 8.23 (d, 1H).

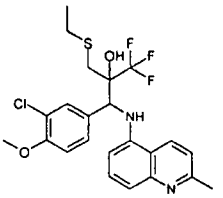
Example 119



3-Chloro-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.11 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.80 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.18 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

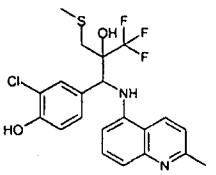
Example 120



3-Chloro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.18 (t, 3H), 2.46 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.86 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.82 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.25 (d, 1H).

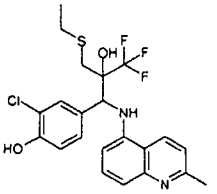
Example 121



3-Chloro-4-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.08 (s, 3H), 2.41 (d, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

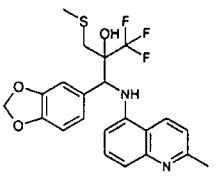
Example 122



3-Chloro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-4-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.16 (t, 3H), 2.45 (q, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.86 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

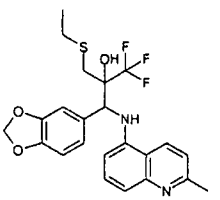
Example 123



β-[(2-Methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl) 1,3-benzodioxol-5-ethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.10 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 4.85 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.21 (d, 1H).

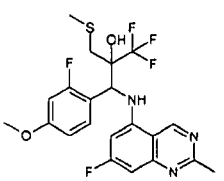
Example 124



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-1,3-benzodioxol-5-ethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.18 (t, 3H), 2.48 (q, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.21 (d, 1H).

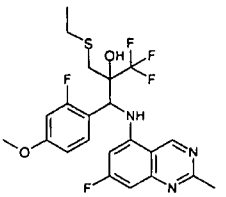
Example 125



2-Fluoro-β-[(7-fluoro-2-methylquinazolin-5-yl)amino]-4-methoxy-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.99 (s, 3H), 2.81 (d, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.02 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.12 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 9.35 (s, 1H).

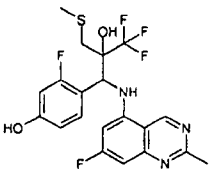
Example 126



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-2-fluoro-β-[(7-fluoro-2-methylquinazolin-5-yl)amino]-4-methoxy-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.12 (t, 3H), 2.35 (dq, 2H), 2.79 (d, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.04 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.10 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H).

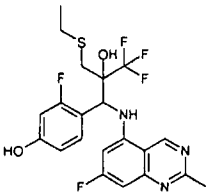
Example 127



2-Fluoro-β-[(7-fluoro-2-methylquinazolin-5-yl)amino]-4-hydroxy-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.14 (s, 3H), 2.74 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.97 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H).

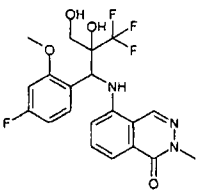
Example 128



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-2-fluoro-β-[(7-fluoro-2-methylquinazolin-5-yl)amino]-4-hydroxy-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.15 (t, 3H), 2.49 (dq, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 9.47 (s, 1H).

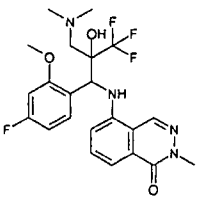
Example 129



5-{[1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino}-2-methyl-2*H*-phthalazin-1-one

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 3.57 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 8.42 (s, 1H).

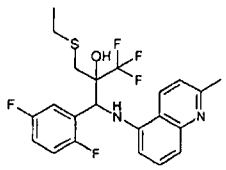
Example 130



5-{[2-([Dimethylamino]methyl)-1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propyl]amino}-2-methyl-2*H*-phthalazin-1-one

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.22 (s, 6H), 2.59 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.32 (s, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.42 (s, 1H).

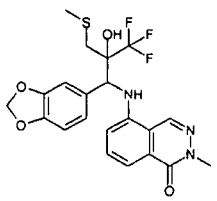
Example 131



2,5-Difluoro-α-(ethylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)-benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.19 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.79 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 8.46 (d, 1H).

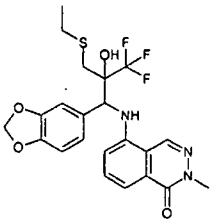
Example 132



5-{[1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-([methylsulfanyl]methyl)propyl]amino}-2-methyl-2*H*-phthalazin-1-one

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.12 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 4.77 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

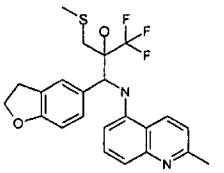
Example 133



5-{[1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-([ethylsulfanyl]methyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]amino}-2-methyl-2*H*-phthalazin-1-one

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.19 (t, 3H), 2.48 (q, 2H), 2.87 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.73 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.28 (s, 1H).

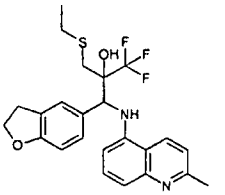
Example 134



β-[(2-Methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-ethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.09 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 3.17 (ddd, 2H), 4.55 (ddd, 2H), 4.87 (br, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

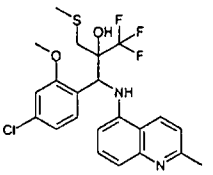
Example 135



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]- α-(trifluoromethyl)-2,3-dihydrobenzofuran -5-ethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.17 (t, 3H), 2.46 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.89 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.17 (ddd, 2H), 4.55 (ddd, 2H), 4.83 (s, 1H), 5.95 (br, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 8.25 (d, 1H).

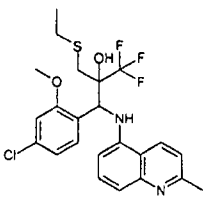
Example 136



4-Chloro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.04 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.75 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.38 (d, 1H).

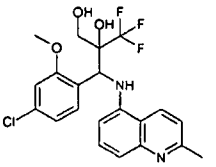
Example 137



4-Chloro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.11 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 8.38 (d, 1H).

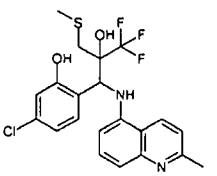
Example 138



2-{(4-Chloro-2-methoxyphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.64 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 8.34 (d, 1H).

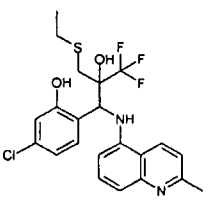
Example 139



4-Chloro-2-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.02 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.85 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 8.39 (d, 1H).

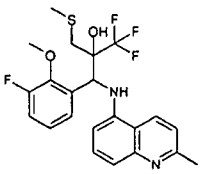
Example 140



4-Chloro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-2-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.14 (t, 3H), 2.45 (dq, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 8.43 (d, 1H).

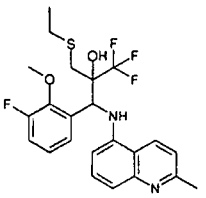
Example 141



3-Fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.14 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 4.08 (d, 3H), 5.77 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.96 (ddd, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 8.48 (d, 1H).

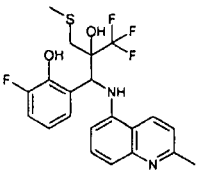
Example 142



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-3-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.17 (t, 3H), 2.56 (dq, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.21 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 4.08 (d, 3H), 5.77 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.96 (ddd, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 8.49 (d, 1H).

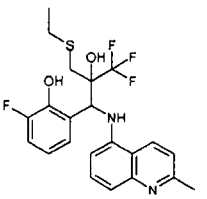
Example 143



3-Fluoro-2-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.02 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 5.52 (br, 1H), 5.92 (br, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.78 (ddd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 8.26 (d, 1H).

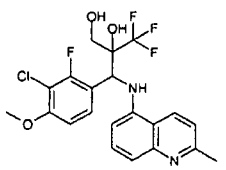
Example 144



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-3-fluoro-2-hydroxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.07 (t, 3H), 2.39 (dq, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.87 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.70 (ddd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.38 (d, 1H).

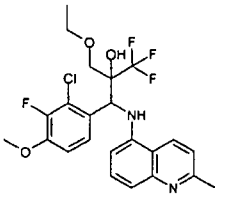
Example 145



2-{(3-Chloro-2-fluoro-4-methoxyphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.68 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.36 (d, 1H).

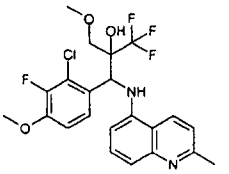
Example 146



2-Chloro-α-(ethoxymethyl)-3-fluoro-4-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.21 (t, 3H), 2.72 (s, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.72 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.42 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 8.15 (d, 1H).

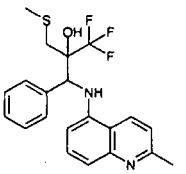
Example 147



2-Chloro-3-fluoro-4-methoxy-α-(methoxymethyl)-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 3.12 (d, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.50 (d, 1H), 3.81 (d, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H).

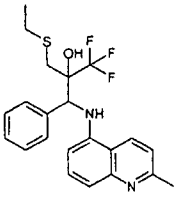
Example 148



β-[(2-Methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.08 (s, 3H), 2.42 (d, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.60 (d, 2H), 8.41 (d, 1H).

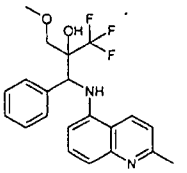
Example 149



α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.16 (t, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.50 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 5.09 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.61 (d, 2H), 8.41 (d, 1H).

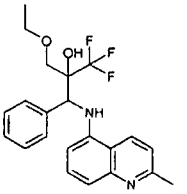
Example 150



α-(Methoxymethyl)-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 3.00 (d, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.54 (d, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.53 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

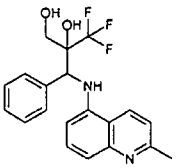
Example 151



α-(Ethoxymethyl)-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.28 (t, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.06 (d, 1H), 3.44 (dq, 2H), 3.59 (d, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.53 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

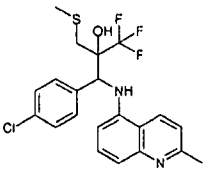
Example 152



3,3,3-Trifluoro-2-{[(2-methylquinolin-5-yl)amino]phenylmethyl}propane-1,2-diol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.64 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

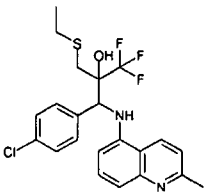
Example 153



4-Chloro-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.08 (s, 3H), 2.41 (d, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.93 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

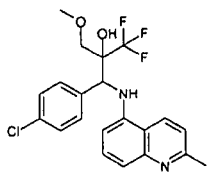
Example 154



4-Chloro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.17 (t, 3H), 2.43 (d, 1H), 2.51 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.95 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

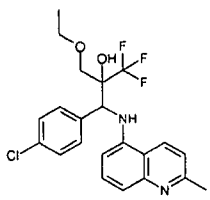
Example 155



4-Chloro-α-(methoxymethyl)-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.52 (d, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

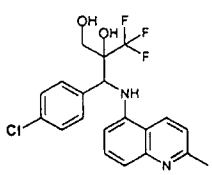
Example 156



4-Chloro-α-(ethoxymethyl)-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.26 (t, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.02 (d, 1H), 3.43 (dq, 2H), 3.59 (d, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.38 (d, 1H).

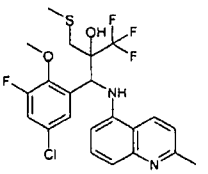
Example 157



2-{(4-Chlorphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.65 (s, 3H), 3.27 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.39 (d, 1H).

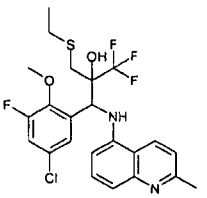
Example 158



5-Chloro-3-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.06 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.81 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 4.09 (d, 3H), 5.55 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H).

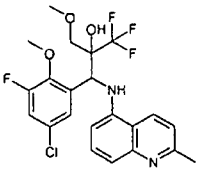
Example 159



5-Chloro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.13 (t, 3H), 2.48 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 4.10 (d, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H).

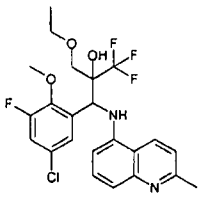
Example 160



5-Chloro-3-fluoro-2-methoxy-α-(methoxymethyl)-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.73 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 4.06 (d, 3H), 5.45 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 8.11 (d, 1H).

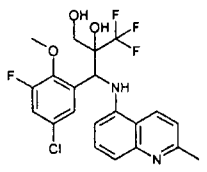
Example 161



5-Chloro-α-(ethoxymethyl)-3-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.23 (t, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.34 (d, 1H), 3.47 (dq, 2H), 3.61 (d, 1H), 4.05 (d, 3H), 5.54 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H).

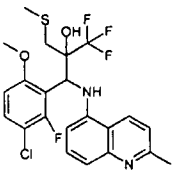
Example 162



2-{(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxyphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.69 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.08 (d, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.18 (d, 1H).

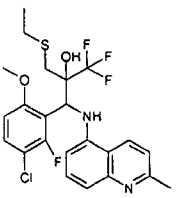
Example 163



3-Chloro-2-fluoro-6-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.28 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.04 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.99 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.41 (d, 1H).

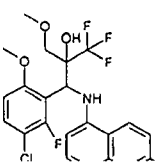
Example 164



3-Chloro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-2-fluoro-6-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); mixture of two diastereomers δ = 1.21 (t, 1.5H), 1.26 (t, 1.5H), 2.60 (q, 2H), 2.72 (s, 1.5H), 2.73 (s, 1.5H), 3.05 (d, 0.5H), 3.08 (d, 0.5H), 3.18 (d, 0.5H), 3.22 (d, 0.5H), 3.88 (s, 1.5H), 3.96 (s, 1.5H), 5.64 (d, 1H), 5.76 (d, 0.5H), 5.87 (d, 0.5H), 6.60 (d, 1H), 6.66 (d, 0.5H), 6.73 (d, 0.5H), 7.27 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 8.11 (d, 0.5H), 8.16 (d, 0.5H).

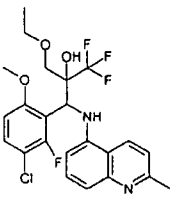
Example 165



3-Chloro-2-fluoro-6-methoxy-α-(methoxymethyl)-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = .73 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.66 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).

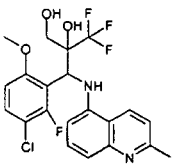
Example 166



3-Chloro-α-(ethoxymethyl)-2-fluoro-6-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.17 (t, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.48 (dq, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.68 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.08 (d, 1H).

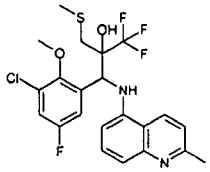
Example 167



2-{(3-Chloro-2-fluoro-6-methoxyphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR (CD_3OD); mixture of two diastereomers δ = 2.64 (s, 3H), 3.78 (s, 1.5H), 3.86 (d, 0.5H), 3.91 (d, 0.5H), 3.96 (s, 1.5H), 4.00 (d, 0.5H), 4.02 (d, 0.5H), 5.73 (s, 1H), 5.85 (s, 0.5H), 6.50 (d, 0.5H), 6.61 (d, 0.5H), 6.72 (d, 0.5H), 6.82 (d, 0.5H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.32 (d, 0.5H), 8.35 (d, 0.5H).

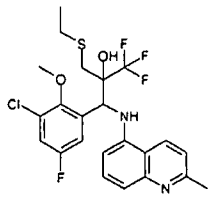
Example 168



3-Chloro-5-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.06 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 5.43 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

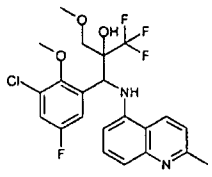
Example 169



3-Chloro-α-[(ethylsulfanyl)methyl]-5-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.12 (t, 3H), 2.37 (dq, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.97 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 5.36 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.16 (d, 1H).

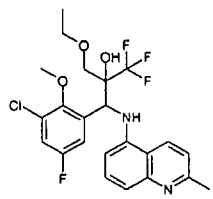
Example 170



3-Chloro-5-fluoro-2-methoxy-α-(methoxymethyl)-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.74 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.56 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.33 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.16 (d, 1H).

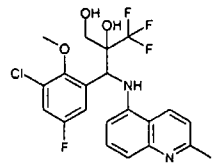
Example 171



3-Chloro-α-(ethoxymethyl)-5-fluoro-2-methoxy-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.23 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.47 (dq, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.35 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 8.16 (d, 1H).

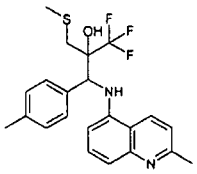
Example 172



2-{(3-Chloro-5-fluoro-2-methoxyphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2.74 (s, 3H), 3.60 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 5.34 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 8.16 (d, 1H).

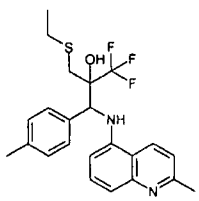
Example 173



4-Methyl-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-[(methylsulfanyl)methyl]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.43 (d, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.89 (d, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

Example 174

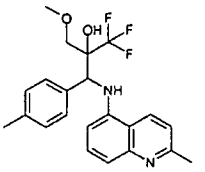


α-[(Ethylsulfanyl)methyl]-4-methyl-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.17 (t, 3H), 2.27 (s, 3H),2.46 (d, 1H), 2.51 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 8.40 (d, 1H).

175

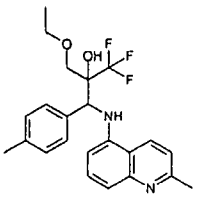
Example 175



α-(Methoxymethyl)-4-methyl-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.26 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.98 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.50 (d, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 8.37 (d, 1H).

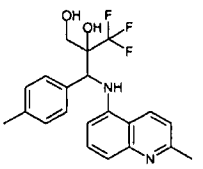
Example 176



α-(Ethoxymethyl)-4-methyl-β-[(2-methylquinolin-5-yl)amino]-α-(trifluoromethyl)benzenethanol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 1.27 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.06 (d, 1H), 3.43 (dq, 2H), 3.57 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 8.37 (d, 1H).

Example 177



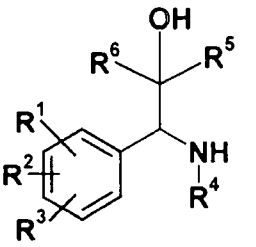
2-{(4-Methylphenyl)[(2-methylquinolin-5-yl)amino]methyl}-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diol

^{1}H-NMR (CD_3OD); δ = 2.26 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.35 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 7. 10 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 8.39 (d, 1H).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.18 (t, 3H), 2.45 (dq, 2H), 2.85 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.19 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.68 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.98 (d, 1H).

Claims

1. Stereoisomers of general formula I



(I)

wherein

$R^1$and R^2 independently of one another, mean a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, an optionally substituted (C_1-C_{10})-alkyl group, an optionally substituted (C_1-C_{10})-alkoxy group, a (C_1-C_{10})-alkylthio group, a (C_1-C_5)-perfluoroalkyl group, a cyano group, a nitro group, or R^1 and R^2 together mean a group that is selected from the groups -O-$(CH_2)_p$-O-, –O-$(CH_2)_p$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{p+2}$-, -NH-$(CH_2)_{p+1}$, -N(C_1-C_3-alkyl)-$(CH_2)_{p+1}$, and -NH-N=CH-,
in which p = 1 or 2, and the terminal oxygen atoms and/or carbon atoms and/or nitrogen atoms are linked to directly adjacent ring-carbon atoms, or NR^7R^8,
in which R^7 and R^8, independently of one another, means hydrogen, C_1-C_5-alkyl or (CO)-(C_1-C_5)-alkyl,

R^3 means a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a cyano group,

an optionally substituted (C_1-C_{10})-alkyl group, a (C_1-C_{10})-alkoxy group, a (C_1-C_{10})-alkylthio group, or a (C_1-C_5)-perfluoroalkyl group,

R^4 means a monocyclic, or bicyclic, aromatic, partially aromatic, or non-aromatic ring system, which optionally contains 1-4 nitrogen atoms, 1-2 oxygen atoms and/or 1-2 sulfur atoms and optionally is substituted in one or more places by a radical that is selected from the group carbonyl, halogen, hydroxy, or (C_1-C_5)-alkyl, which optionally can be

substituted by 1-3 hydroxy groups, 1-3 (C_1-C_5)alkoxy groups and/or 1-3 $COOR^6$ groups, (C_1-C_5)alkoxy, (C_1-C_5)-alkylthio, (C_1-C_5)-perfluoroalkyl, cyano, nitro, or

two substituents together form a group that is selected from the groups

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

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

NR^7R^8, in which R^7 and R^8, independently of one another, can be

hydrogen, C_1-C_5-alkyl or (CO)-C_1-C_5-alkyl

$(CO)NR^{11}R^{12}$, in which R^{11} and R^{12}, independently of one another, mean hydrogen or a C_1-C_5-alkyl group, or a (C_1-C_5-alkylene)-O-(CO)-(C_1-C_5)alkyl group,

R^5 means a partially or completely fluorinated C_1-C_3-alkyl group,

R^6 means a group selected from

$-(C_1-C_{10})$-alkyl, which may be optionally partially or completely halogenated

$-(C_2-C_{10})$-alkenyl,

$-(C_2-C_{10})$-alkynyl,

$-(C_1-C_8)$alkyl(C_3-C_7)cycloalkyl,

$-(C_2-C_8)$alkenyl(C_3-C_7)cycloalkyl,

$-(C_1-C_8)$alkylheterocyclyl,

$-(C_2-C_8)$-alkenylheterocyclyl,

$-R^9$,

$-(C_1-C_8)$alkyl-R^9,

$-(C_2-C_8)$alkenyl-R^9,

$-(C_2-C_8)$alkynyl-R^9,

$-CH_2-S-(C_1-C_{10})$-alkyl,

$-CH_2-S-R^9$,
$-CH_2-SO_2-R^9$,
$-(CH_2)_n-R^9$,
$-CH_2-SO_2-(C_1-C_{10})$-alkyl,
$-(CH_2)_n-CN$
$-(CH_2)_n$-Hal, in which Hal means F, Cl, or I
$-CH_2-O-(C_1-C_{10})$-alkyl,
$-(CH_2)_n-NR^7R^8$ in which R^7, R^8 have the meaning indicated above
$-CH_2-O-R^9$,

with the exception of $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH=C(CH_3)_2$ or $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$

in which

R^9 means an aryl which may optionally be substituted with 1-3 alkyl, hydroxy, halogen, cyano or C_1-C_5-alkoxygroups or a heteroarylgroup in which the heteroarylgroup may contain 1-3 heteroatoms which may optionally be substituted with 1-3 alkyl, hydroxy, halogen, cyano or C_1-C_5-alkoxygroups,

n means an integer selected from 1, 2, 3, 4, 5.

2. Stereoisomers according to claim 1, wherein at least one of the groups R^1-R^3 is selected from the group C_1–C_5-alkyl, C_1-C_5-alkoxy, C_1-C_5-alkylthio, C_1-C_5-perfluoroalkyl, halogen, hydroxy, cyano, nitro, $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}$, $N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{p+1}$, or $-NH-N=CH-$,
in which p = 1 or 2, and the terminal oxygen atoms and/or carbon atoms are linked with directly adjacent ring-carbon atoms,
or NR^7R^8,
in which R^7 and R^8, independently of one another, can be hydrogen, C_1-C_5-alkyl or (CO)-C_1-C_5-alkyl.

3. Stereoisomers according to claim 1, wherein at least one of the groups R^1-R^3 is selected from the group hydroxy, methoxy, fluoro, chloro,

or in which 2 adjacent groups R^1-R^3 form a $-O-CH_2-O-$, a $-CH_2-CH_2-O-$ or a $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ group.

4. Stereoisomers according to claim 1, wherein R^4 means an optionally substituted phthalidyl, indolyl, isoindolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, dihydroisoquinolinyl, dihydroquinolinyl, thiophthalidyl, benzoxazinonyl, phthalazinonyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinolonyl, isoquinolonyl, indazolyl, benzothiazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, 1,7- or 1,8-naphthyridinyl, indolonyl, isoindolonyl, dihydroindolonyl, dihydroisoindolonyl, benzimidazole, coumarinyl, isocoumarinyl, pyrazolopyrimidinyl or indolyl group that is linked via any position.

5. Stereoisomers according to claim 1, wherein ring system contained in R^4 is substituted with 1 to 3 of the same or different radicals from the group C_1-C_3-alkyl, hydroxy, carbonyl or halogen.

6. Stereoisomers according to claim 5, wherein ring system contained in R^4 is substituted with methyl, chlorine or fluorine.

7. Stereoisomers according to claim 5, wherein R^4 is phenyl, naphthyl, quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be optionally substituted independently with 1-3 radicals selected from the group carbonyl, C_1-C_3-alkyl, chlorine or fluorine.

8. Stereoisomers according to claim 1, wherein R^5 is selected from $-CF_3$ and $-C_2F_5$.

9. Stereoisomers according to claim 1, wherein R^6 is selected from benzyl, propyl, chloromethyl, bromomethyl, ethylsulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfonylmethyl, 1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl, (1-methyl-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (1H-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, pyrimidine-2-yl-sulfanylmethyl, 2-propylsulfanylmethyl, cyanomethyl, methylsulfanylmethyl, dimethylaminomethyl, ethoxymethyl-, hydroxymethyl, ethoxymethyl.

10. Stereoisomers according to claim 1, wherein

at least one of R^1, R^2, R^3 is selected from
methoxy, hydroxy, fluoro, chloro, methyl,

or R^1 and R^2 together mean a group -O-CH_2-O- , -CH_2-CH_2-O- or -CH_2-$C(CH_3)_2$-O- (forming together with the phenyl group to which they are bound a five membered ring),

R^4 is selected from quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be substituted independently one or two times by carbonyl, methyl or fluorine

R^5 is $-CF_3$

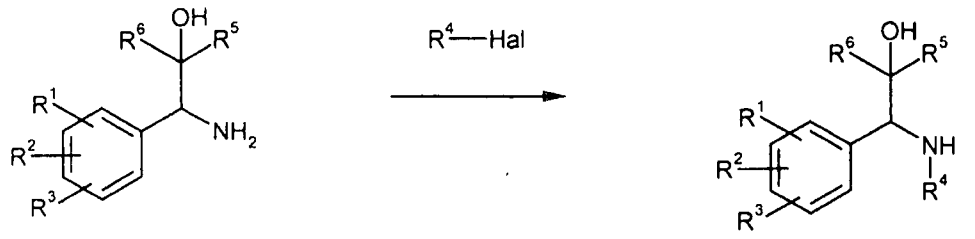
R^6 is selected from
benzyl, propyl, chloromethyl, bromomethyl, ethylsulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfonylmethyl, 1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl, (1-methyl-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (1H-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, pyrimidine-2-yl-sulfanylmethyl, 2-propylsulfanylmethyl, cyanomethyl, methylsulfanylmethyl, dimethylaminomethyl, ethoxymethyl-, hydroxymethyl, ethoxymethyl.

11. Compounds according to at least one of claims 1-10 in enantiomerically pure form.

12. Use of the stereoisomers according to at least one of claims 1-11 for the manufacture of pharmaceutical agents.

13. Use of the stereoisomers according to at least one of claims 1-11 for the manufacture of pharmaceutical agents for treating inflammatory diseases.

14. Process for the manufacture of compounds of general formula I, characterized in that amines of general formula V are reacted under aromatic amination conditions with arylhalogens of formula R^4-Hal



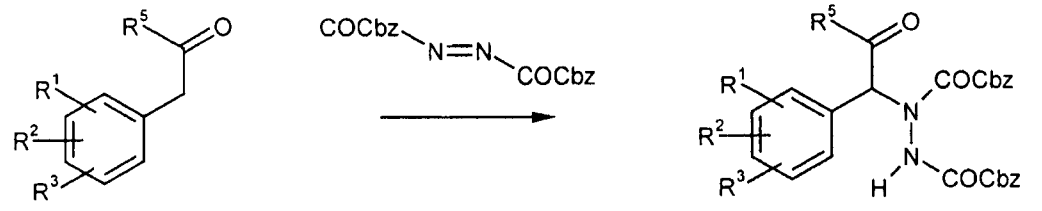
(V) (I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings that are indicated in claim 1 and

Hal has the meaning of chlorine, bromine or iodine.

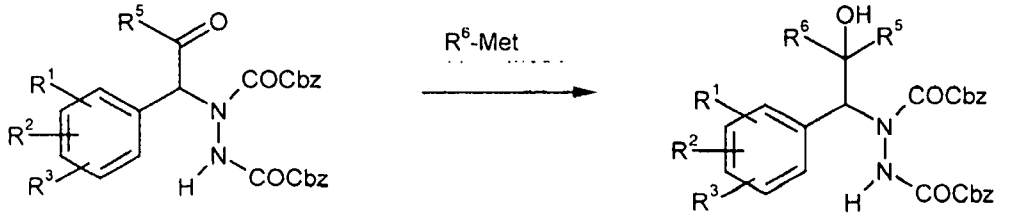
15. Process for the manufacture of intermediates of general formula V, in a process for the manufacture of compounds of general formula I characterized in that

ketones of general formula II are reacted with azadicarboxylates under use of LDA or (L) or (D)-proline catalysis to compounds of formula III



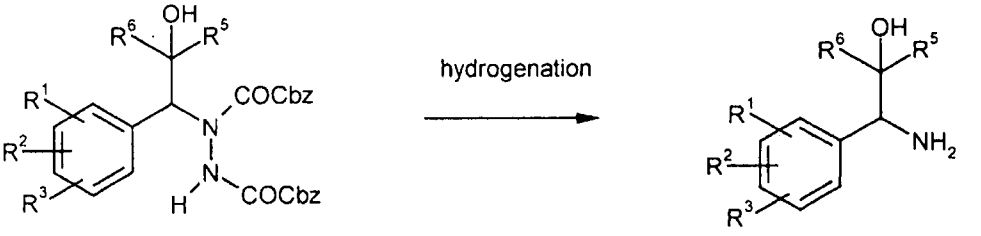
(II) (III)

further reaction of compounds of formula III with Grignard, organo-lithium- or organo-indium reagents of formula R^6-Met to yield hydrazino alcohols of formula (IV)



(III) (IV)

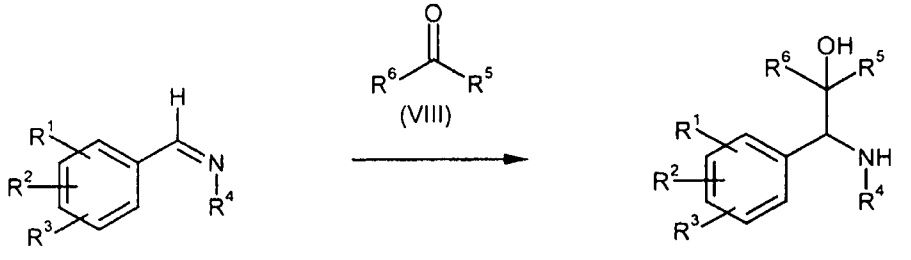
and subsequent catalytic hydrogenation of compound of formula IV to yield a compound of formula V



(IV) (V)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings that are indicated in claim 1,
Met has the meaning of Mg-Hal, Li, InR^6Hal or $InHal_2$,
Hal has the meaning of chlorine, bromine or iodine and
COCbz has the meaning of a Carboxybenzyl group.

16. Process for the manufacture of compounds of general formula I, characterized in that imines of general formula VII are reacted with ketones of formula VIII by use of low valent transition metal salts as catalysts



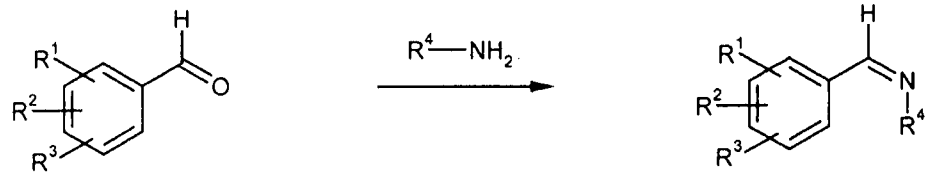
(VII) (I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings that are indicated in claim 1.

17. Process for the manufacture of intermediates of general formula VII, in a process for the manufacture of compounds of general formula I

characterized in that

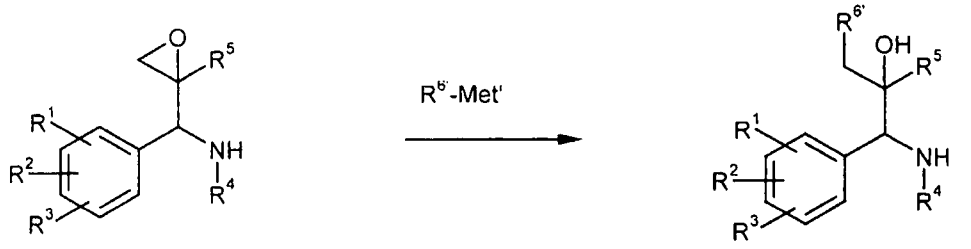
benzaldehydes of general formula VI are reacted with amines of formula R^4-NH_2 to imines of general formula VII



(VI) (VII)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings that are indicated in claim 1.

18. Process for the manufacture of compounds of general formula I*, characterized in that epoxides of general formula X are reacted with compounds of general formula R6'-Met'



(X) (I*)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 have the meanings that are indicated in claim 1 and in which the group

$R^{6'}$ means a group selected from

hydrogen,

-(C_1-C_9)-alkyl, which may be optionally partially or completely halogenated

-(C_2-C_9)-alkenyl,

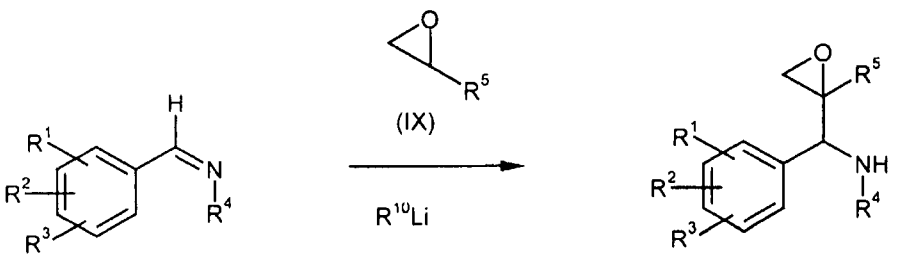
-(C_2-C_9)-alkynyl,

-(C_1-C_7)alkyl(C_3-C_7)cycloalkyl,

-(C_2-C_7)alkenyl(C_3-C_7)cycloalkyl,

-(C_1-C_7)alkylheterocyclyl,
-(C_2-C_7)-alkenylheterocyclyl,
-(C_1-C_7)alkyl-R^9,
-(C_2-C_7)alkenyl-R^9,
-(C_2-C_7)alkinyl-R^9,
-S-(C_1-C_{10})-alkyl,
-S-R^9,
-SO_2-R^9,
-R^9,
–$(CH_2)_{n-1}$-R^9,
-SO_2-(C_1-C_{10})-alkyl,
–$(CH_2)_{n-1}$-CN,
–$(CH_2)_{n-1}$-Hal, in which Hal means F, Cl or I
-O-(C_1-C_{10})-alkyl,
–$(CH_2)_{n-1}$-NR^7R^8
-O-R^9
wherein R^7, R^8, R^9 and n have the meaning indicated in claim 1 and Met' has the meaning of an alkylcuprate, vinylcuprate, thiole, allylsilane, vinylsilane, vinylstannane or a grignard compound.

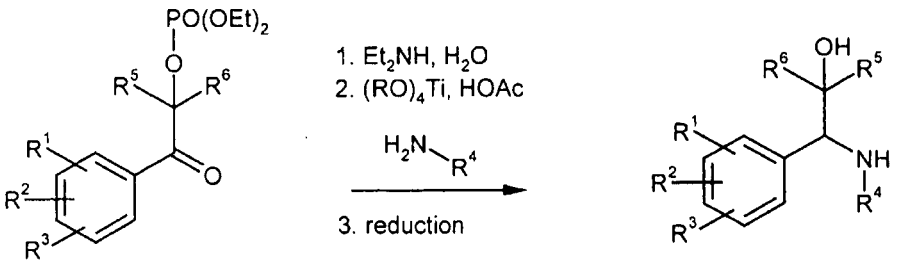
19. Process for the manufacture of intermediates of general formula X, in a process for the manufacture of compounds of general formula I* characterized in that
imines of general formula VII are reacted with epoxides of formula IX that have been reacted with organolithium (R^{10}-Li) compounds at temperatures below –80°C to yield epoxides of formula X



(VII) (X)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings that are indicated in claim 1 and R^{10} has the meaning of a C_1-C_4-alkyl group.

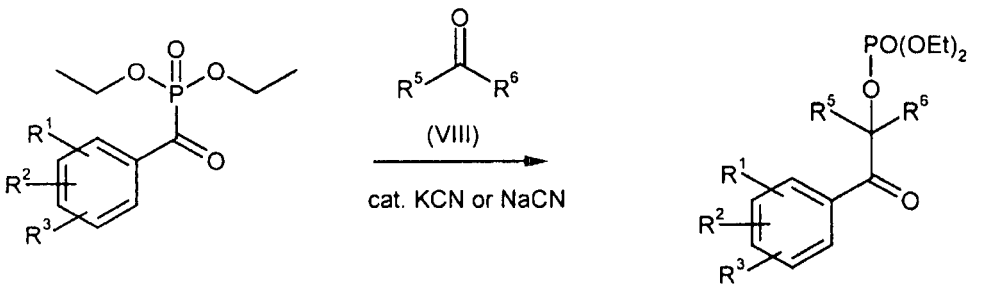
20. Process for the manufacture of compounds of general formula I, characterized in that α-keto-phosphoric acid ester of formula XII is cleaved to the α-hydroxyketone and condensed to an imine under presence of titanates and acetic acid and subsequently reduced by sodiumborohydrate or by hydrogen under catalytic conditions delivering a compound of formula I



(XII) (I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 have the meanings that are indicated in claim 1.

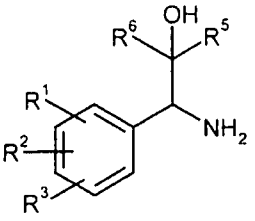
21. Process for the manufacture of intermediates of general formula XII, in a process for the manufacture of compounds of general formula I characterized in that
an α-ketophosphonate XI is condensed with a ketone of formula VIII under cyanide catalysis to an α-keto-phosphoric acid ester XII



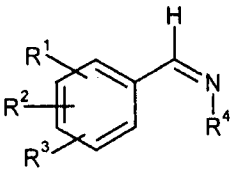
(XI) (XII)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings that are indicated in claim 1.

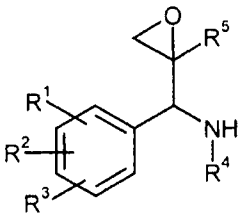
22. Compounds of general formula V , VII, X and XII



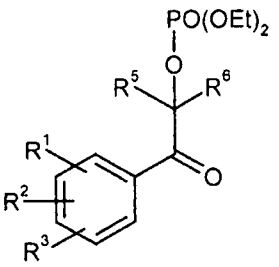
(V)



(VII)



and



(X) (XII)

wherein

$R^1$and R^2 independently of one another, mean a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, an optionally substituted (C_1-C_{10})-alkyl group, an optionally substituted (C_1-C_{10})-alkoxy group, a (C_1-C_{10})-alkylthio group, a (C_1-C_5)-perfluoroalkyl group, a cyano group, a nitro group, or R^1 and R^2 together mean a group that is selected from the groups -O-$(CH_2)_p$-O-, –O-$(CH_2)_p$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{p+2}$-, -NH-$(CH_2)_{p+1}$, -N(C_1-C_3-alkyl)-$(CH_2)_{p+1}$, and -NH-N=CH-,
in which p = 1 or 2, and the terminal oxygen atoms and/or carbon atoms and/or nitrogen atoms are linked to directly adjacent ring-carbon atoms, or NR^7R^8,
in which R^7 and R^8, independently of one another, means hydrogen, C_1-C_5-alkyl or (CO)-(C_1-C_5)-alkyl,

R^3 means a hydrogen atom, a hydroxy group, a halogen atom, a cyano group,

an optionally substituted (C_1-C_{10})-alkyl group, a (C_1-C_{10})-alkoxy group, a (C_1-C_{10})-alkylthio group, or a (C_1-C_5)-perfluoroalkyl group,

R^4 means a monocyclic, or bicyclic, aromatic, partially aromatic, or non-aromatic ring system, which optionally contains 1-4 nitrogen atoms, 1-2 oxygen atoms and/or 1-2 sulfur atoms and optionally is substituted in one or more places by a radical that is selected from the group carbonyl, halogen, hydroxy, or (C_1-C_5)-alkyl, which optionally can be substituted by 1-3 hydroxy groups, 1-3 (C_1-C_5)alkoxy groups and/or 1-3 $COOR^6$ groups, (C_1-C_5)alkoxy, (C_1-C_5)-alkylthio, (C_1-C_5)-perfluoroalkyl, cyano, nitro, or

two substituents together form a group that is selected from the groups

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

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

NR^7R^8, in which R^7 and R^8, independently of one another, can be

hydrogen, C_1-C_5-alkyl or (CO)-C_1-C_5-alkyl

$(CO)NR^{11}R^{12}$, in which R^{11} and R^{12}, independently of one another, mean hydrogen or a C_1-C_5-alkyl group, or a (C_1-C_5-alkylene)-O-(CO)-(C_1-C_5)alkyl group,

R^5 means a partially or completely fluorinated C_1-C_3-alkyl group,

R^6 means a group selected from

-(C_1-C_{10})-alkyl, which may be optionally partially or completely halogenated

-(C_2-C_{10})-alkenyl,

-(C_2-C_{10})-alkynyl,

-(C_1-C_8)alkyl(C_3-C_7)cycloalkyl,

-(C_2-C_8)alkenyl(C_3-C_7)cycloalkyl,

-(C_1-C_8)alkylheterocyclyl,
-(C_2-C_8)-alkenylheterocyclyl,
-R^9,
-(C_1-C_8)alkyl-R^9,
-(C_2-C_8)alkenyl-R^9,
-(C_2-C_8)alkynyl-R^9,
–CH_2-S-(C_1-C_{10})-alkyl,
–CH_2-S-R^9,
–CH_2-SO_2-R^9,
–$(CH_2)_n$-R^9,
–CH_2-SO_2-(C_1-C_{10})-alkyl,
–$(CH_2)_n$-CN
–$(CH_2)_n$-Hal, in which Hal means F, Cl, or I
–CH_2-O-(C_1-C_{10})-alkyl,
–$(CH_2)_n$-NR^7R^8 in which R^7, R^8 have the meaning indicated above
–CH_2-O-R^9,

with the exception of -CH_2-$CH(CH_3)_2$, –$CH=C(CH_3)_2$ or
-CH_2-$C(CH_3)=CH_2$

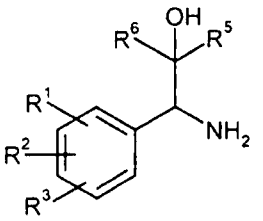
in which

R^9 means an aryl which may optionally be substituted with 1-3 alkyl, hydroxy, halogen, cyano or C_1-C_5-alkoxygroups or a heteroarylgroup in which the heteroarylgroup may contain 1-3 heteroatoms which may optionally be substituted with 1-3 alkyl, hydroxy, halogen, cyano or C_1-C_5-alkoxygroups,

n means an integer selected from 1, 2, 3, 4, 5.

160

23. Compounds of general formula V according to claim 22,



(V)

wherein

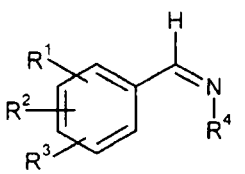
at least one of R^1, R^2, R^3 is selected from
methoxy, hydroxy, fluoro, chloro, methyl,

or R^1 and R^2 together mean a group -O-CH_2-O- , -CH_2-CH_2-O- or -CH_2-C(CH_3)$_2$-O- (forming together with the phenyl group to which they are bound a five membered ring)

R^5 is $-CF_3$

R^6 is selected from
benzyl, propyl, chloromethyl, bromomethyl, ethylsulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfonylmethyl, 1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl, (1-methyl-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (1H-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, pyrimidine-2-yl-sulfanylmethyl, 2-propylsulfanylmethyl, cyanomethyl, methylsulfanylmethyl, dimethylaminomethyl, ethoxymethyl-, hydroxymethyl, ethoxymethyl.

24. Compounds of general formula VII according to claim 22



(VII)

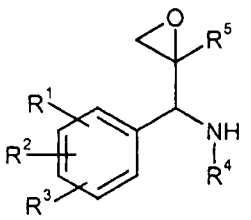
wherein

at least one of R^1, R^2, R^3 is selected from
methoxy, hydroxy, fluoro, chloro, methyl,

or R^1 and R^2 together mean a group -O-CH_2-O- , -CH_2-CH_2-O- or -CH_2-$C(CH_3)_2$-O- (forming together with the phenyl group to which they are bound a five membered ring)

R^4 is selected from quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be substituted independently one or two times by carbonyl, methyl or fluorine.

25. Compounds of general formula X according to claim 22,



(X)

wherein

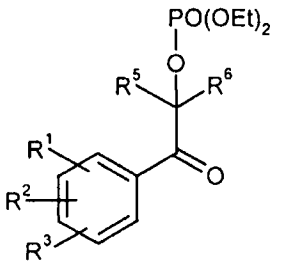
at least one of R^1, R^2, R^3 is selected from
methoxy, hydroxy, fluoro, chloro, methyl,

or R^1 and R^2 together mean a group -O-CH_2-O- , -CH_2-CH_2-O- or -CH_2-$C(CH_3)_2$-O- (forming together with the phenyl group to which they are bound a five membered ring)

R^4 is selected from quinolin-5-yl, phthalazinyl, quinazolinyl which can be substituted independently one or two times by carbonyl, methyl or fluorine

R^5 is $-CF_3$.

26. Compounds of general formula XII according to claim 22,



(XII)

wherein

at least one of R^1, R^2, R^3 is selected from
methoxy, hydroxy, fluoro, chloro, methyl,

or R^1 and R^2 together mean a group -O-CH_2-O- , -CH_2-CH_2-O- or -CH_2-$C(CH_3)_2$-O- (forming together with the phenyl group to which they are bound a five membered ring)

R^5 is $-CF_3$

R^6 is selected from
benzyl, propyl, chloromethyl, bromomethyl, ethylsulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (imidazol-2-yl)-sulfonylmethyl, 1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl, (1-methyl-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, (1H-imidazol-2-yl)-sulfanylmethyl, pyrimidine-2-yl-sulfanylmethyl, 2-propylsulfanylmethyl, cyanomethyl, methylsulfanylmethyl, dimethylaminomethyl, ethoxymethyl-, hydroxymethyl, ethoxymethyl.

27. Use of compounds of general formulae V, VII, X, XII according to at least one of claims 22-26 for the manufacture of a compound of general formula I.

(12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT
(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
(43) Fecha de publicación internacional: 17 de enero de 2008 (17.01.2008)
(10) Número de publicación internacional: WO 2008/006627 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:
C07C 215/16 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01) **C07C 217/78** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2007/006472
(22) Fecha de presentación internacional: 16 de julio de 2007 (16.07.2007)
(25) Idioma de la presentación: inglés
(26) Idioma de la publicación: inglés
(30) Datos de prioridad:
06 014 665.1 del 14 de julio de 2006 (14.07.2006) EP
60/830,671 del 14 de julio de 2006 (14.07.2006) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [--/DE]; Muellerstrasse 178, 13342 Berlin (DE). **ASTRAZENECA AB** [--/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
(72) Inventores; y
(75) Inventor/Solicitante *(solamente para US)*: **BERGER, Markus** [DE/DE]; Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE). **DAHMEN, Jan** [SE/SE]; Lärkvägen 5, S-232-52 Akarp. (SE). **REHWINKEL, Hartmut**; Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). **JAROCH, Stefan**; Niebuhrstrasse 66, 10629 Berlin (DE). **SCHAECKE, Heike** [DE/DE]; Gartenstrasse 105, 10115 Berlin (DE).
(74) Agentes: SEUSS, Thomas y otros; Jungblut & Seuss, Max-Dohrn-Strasse 10, 10589 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, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(84) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

Declaración bajo la regla 4.17:
Derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)).

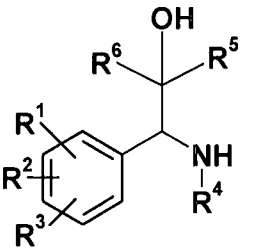
Publicado:
-con informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento de la fecha limite para modificar las reivindicaciones y será republicado en caso de recibir modificaciones

Con referencia a los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al comienzo de cada emisión del Boletín del PCT

---

(54) Título: Bencilaminas, un proceso para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I,



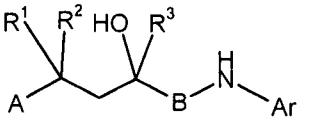
(I)

procesos para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios.

BENCILAMINAS, UN PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, con un proceso para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios. Esta Solicitud de Patente invoca prioridad, de acuerdo con el Convenio de París, de la Solicitud de Patente Europea N°: EP 06014665.1, presentada el 14 de julio, 2006, así como de la solicitud de patente provisional de los EE. UU. 60/830.671, presentada el 14 de julio de 2006.

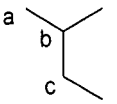
Según la técnica anterior descrita en DE 100 38 639 y WO 02/10143, los agentes antiinflamatorios de la siguiente fórmula general



son conocidos, en donde el radical Ar comprende ftalidas, tioftalidas, benzoxazinonas o ftalazinonas. En el experimento, estos compuestos presentan diferencias de acción entre acciones anti-inflamatorias y acciones metabólicas no deseadas y son superiores a los glucocorticoides no esteroides descritos previamente o exhiben una acción al menos tan bueno como ellos.

Los compuestos estructuralmente similares a los que se describen en esta solicitud de patente se describen en WO 2005/035518. Debido al proceso de elaboración estos

compuestos siempre contienen un grupo



en donde el enlace entre a y b o entre b y c puede ser insaturado (en otras palabras, contienen un grupo $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH=C(CH_3)_2$ o $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$). Los compuestos de dicha composición se excluyen específicamente de la presente solicitud.

A continuación, se citan otras referencias que podrían ser relevantes para la presente solicitud:

G. Bartoli, et al., "Asymmetric aminolysis of aromatic epoxides: a facile catalytic enantioselective synthesis of anti-beta-aminoalcohols" *Organic Letters*, vol. 6, N° 13, 2004, páginas 2173-2176;

WO 00/10977 A1 (Scripps Research Inst.)

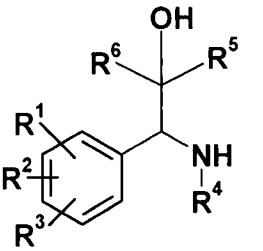
US 2005/131226 A1 (Rehwinkel et al.)

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

Por ello el objeto de esta invención fue disponer de compuestos cuya selectividad por el receptor de glucocorticoides (GR) fuera mejor en comparación con los demás receptores de esteroides.

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

Por lo tanto, esta invención se relaciona con estereoisómeros de fórmula general I



(I)

en la cual

R^1 y R^2 en forma independiente entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_{10})-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10})-alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10})-alquiltio, un grupo (C_1-C_5)-perfluoroalquilo, un grupo ciano, un grupo nitro,

o R^1 y R^2 juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}$, y $-NH-N=CH-$,

en los cuales p = 1 o 2, y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales se unen a los átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^7R^8,

en la cual R^7 y R^8, en forma independiente entre sí, significa hidrógeno, C_1-C_5-alquilo o (CO)-(C_1-C_5)-alquilo,

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

R^4 significa un sistema de anillos monocíclico, o bicíclico, aromático, parcialmente aromático, o no aromático, el cual opcionalmente contiene 1-4 átomos de nitrógeno, 1-2 oxígeno átomos y/o 1-2 átomos de azufre y opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con un radical que se selecciona entre el grupo carbonilo, halógeno, hidroxi, o (C_1-C_5)-alquilo, el cual opcionalmente se puede sustituir con 1-3 grupos hidroxi, 1-3 grupos (C_1-C_5)alcoxi, 1-3 grupos $COOR^6$, 1-3 grupos COOH, 1-3 (C_1-C_5)alcoxi, 1-3 (C_1-C_5)-alquiltio, 1-3 (C_1-C_5)-perfluoroalquilo, 1-3 ciano y/o 1-3 nitro, o

dos sustituyentes juntos forman un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}-$, y -NH-

N=CH-,

en los cuales p = 1 o 2, y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales se unen a los átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

NR^7R^8, en donde R^7 y R^8, en forma independiente entre sí, pueden ser

hidrógeno, C_1-C_5-alquilo o (CO)-C_1-C_5-alquil(CO)$NR^{11}R^{12}$,

en donde R^{11} y R^{12}, en forma independiente entre sí,

significan hidrógeno o un grupo C_1-C_5-alquilo,

o un grupo (C_1-C_5-alquileno)-O-(CO)-(C_1-C_5)alquilo,

R^5 significa un grupo C_1-C_3-alquilo completa o parcialmente fluorado,

R^6 significa un grupo seleccionado entre

-(C_1-C_{10})-alquilo, el cual puede ser parcial o completamente halogenado

-(C_2-C_{10})-alquenilo,

-(C_2-C_{10})-alquinilo,

-(C_1-C_8)alquil(C_3-C_7)cicloalquilo,

-(C_2-C_8)alquenil(C_3-C_7)cicloalquilo,

-(C_1-C_8)alquilheterociclilo,

-(C_2-C_8)-alquenilheterociclilo,

-R^9,

-(C_1-C_8)alquil-R^9,

-(C_2-C_8)alquenil-R^9,

-(C_2-C_8)alquinil-R^9,

-CH_2-S-(C_1-C_{10})-alquilo,

-CH_2-S-R^9,

-CH_2-SO_2-R^9,

-$(CH_2)_n$-R^9,

-CH_2-SO_2-(C_1-C_{10})-alquilo,

-$(CH_2)_n$-CN

-$(CH_2)_n$-Hal, en donde Hal significa F, Cl, o I

-CH_2-O-(C_1-C_{10})-alquilo,

-$(CH_2)_n$-NR^7R^8 en donde R^7, R^8 tienen el significado indicado precedentemente

-CH_2-O-R^9,

con la excepción de -CH_2-$CH(CH_3)_2$, -$CH=C(CH_3)_2$ o -CH_2-$C(CH_3)=CH_2$

en donde

R^9 significa un arilo el cual se puede sustituir opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxi, halógeno, ciano o C_1-C_5-alcoxi o un grupo heteroarilo en donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos los cuales se pueden sustituir opcionalmente con 1-3 grupos alquilo,

hidroxi, halógeno, ciano o C_1-C_5-alcoxi,

n significa un entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5.

Compuestos de fórmula general I, en donde al menos uno de R^1, R^2 o R^3 es diferente a hidrógeno son una realización preferida de la invención. Además, compuestos de fórmula general I, en donde R^4 es diferente a fenilo o naftilo en forma no sustituida son otra realización preferida de la invención.

Un aspecto particular de la invención son compuestos de fórmula general I en donde R1 y R2 se unen a átomos de carbono del anillo adyacentes y juntos tienen el significado de

$-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$,

$-N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}-$, o $-NH-N=CH-$ (en donde p = 1 o 2) y por lo tanto forman un sistema de anillos condensado.

El término "sistema de anillos parcialmente aromático", refiere a sistemas bicíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático, tal como, por ejemplo, benzoxazinonas o dihidroindolona.

Compuestos de fórmula general I, en donde R^4 significa un grupo ftalidilo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo,

ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indolonilo, isoindolonilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazol, coumarinilo, isocoumarinilo, pirazolopirimidinilo o indolilo opcionalmente sustituido que se une en cualquier posición. Son otro objeto de la invención si estos sistemas heterocíclicos se sustituyen. Son otro objeto de la invención si se sustituyen con entre 1 y 3 radicales iguales o diferentes entre el grupo C_1-C_3-alquilo, hidroxi, carbonilo o halógeno, especialmente si se sustituyen con metilo, cloro o flúor.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general I en donde R^4 significa fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo los cuales se pueden sustituir opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el grupo carbonilo, C_1-C_3-alquilo, cloro o flúor.

Preferentemente hay un solo grupo carbonilo en R^4.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general I en donde R^4 significa quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el grupo carbonilo, C_1-C_3-alquilo, cloro o flúor.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general I en donde R^4 significa fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir opcionalmente en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general I en donde R^4 significa quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general I en donde R^4 significa fenilo, naftilo, 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 2-metil-ftalazin-1-on-ilo, 2-metil-2H-ftalazin-1-on-ilo, 7-fluor-2-metil-quinazolina.

Otro objeto más de la invención son compuestos de fórmula general I en donde R^4 significa 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 2-metil-ftalazin-1-on-ilo, 2-metil-2H-ftalazin-1-on-ilo, 7-Fluor-2-metil-quinazolina.

Un grupo de compuestos de fórmula general I es aquel en donde R^4 es un heterociclo que contiene uno o más átomos de nitrógeno , tal como piridina, pirimidina, indolizina, indol o isoindol, pirazol, imidazol, triazol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalazina, o quinazolina. Otro grupo de compuestos de fórmula general I es aquel en donde R^4 es un heterociclo que contiene oxígeno, tal como coumaron

(benzofurano) o cromano. Otro grupo de compuestos de fórmula general I es aquel en donde R^4 es un heterociclo, que contiene dos o más heteroátomos diferentes, tales como tiazol, isotiazol, oxazol o benzotiazol.

Compuestos de fórmula I que para R^4 llevan un radical coumarinilo o isocoumarinilo, en particular el radical isocoumarinilo, el cual se puede sustituir opcionalmente con 0 a 3 radicales iguales o diferentes entre el grupo C_1-C_3-alquilo, hidroxi, carbonilo o halógeno, en particular con metilo, cloro o flúor son otro objeto de la invención.

R^4 se puede sustituir en una o más posiciones con un radical seleccionado entre el grupo carbonilo, halógeno, hidroxi, (C_1-C_5)-alquilo, (C_1-C_5)alcoxi, (C_1-C_5)-alquiltio, (C_1-C_5)-perfluoroalquilo, ciano, nitro, NR^7R^8 $COOR^9$ $(CO)NR^7R^8$ o un grupo (C_1-C_5-alquileno)-O-(CO)-(C_1-C_5)alquilo, preferentemente entre el grupo C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, hidroxi, halógeno, o carbonilo; preferentemente con metilo, cloro o flúor. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El sustituyentes carbonilo para un grupo R^4 de debe definir de manera tal que el átomo de carbono del carbonilo sea un átomo de carbono del anillo, al cual se une un átomo de carbono con un enlace doble.

Compuestos de fórmula general I, en donde radical R^4 se sustituye con ninguno, uno o varios radicales iguales o

diferentes entre el grupo C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, hidroxi, halógeno, o carbonilo, preferentemente con ninguno o uno o varios radicales iguales o diferentes entre el grupo C_1-C_3-alquilo, hidroxi, carbonilo o halógeno, en particular con uno o más radicales iguales o diferentes entre el grupo metilo, cloro o flúor, especialmente con metilo, cloro o flúor, son un objeto de la invención.

Opcionalmente el átomo de nitrógeno del radical R^4 de la reivindicación general 1 (tal como en el indazol, quinolona, isoquinolona y ftalazina) también se puede alquilar con un grupo C_1-C_3-alquilo.

Compuestos de fórmula general I, en donde R^4 significa un sistema de anillos monocíclico heterocíclico de 5 o 6 miembros que se une en cualquier posición, tal como, por ejemplo, furano o tiofeno, son otro objeto de la invención.

Compuestos de fórmula general I, en donde R^4 significa un anillo fenilo sustituido o un anillo naftilo sustituido son otro objeto de la invención.

Como sustituyentes para anillos contenidos en R^4, son adecuados los mismos que ya se han presentado para R^1 y R^2.

Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 significa trifluorometilo o pentafluoroetilo, son un objeto especial de la invención.

Compuestos de fórmula general I, en donde el grupo fenilo se sustituye con 1-3 de los mismos o diferentes

sustituyentes, seleccionados entre el grupo carbonilo, C_1-C_3-alcoxi, hidroxi, y halógeno, en particular carbonilo, metoxi, hidroxi, flúor, cloro, o bromo, y en donde

R^4 significa un dihidroisoindolonilo, isoquinolonilo, quinazolinilo, indazolilo, coumarinilo, isocoumarinilo, que se puede sustituir con 0-2 sustituyentes que se seleccionan entre el grupo carbonilo, C_1-C_3-alquilo y halógeno, en particular metilo y flúor,

y R^5 significa CF_3 o C_2F_5, en particular CF_3, son un objeto preferido de la invención.

Las realizaciones más preferidas son aquellas en donde:

I) al menos uno de R^1, R^2, R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxi, fluoro, cloro, metilo, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros)

II) R^4 se selecciona entre quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor.

III) R^5 es $-CF_3$

IV) R^6 se selecciona entre bencilo, propilo,

clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, etoximetil-, hidroximetilo, etoximetilo,

y todas las subcombinaciones de I-IV.

Además, la invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula general I para la producción de agentes farmacéuticos como también su uso para la producción de agentes farmacéuticos para tratar enfermedades inflamatorias.

Salvo que se notifique de otra manera el término "alquilo" refiere a derivados lineales o ramificados. Por ejemplo, el término propilo comprende ^{n}-propilo y ^{iso}-propilo, el término butilo comprende ^{n}-butilo, ^{iso}-butilo y $^{tert.}$-butilo.

Los grupos C_1-C_5-alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada y pueden ser un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo o n-pentilo, o un grupo 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo o 3-

metilbutilo. Se prefiere un grupo metilo o etilo. Se pueden sustituir opcionalmente con 1-3 hidroxi, 1-3 C_1-C_5-alcoxi y/o 1-3 grupos $COOR^6$. Se prefieren los grupos hidroxi.

Los grupos C_1-C_5-alcoxi en R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser de cadena lineal o ramificada y pueden ser un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, tert-butoxi o n-pentoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 2-metilbutoxi o 3-metilbutoxi. Se prefiere un grupo metoxi o etoxi.

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

Para un grupo C_1-C_{10}-alquilo grupo parcial o completamente hidrogenado, se incluyen por ejemplo los siguientes grupos parcial o totalmente halogenados:

fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, y pentafluoroetilo,

clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,1,1-tricloroetilo, 1,1,1-tricloropropilo, cloro propilo,

bromometilo, dibromometilo, bromoetilo, 1,1-dibromoetilo, 1,2-dibromoetilo, bromopropilo, bromobutilo, y

bromopentilo, iodometilo, diiodometilo, iodoetilo, 1,1-diiodoetilo, 1,2-diiodoetilo, iodopropilo, iodobutilo, y iodopentilo; Son realizaciones preferidas: fluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, clorometilo, cloroetilo, cloropropilo, bromometilo, bromoetilo, bromopropilo.

Para grupos C_1-C_3-alquilo parcial o totalmente fluorados, se pueden considerar los siguientes grupos parcial o totalmente fluorados: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, y pentafluoroetilo. De entre los últimos, se prefiere el grupo trifluorometilo o el grupo pentafluoroetilo.

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

El grupo NR^7R^8 incluye, por ejemplo, NH_2, $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $N(H)(CO)CH_3$, $N(CH_3)(CO)CH_3$, $N[(CO)CH_3]_2$, $N(H)CO_2CH_3$, $N(CH_3)CO_2CH_3$, o $N(CO_2CH_3)_2$.

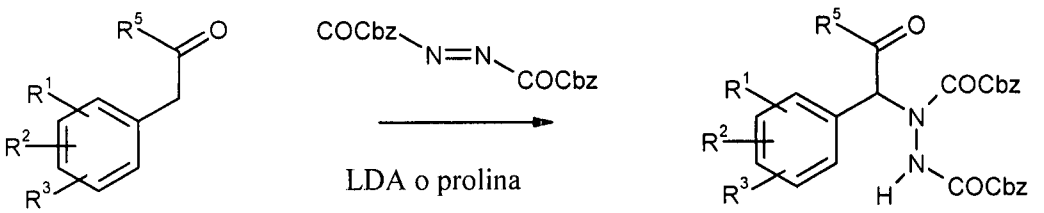
Debido a la presencia de centros asimétricos, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención pueden presentar diversos estereoisómeros. Los objetos de esta invención comprenden todos los posibles diastereómeros, ya sea como racematos o en sus formas

enantioméricamente puras.

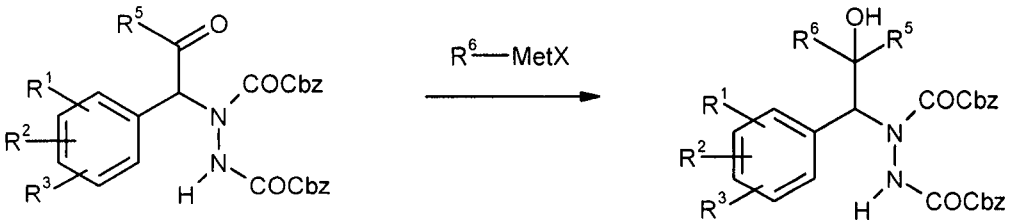
Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden estar presentes en la forma de sales con aniones fisiológicamente compatibles, por ejemplo en la forma de clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, pivalatos, maleatos, fumaratos, tartratos, benzoatos, mesilatos, citratos o succinatos.

Los compuestos se pueden producir utilizando los distintos procesos que se describen a continuación (a-d).

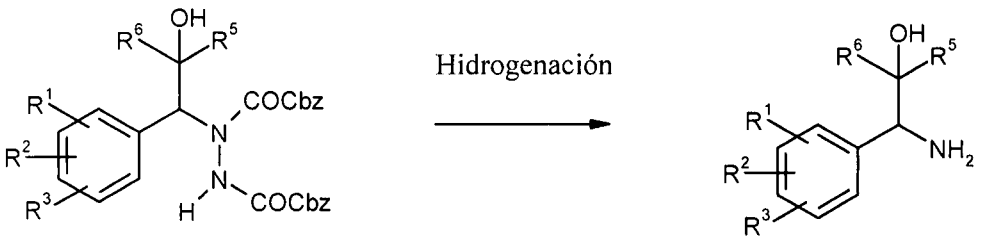
a)



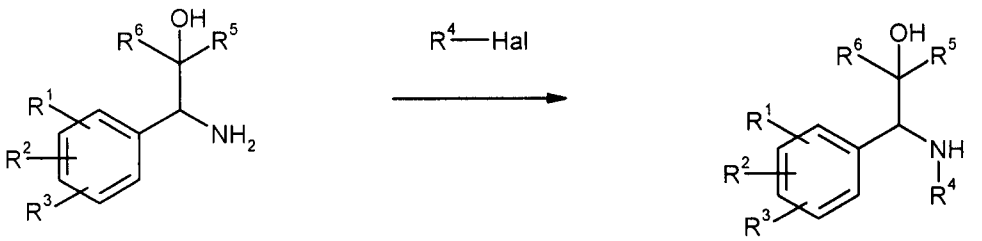
(II) (III)



(III) (IV)



(IV) (V)

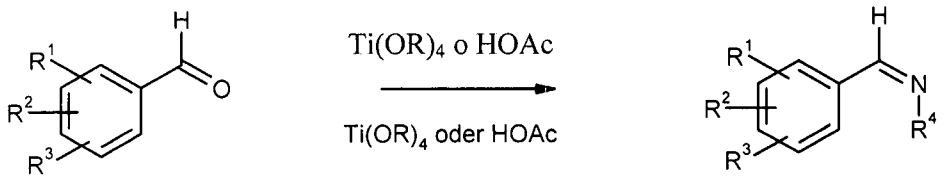


(V) (I)

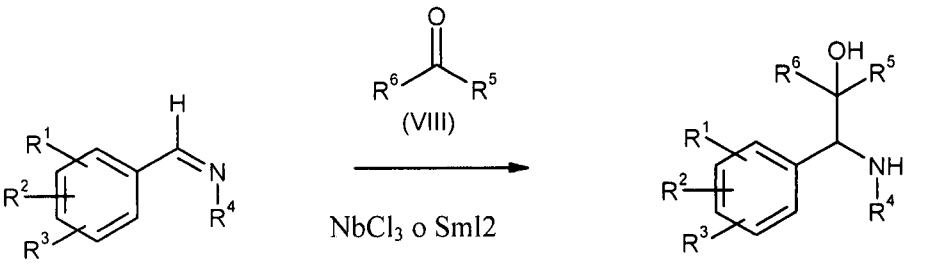
La cetona de la fórmula general (II) se puede aminar utilizando LDA o (L) o (D)-prolina como catalizadores en la posición α con azadicarboxilatos. La hidrazina cetona de la fórmula (III) se puede hacer reaccionar con reactivo de Grignard, reactivos de órgano-litio o reactivos de órgano-indio de tipo R^6-Met para obtener hidrazina alcoholes de tipo (IV). La hidrogenación catalítica reduce el carboxilato hidrazina (IV) en las aminas de tipo (V) que pueden ser sustratos de una aminación aromática con arilhalógenos R^4Hal catalizada por cobre o paladio.

En las fórmulas provistas previamente, COBbz significa carboxibencilo.

b)



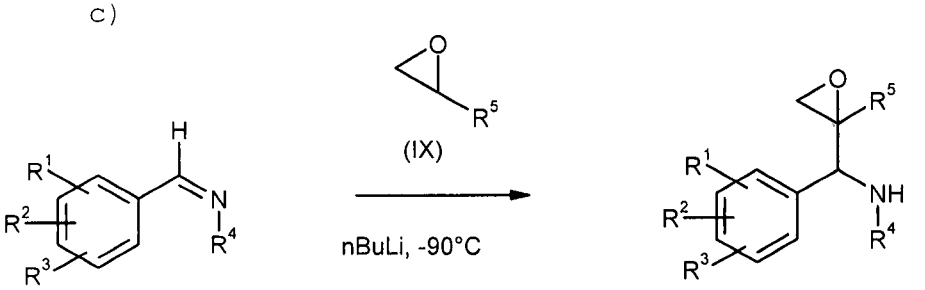
(VI) (VII)



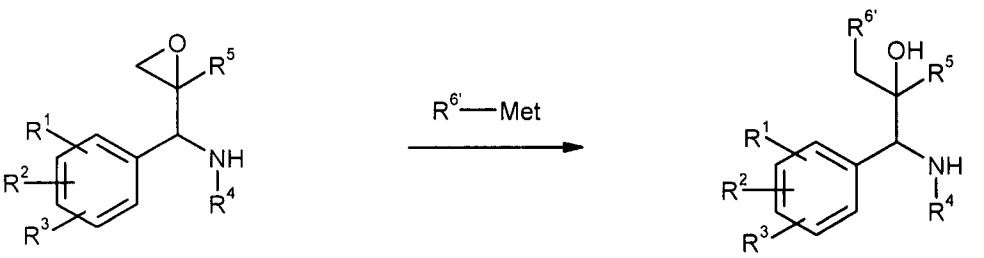
(VII) (I)

Los benzaldehídos de tipo (VI) se pueden condensar con aminas de tipo R^4-NH_2 en iminas de tipo (VII) usando alcoholatos de titanio o ácidos orgánicos como reactivos. Las iminas de tipo (VII) se hacen reaccionar con cetonas de tipo (VIII) en un acoplamiento cruzado con pinacol (*Tetrahedron. Lett.* 1992, *33*, 1285-8; *J. Am. Chem. Soc* 1956, *78*,2268; *Tetrahedron* 1964, 20, 2163), usando sales de metales (sales de metales de transición de valencia baja), como por ejemplo $NbCl_3$ o SmI_2, en bencil-1-amin-2-oles de la fórmula (I).

c)



(VII) (X)



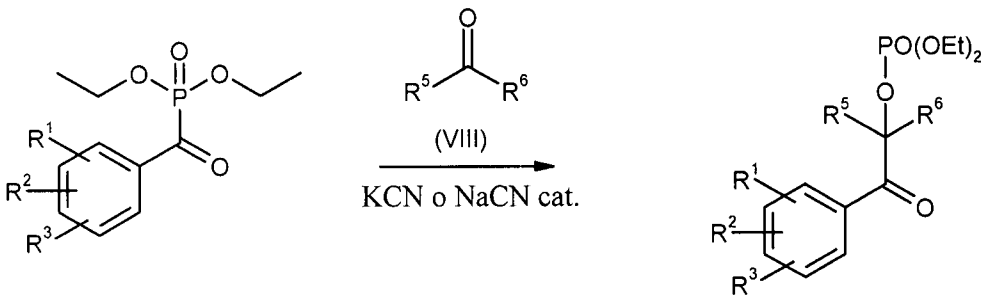
(X) (I*)

En b), las iminas de tipo (VII) descritas se tratan a temperaturas bajas, entre -80° y -100°C, con el epóxido litiado (IX) para obtener los compuestos de tipo (X). Los epóxidos (X) se pueden abrir usando nucleófilos de tipo $R^{6'}$-Met' para obtener el compuesto (I*). Los posibles nucleófilos son alquilcupratos, vinilcupratos, tioles, alilsilanos, vinilsilanos, vinilestañanos, compuestos de Grignard, en la presencia de ácidos de Lewis como BF_3 o $AlMe_3$, $AlCl_3$, cianuros, aminas, alcoholes y tioalcoholes.

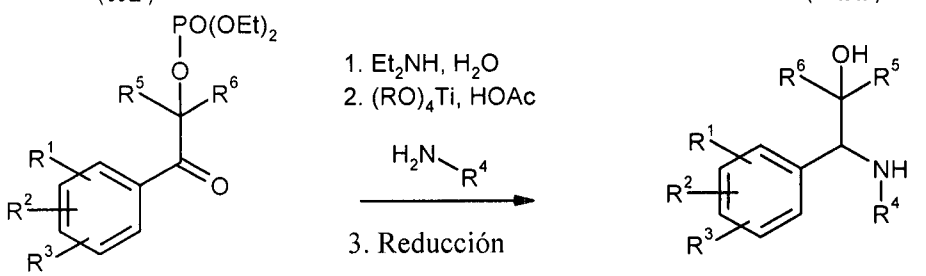
Este proceso que se describió recién se puede conducir enantioselectivamente usando los epóxidos enantioméricamente puros de la fórmula (IX) para obtener los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula (X) y (I*).

El especialista en la técnica comprenderá que al usar esta ruta de síntesis solamente se puede sintetizar un subgrupo del grupo R^6 definido en la reivindicación 1. Estos compuestos necesitan un grupo metileno ($-CH_2-$) como primer elemento en el grupo R^6. Las diversas posibilidades factibles se definen en las reivindicaciones como $-CH_2-R^{6'}$.

d)



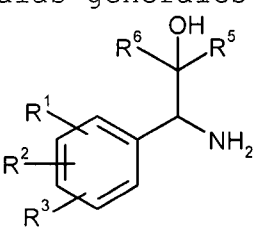
(XI) (XII)

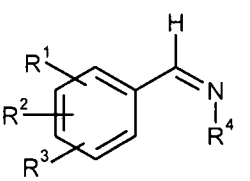


(XII) (I)

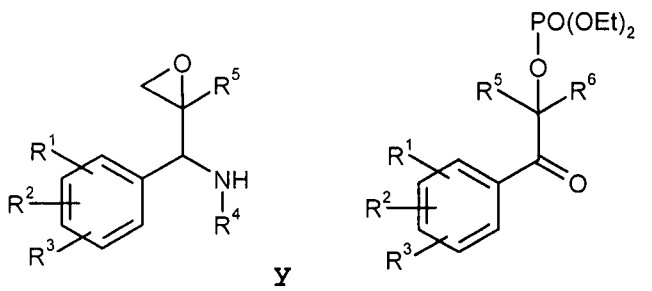
El α-cetofosfonato (XI) se condensa usando cianuro como catalizador para obtener el éster del ácido α-ceto-fosfórico (XII). El éster del ácido α-ceto-fosfórico (XII) es clivado en la α-hidroxicetona y condensado luego en una imina en presencia de titanatos y ácido acético. La reducción de la imina con borohidrato de sodio o hidrogenación catalítica permite obtener el compuesto (I).

Un objeto adicional de la invención son compuestos de fórmulas generales V, VII, X y XII





(V) (VII)



y

(X) (XII)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados según se ha descrito y su uso para la elaboración de compuestos de fórmula general I.

Los sustituyentes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 de compuestos de fórmulas generales V, VII, X y XII generalmente tienen el mismo significado según se ha descrito como sustituyentes de fórmula general I. Se debe entender que no todos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 están presentes en cada una de las fórmulas V, VII, X y XII. La Fórmula XII por ejemplo no contiene R^4, la fórmula V por ejemplo no contiene R^5 ni tampoco R^6. En las definiciones provistas en la explicación de la Fórmula I se debe entender que sólo algunos sustituyentes entre el grupo R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 están presentes en los compuestos de fórmulas generales V, VII, X y XII.

Los compuestos de fórmula general VII o X, en donde R^4 significa un grupo ftalidilo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo,

ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indolonilo, isoindolonilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazol, coumarinilo, isocoumarinilo, pirazolopirimidinilo o indolilo opcionalmente sustituido que se une en cualquier posición. Son otro objeto de la invención si estos sistemas heterocíclicos están sustituidos. Son otro objeto de la invención si se sustituyen con entre 1 y 3 radicales iguales o diferentes entre el grupo C_1-C_3-alquilo, hidroxi, carbonilo o halógeno, especialmente si se sustituyen con metilo, cloro o flúor.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general fórmula VII o X en donde R^4 significa fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el grupo carbonilo, C_1-C_3-alquilo, cloro o flúor.

Preferentemente sólo hay un grupo carbonilo en R^4.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general fórmula VII o X en donde R^4 significa, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el grupo carbonilo, C_1-C_3-alquilo, cloro

o flúor.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general fórmula VII o X en donde R^4 significa fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir opcionalmente en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general fórmula VII o X en donde R^4 significa quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor.

Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula general fórmula VII o X en donde R^4 significa fenilo, naftilo, 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 2-metil-ftalazin-1-on-ilo, 2-metil-2H-ftalazin-1-on-ilo, 7-Fluor-2-metil-quinazolina.

Otro objeto más de la invención son compuestos de fórmula general VII o X en donde R^4 significa 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 2-metil-ftalazin-1-on-ilo, 2-metil-2H-ftalazin-1-on-ilo, 7-Fluor-2-metil-quinazolina.

Un grupo de compuestos de fórmula general I es aquel en donde R^4 es un heterociclo que contiene uno o más átomos de nitrógeno , tal como piridina, pirimidina, indolizina, indol o isoindol, pirazol, imidazol, triazol, quinolina,

isoquinolina, cinnolina, ftalazina, o quinazolina. Otro grupo de compuestos de fórmula general fórmula VII o X es aquel en donde R^4 es un heterociclo que contiene oxígeno, tal como (benzofurano) o cromano. Un grupo adicional de compuestos de fórmula general fórmula VII o X es aquel en donde R^4 es un heterociclo, que contiene dos o más heteroátomos diferentes, tales como tiazol, isotiazol, oxazol o benzotiazol.

Compuestos de fórmula VII o X que para R^4 llevan un radical coumarinilo o isocoumarinilo, en particular el radical isocoumarinilo, el cual se puede sustituir opcionalmente con 0 a 3 radicales iguales o diferentes entre el grupo C_1-C_3-alquilo, hidroxi, carbonilo o halógeno, en particular con metilo, cloro o flúor son otro objeto de la invención.

R^4 en los compuestos de fórmula general VII o X se puede sustituir en una o más posiciones con un radical seleccionado entre el grupo carbonilo, halógeno, hidroxi, (C_1-C_5)-alquilo, (C_1-C_5)alcoxi, (C_1-C_5)-alquiltio, (C_1-C_5)-perfluoroalquilo, ciano, nitro, NR^7R^8 $COOR^9$ $(CO)NR^7R^8$ o un grupo (C_1-C_5-alquileno)-O-(CO)-(C_1-C_5)alquilo, preferentemente entre el grupo C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, hidroxi, halógeno, o carbonilo; preferentemente con metilo, cloro o flúor. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los sustituyentes carbonilo para un grupo R^4 en compuestos de fórmula VII o X de debe definir de manera tal que el átomo de carbono del carbonilo sea un átomo de carbono del anillo, al cual se une un átomo de carbono con un enlace doble.

Compuestos de fórmula general VII o X, en donde el radical R^4 se sustituye con ninguno, uno o varios radicales iguales o diferentes entre el grupo C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, hidroxi, halógeno, o carbonilo, preferentemente con ninguno, uno o varios radicales iguales o diferentes entre el grupo C_1-C_3-alquilo, hidroxi, carbonilo o halógeno, en particular con uno o más radicales iguales o diferentes entre el grupo metilo, cloro o flúor, especialmente con metilo, cloro o flúor, son un objeto de la invención.

Opcionalmente el átomo de nitrógeno del radical R^4 de la reivindicación general de fórmula VII o X (tal como en el indazol, quinolona, isoquinolona y ftalazina) también se puede alquilar con un grupo C_1-C_3-alquilo.

Compuestos de fórmula general fórmula VII o X, en donde R^4 significa un sistema de anillos monocíclico heterocíclico de 5 o 6 miembros que se une en cualquier posición, tal como, por ejemplo, furano o tiofeno, son otro objeto de la invención.

Compuestos de fórmula general fórmula VII o X, en donde R^4 significa un anillo fenilo sustituido o un anillo naftilo

sustituido son otro objeto de la invención.

Como sustituyentes para anillos contenidos en R^4, son adecuados los mismos que ya se han presentado para R^1 y R^2. Se prefieren especialmente los compuestos de fórmulas generales V, VII, X y XII en donde

I) al menos uno de R^1, R^2, R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxi, fluoro, cloro, metilo, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros)

II) R^4 se selecciona entre quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor

III) R^5 es $-CF_3$

IV) R^6 se selecciona entre bencilo, propilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo,

cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, etoximetil-, hidroximetilo, etoximetilo

y todas las subcombinaciones de I-IV.

Si los diversos compuestos de acuerdo con la invención están presentes como mezclas racémicas, se pueden separar en formas puras, ópticamente activas de acuerdo con los métodos de separación de racematos que son familiares para el especialista en la técnica. Por ejemplo, las mezclas racémicas se pueden separar por cromatografía sobre un material transportador ópticamente activo, homogéneo (CHIRALPAK AD®) para obtener los isómeros puros. También es posible esterificar el grupo hidroxi libre en un compuesto racémico de la fórmula general I con un ácido ópticamente activo y separar los ésteres diastereoisoméricos que se obtienen por cristalización fraccionada o por cromatografía, y saponificar los ésteres separados en cada caso en los isómeros ópticamente puros. Como ácido ópticamente activo se puede usar, por ejemplo, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico o ácido tartárico.

Se examina la unión de las sustancias al receptor de glucocorticoides (GR) y otros receptores de hormonas esteroides (receptor de mineralocorticoides (MR), receptor de progesterona (PR) y receptor de andrógenos (AR)) con la

ayuda de receptores producidos de forma recombinante. Se utilizan preparaciones citosólicas de células Sf9, infectadas con baculovirus recombinantes que codifican al GR, en los estudios de unión. En comparación con la sustancia de referencia [^{3}H]-dexametasona, las sustancias presentan una afinidad alta a muy alta por el GR. Así, se midió un valor de IC_{50}(GR) = 64 nM para el compuesto del ejemplo 3.

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

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención inhiben la secreción de la citoquina IL-8 en la línea de células monocíticas humanas THP-1 que es desencadenada por lipopolisacáridos (LPS). La concentración de las citoquinas se determinó en el sobrenadante utilizando conjuntos de elementos para ELISA disponibles comercialmente. El compuesto del ejemplo 3 mostró un valor de IC_{50}(IL8) de inhibición = 25 nmol.

La acción anti-inflamatoria de los compuestos de

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

Una de las acciones indeseadas más frecuentes de la terapia con glucocorticoides es la denominada "diabetes esteroide" [véase, Hatz, H. J., *Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien* [Glucocorticoides: Bases Inmunológicas, Farmacología y Lineamientos de Terapia], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. La razón de esto es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por inducción de las enzimas responsables y por los aminoácidos

libres, producidos por degradación de proteínas (acción catabólica de los glucocorticoides). Una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado es la tirosinamino transferasa (TAT). La actividad de esta enzima puede determinarse a partir de homogenatos de hígado por fotometría y representa una buena media de las acciones metabólicas indeseadas de los glucocorticoides. Para medir la inducción de TAT, se sacrifican los animales 8 horas después de administrar las sustancias de prueba, se extirpan los hígados y se mide la actividad TAT en el homogenato. En esta prueba, a las dosis en donde presentan acción anti-inflamatoria, los compuestos de la fórmula general I inducen poca o ninguna tirosinamino transferasa.

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

(i) Enfermedades pulmonares acompañadas de procesos inflamatorio, alérgicos y/o proliferativos:

- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier origen, principalmente asma bronquial
- Bronquitis de diferentes orígenes

105

- Todas las formas de enfermedades restrictivas de pulmón, principalmente alveolitis alérgica
- Todas las formas de edema pulmonar, principalmente edema pulmonar tóxico
- Sarcoidosis y granulomatosis, en especial la enfermedad de Boeck

(ii) Enfermedades reumáticas/enfermedades autoinmunes/enfermedades de las articulaciones acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

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

(iii) Alergias acompañadas por procesos inflamatorios y/o proliferativos:

- Todas las formas de reacciones alérgicas, por

ejemplo edema de Quincke, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a agentes farmacéuticos, derivados de la sangre, medios de contraste, etc., shock anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto

(iv) Inflamaciones vasculares (vasculitides)

- Panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodosa

(i) Enfermedades dermatológicas acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Dermatitis atópica (principalmente en niños)
- Psoriasis
- Pitiriasis rubra pilaris
- Enfermedades eritematosas, desencadenadas por diferentes noxias, por ejemplo radiación, sustancias químicas, quemaduras, etc.
- Dermatosis bulosa
- Enfermedades del grupo liquenoide
- Pruritis (por ejemplo, de origen alérgico)
- Eccema seborreico
- Rosácea
- Pénfigo vulgar
- Eritema exudativo multiforme
- Balanitis
- Vulvitis

- Caída del cabello inflamatoria, como por ejemplo alopecía areata
- Linfoma cutáneo de células T

(i) Enfermedades renales acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Síndrome nefrótico
- Todas las nefritis

(i) Enfermedades hepáticas acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

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

(i) Enfermedades gastrointestinales acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Enteritis regional (enfermedad de Crohn)
- Colitis ulcerosa
- Gastritis
- Esofagitis por reflujo
- Colitis ulcerosa de otros orígenes, por ejemplo, esprue nativo

(i) Enfermedades proctológicas acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Eccema anal
- Fisuras
- Hemorroides
- Proctitis idiopática

(i) Enfermedades oftalmológicas acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

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

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

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

(xii) Enfermedades neurológicas acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Edema cerebral, principalmente edema cerebral inducido por tumores
- Esclerosis múltiple
- Encefalomielitis aguda

- Meningitis
- Diversas formas de convulsiones, por ejemplo espasmo infantil de asentimiento

(xiii) Enfermedades sanguíneas acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Anemia hemolítica adquirida
- Trombocitopenia idiopática

(xiv) Enfermedades tumorales acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

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

(xv) Enfermedades endócrinas acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Orbitopatía endocrina
- Crisis tirotóxica
- Tiroiditis de Quervain
- Tiroiditis de Hashimoto
- Enfermedad de Basedow

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

(xvii) Condiciones de shock severo, por ejemplo, shock

anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

(xviii) Terapia de substitución en:

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

(xix) Vómitos acompañados de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- por ejemplo, en combinación con un antagonista de $5\text{-}HT_3$ en vómitos inducidos por un agente citostático.

(xx) Dolores de origen inflamatorio, por ejemplo, lumbago.

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

Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

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

En las acciones terapéuticas en las condiciones patológicas mencionadas precedentemente, las dosis adecuadas varían y dependen, por ejemplo, de la fuerza activa del compuesto de la fórmula general I, del huésped, del tipo de administración y del tipo y la severidad de las condiciones a tratar, así como del uso como agente profiláctico o terapéutico.

Además, la invención provee:

(i) El uso de uno de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, o una mezcla de los mismos, para la producción de un medicamento para tratar una enfermedad;

(ii) Un proceso para el tratamiento de una enfermedad, donde dicho proceso comprende la administración de una cantidad del compuesto de acuerdo con la invención, en donde dicha cantidad suprime la enfermedad y en donde la cantidad de compuesto es administrada a un paciente que necesita dicha

medicación;

(iii) Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, donde dicho tratamiento comprende uno de los compuestos de acuerdo con la invención, o una mezcla de los mismos, y al menos un farmacéutico adyuvante y/o vehículo.

En general, se pueden esperar resultados satisfactorios en animales cuando las dosis diarias comprenden un rango entre 1 µg y 100.000 µg del compuesto de acuerdo con la invención por kg de peso corporal. En el caso de mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, la dosis diaria recomendada se encuentra en el rango entre 1 µg y 100.000 µg por kg de peso corporal. Se prefiere una dosis entre 10 y 30.000 µg por kg de peso corporal y más preferida aún es una dosis entre 10 y 10.000 µg por kg de peso corporal. Por ejemplo, esta dosis puede administrarse convenientemente en varias tomas diarias. Para el tratamiento de shock agudo (por ejemplo, shock anafiláctico), se pueden administrar dosis individuales que son significativamente superiores a las dosis mencionadas precedentemente.

La formulación de las preparaciones farmacéuticas basadas en los compuestos nuevos se efectúa de la manera conocida en la técnica, procesando el ingrediente activo junto con los vehículos que se utilizan comúnmente en productos farmacéuticos, tales como rellenos, sustancias que

afectan la descomposición, agentes aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes, diluyentes, saborizantes, agentes colorantes, etc., y convirtiéndolo en la forma de administración deseada. En este caso, se hace referencia a *Remington's Pharmaceutical Science*, 15ª Edición, Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

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

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

Para una inyección intra-articular, se pueden emplear suspensiones cristalinas preparadas para tal fin.

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

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

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

Para una aplicación local en los ojos, canales

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

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

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

Además, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención forman parte de la invención como ingredientes activos terapéuticos junto con adyuvantes y vehículos compatibles y aceptables para uso farmacéutico.

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

Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con

la invención también se pueden formular y/o administrar opcionalmente en combinación con otros ingredientes activos.

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

- Un inhibidor de PDE4, incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- Un agonista selectivo del adrenoceptor $ß_2$- tal como, por ejemplo, metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orcipresnalina, bitolterol

mesilato, pirbuterol o indacaterol;

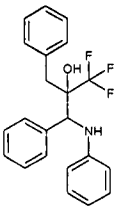
- Un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo, un antagonista M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- Un modulador de la función del receptor de quimioquina (tal como, por ejemplo, un antagonista del receptor CCR1); o
- Un inhibidor de la función de la quinasa p38.

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

Parte experimental:

Los diversos aspectos de la invención que se describen en esta solicitud se ilustran con los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Ejemplo 1



α-Bencil-β-[(fenil)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

N-{Fenil[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}anilina

Se enfriaron 0,63 ml (7,4 mmol) de 1,1,1-trifluoroepoxipropano en 35 ml de THF a -104°C y se agregaron 5,1 ml de una solución 1,6 M de n-butillitio en hexano durante 3 horas mientras la temperatura no excedió -99°C. 10 Minutos después de completarse la adición se agregaron 2,0 g (11 mmol) de *N*-bencilidenanilina en 10 ml de THF durante 0,5 horas mientras la temperatura no excedió -99°C. Después de 10 minutos a -100°C se agregaron 7,4 ml de dietiléter y la mezcla de reacción se calentó a 20°C durante una hora. La reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 30 a 40%) dio 1,8 g del epóxido deseado.

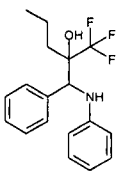
^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,58 (m, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,77 (s,

3H), 4,42 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,71 (t, 1H), 7,09-7,56 (m, 5H), 7,89 (d, 2H).

A 0,49 g (3,9 mmol) de cloruro de aluminio en 3 ml de benceno a 5°C se agregaron 0,9 mg (3,1 mmol) de *N*-{Fenil[2-(trifluorometi)loxiranil]metil}anilina en 3 ml de benceno. La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a 25°C y luego se vertió en una solución saturada de carbonato ácido de sodio y hielo. La mezcla se agitó vigorosamente, las fases se separaron la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 25 %) dio 250 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 3,59 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 4,77 (br, 1H), 4,96 (s, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,30 -7,42(m, 6H), 7,46 (d, 2H).

Ejemplo 2

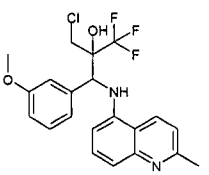


<u>α-Propil-β-[(fenil)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol</u>

A 175 mg (0,92 mmol) de yoduro de cobre(I) en 4 mL de

THF a -30°C se agregaron 4 ml de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio en dietiléter. Después de 30 minutos a -30°C se agregaron 0,9 g (3,1 mmol) de *N*-{Fenil[2-(trifluorometi)loxiranil]metil}anilina en 3 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó por 4 horas a -30°C y luego se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 5 % a 30 %) dio 335 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 0,86 (t, 3H), 1,44-1,53 (m, 3H), 1,70 (ddd, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,72 (d, 1K), 6,58 (d, 2H), 6,68 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,26 -7,57(m, 5H).



Ejemplo 3

α-Clorometil-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

{[3-Metoxifenil][2-(trifluorometi)loxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

A 1,17 g (7,4 mmol) de 5-amino-2-metilquinolin y 1 g (7,4 mmol) de 3-metoxibenzaldehido en 39 mL de tolueno se agregó 1 ml de ácido acético. La mezcla se calentó durante 3 horas bajo reflujo mientras se capturaba el agua en un aparato Dean Stark. El solvente se evaporó y el residuo se azeotropeó dos veces con porciones pequeñas de tolueno. Se obtuvo 2,1 g de [(3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina como producto. Se enfriaron 0,31 ml (3,6 mmol) de 1,1,1-trifluoroepoxipropano en 17 mL de THF a -104°C y se agregaron 1,59 ml de una solución 2,5 M de n-butillitio en hexano durante 3 horas mientras la temperatura no excedió -99°C. Diez minutos después de completarse la adición se agregaron 1,5 g (5,4 mmol) de [(3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en 5 mL de THF durante 0,5 horas mientras la temperatura no excedió -99°C. Después de 0,5 horas a -100°C se agregaron 4 ml de dietiléter y la mezcla de reacción se calentó a 20°C durante una hora. La reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (aceton en hexano 30 a 40%) dio 800 mg del epóxido deseado.

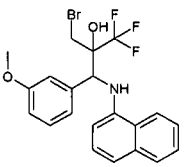
^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,64 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,13 (d,

1H), 3,77 (s, 3H), 5,14 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,19 (d, 1H).

A 128 mg (0,96 mmol) de cloruro de aluminio en 4 ml de benceno a 5°C se agregaron 310 mg (0,8 mmol) de {[3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina en 2 ml de benceno. La mezcla de reacción se agitó por 3 a 25°C y luego se vertió en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agitó vigorosamente, las fases se separaron la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 % a 35 %) dio 140 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,13 (dq, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 4



α-Bromometil-3-metoxi-β-[(naft-1-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

{(3-Metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-1-amina

De manera análoga al Ejemplo 3, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 5,0 g (34,9 mmol) de 1-aminonaftaleno y 4,24 ml (34,9 mmol) de 3-metoxibenzaldehido en tolueno. A 2,11 g (8,1 mmol) de [(3-metoxifenil)metilen]naftalen-1-amina en THF se agregaron 0,63 ml (7,4 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 3. Los pasos preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 5%) dieron 1,29 g de {[3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-5-amina como aceite amarillo.

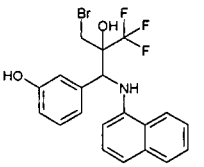
1H-RMN (CDCl3); δ = 2,68 (m, 1H), 3,14 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,16-7,28 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,95 (d, 1H).

A 30 mg (0,16 mmol) de yoduro de cobre(I) en 2 mL de THF a -30°C se agregaron 0,71 ml de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio en dietiléter. Después de 30 minutos a -30°C se agregaron 200 mg (0,54 mmol) de {[3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-5-amina en 0,5 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a 0°C, 14 horas a 25°C y luego se vertió en a solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa acuosa

se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 5 %) dio 50 mg del compuesto del título y 4 mg de α-clorometil-3-metoxi-β-[(naft-1-il)amino]-β-(trifluorometil)bencenoetanol (ejemplo 6).

^{1}H-RMN (CDCl3); δ = 3,57 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 5,55 (br, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

Ejemplo 5



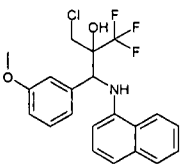
α-Bromometil-3-hidroxi-β-[(naft-1-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

A 20 mg (0,04 mmol) de α-Bromometil-3-metoxi-β-[(naft-1-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 2 ml de diclorometano a -20°C se agregaron 0,44 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano bajo argón. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas en un rango de temperatura de entre 0°C y 25°C. La mezcla de reacción se mezcló a 0°C con solución saturada de bicarbonato de sodio.

Después de la dilución con acetato de etilo el lote se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se agitó por 10 minutos y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 33%). Se aislaron 6,5 mg del compuesto deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 3,56 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 4,98 (br, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,14-7,30 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,96 (d, 1H).

Ejemplo 6

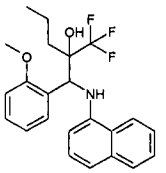


α-Clorometil-3-metoxi-β-[(naft-1-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

Se aisló como un producto secundario en ejemplo 4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 3,76 (s, 3H), 3,80 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,16-7,28 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

Ejemplo 7



1-(2-Metoxifenil-1-[(naft-1-il)amino]-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

{[2-Metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-1-amina

De manera análoga al Ejemplo 3, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 1-aminonaftaleno y 2-metoxibenzaldehido en tolueno. A 2,11 g (8,1 mmol) de [(2-metoxifenil) metilen]naftalen-1-amina en THF se agregaron 0,63 ml (7,4 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 3. Los pasos preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10% a 20%) dieron 438 mg de {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-5-amina como aceite amarillo.

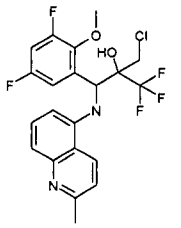
1H-RMN (CDCl3); δ = 2,40 (m, 1H), 3,08 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 5,23 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,92-7,05 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

A 30 mg (0,16 mmol) de yoduro de cobre(I) en 2 mL de THF a -30°C se agregaron 0,71 ml de una solución 3M de bromuro

de etilmagnesio en dietiléter. Después de 30 minutos a -30°C se agregaron 200 mg de (0,54 mmol) {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-5-amina en 0,5 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó por 2 horas mientras se calentaba a -10°C y luego se vertió en a solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 % a 50%) dio 12 mg del compuesto del título.

1H-RMN (CDCl3); δ = 0,84 (t, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,83 (ddd, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 5,67 (br, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,91 (d, 1H).

Ejemplo 8



α-Clorometil-3,5-difluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

{[3,5-Difluoro-2-metoxifenil][2-

(trifluorometi)loxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

A 2,0 g (12,6 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 2,2 g (12,6 mmol) de 3,5-difluoro-2-metoxibenzaldehido en 38 mL de tolueno se agregaron 0,1 ml de ácido acético y 5 g de filtro molecular. La mezcla se calentó durante 5 horas bajo reflujo y se filtró a través de una almohadilla de celite después de enfriar. El solvente se evaporó y el residuo se azeotropeó dos veces con porciones pequeñas de tolueno. Se obtuvieron 3,43 g de [(3,5-difluoro-2-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina como un sólido amarillo. Se enfriaron 1,93 ml (22,3 mmol) de 1,1,1-trifluoroepoxipropano en 40 mL de THF y 10 ml de hexano a -100°C y se agregaron 14 ml de una solución 1,6 M de n-butillitio en hexano durante 2 horas mientras la temperatura no excedió -96°C. 10 Minutos después de completarse la adición se agregaron 3,44 g (11,2 mmol) de [(3,5-difluoro-2-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en 50 mL de THF durante 1,5 horas mientras la temperatura no excedió -95°C. Después de una hora a -100°C la mezcla de reacción se calentó a 0°C durante dos horas. La reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 5 % a 20 %) dio

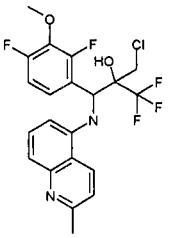
1,68 g del epóxido deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,48 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,17 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 5,08 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,83 (ddd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

A 94 mg (0,74 mmol) de cloruro de aluminio en 3 ml de benceno a 5°C se agregaron 250 mg (0,59 mmol) de {[3,5-difluoro-2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina en 2 ml de benceno. La mezcla de reacción se agitó por 3 horas a 25°C y luego se vertió en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agitó vigorosamente, las fases se separaron la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 20% a 50%) dio 53 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 5,50 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,85 (ddd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 9



α-Clorometil-2,4-difluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

{[2,4-Difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometi)loxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

A 2,0 g (12,6 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 2,18 g (13,6 mmol) de 2,3-difluoro-3-metoxibenzaldehido en 38 mL de tolueno se agregaron 36 µl de ácido acético y 5 g de filtro molecular. La mezcla se calentó durante 4 horas bajo reflujo y se filtró a través de una almohadilla de celite después de enfriar. El solvente se evaporó y el residuo se azeotropeó dos veces con porciones pequeñas de tolueno. Se obtuvieron 3,74 g de [(2,4-difluoro-3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina como un sólido amarillo. Se enfriaron 2,06 ml de 1,1,1-trifluoroepoxipropano en 35 mL de THF y 10 ml de hexano a -100°C y se agregaron 15 ml de una solución 1,6 M de n-butillitio en hexano durante 2 horas mientras la temperatura no excedió -95°C. 10 Minutos después de completarse la adición se agregaron 3,74g (12 mmol) de [1-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en 45 mL de THF durante una hora mientras la temperatura no

excedió -95°C. Después de una hora a -100°C se agregaron 11 ml de dietiléter y la mezcla de reacción se calentó a -10°C durante una hora. La reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 a 50%) dio 3,66 g de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-quinolin-5-amina como sólido amarillo.

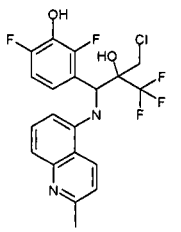
^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,60 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,20 (d, 1H), 4,06 (s, 3H), 5,03 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

A 98 mg (0,74 mmol) de cloruro de aluminio en 3 ml de benceno a 5°C se agregaron 261 mg de {(2,4-difluoro-3-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-(2-metilquinolin-5-il)amina en 2 ml de benceno. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a 25°C y luego se vertió en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agitó vigorosamente, las fases se separaron la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash

sobre gel de sílice (acetona en hexano 10%) dio 184 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,72 (s, 3H), 3,76 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,42 (d,1H), 5,56 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 10



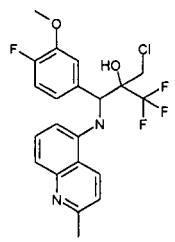
α-Clorometil-2,4-difluoro-3-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

A 50 mg (0,11 mmol) de α-Clorometil-2,4-difluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 4,9 diclorometano a 0°C se agregaron 2,1 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano bajo argón. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas en un rango de temperatura de entre 0°C y 25°C. La mezcla de reacción se mezcló a 0°C con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la dilución con acetato de etilo el lote se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se agitó por 10 minutos y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

solución saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó parcialmente y el residuo restante se pasó a través de una almohadilla corta de gel de sílice (acetato de etilo 100%). Se aislaron 43 mg del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,25 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 5,45 (s,1H), 6,53 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,13 (ddd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 11



α-Clorometil-4-fluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

{[4-Fluoro-3-metoxifenil])[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 2,0 g (12,6 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 1,95 g (13,6 mmol) de 4-fluoro-3-metoxibenzaldehido en tolueno. A 3,49 g de [(4-fluoro-3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en THF se agregaron 2,04 ml del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. Los pasos

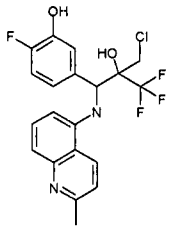
preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 10% a 20%) dieron 3,59g de {(4-fluoro-3-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil}metil]quinolin-5-ilamina como sólido amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,63 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,16 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,14 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

A 98 mg (0,74 mmol) de cloruro de aluminio en 3 ml de benceno a 5°C se agregaron 250 mg (0,62 mmol) de {[4-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-(2-metilquinolin-5-il)amina en 2 ml de benceno. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a 25°C y luego se vertió en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agitó vigorosamente, las fases se separaron la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 %) dio 125 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,69 (s, 3H), 3,49 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,09 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,29 (d, 1H).

Ejemplo 12



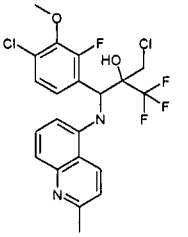
α-Clorometil-4-fluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

A 50 mg (0,11 mmol) de α-clorometil-4-fluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol en 5,1 diclorometano a -20°C se agregaron 1,9 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano bajo argón. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas en un rango de temperatura de entre -20°C y 25°C. La mezcla de reacción se mezcló a 0°C con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la dilución con acetato de etilo el lote se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se agitó por 15 minutos y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50%). Se aislaron 19 mg del compuesto deseado.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,67 (s, 3H), 3,14 (d, 1H), 3,70 (d,

1H), 5,06 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 13



α-Clorometil-4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

{[4-Cloro-2-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

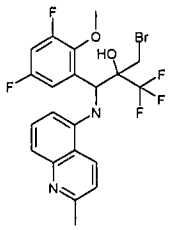
De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 0,84 g (5,3 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 1,0 g (5,0 mmol) de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehido en tolueno. Se agregaron 1,35 g de [(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en THF a 0,71 ml del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. Los pasos preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 % a 50 %) dieron 1,11 g de {[4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil} metil]quinolin-5-ilamina como sólido amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,63 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,21 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,04 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,17 (d, 1H).

A 90 mg (0,68 mmol) de cloruro de aluminio en 2,8 ml de benceno a 5°C se agregaron 250 mg (0,57 mmol) de {(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil] metil}-(2-metilquinolin-5-il)amina en 2 ml de benceno. La mezcla de reacción se agitó por 4 horas a 25°C y luego se vertió en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agitó vigorosamente, las fases se separaron la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 %) dio 115 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,72 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 14

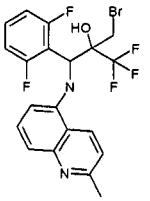


α-Bromometil-3,5-difluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

A 151 mg (0,57 mmol) de bromuro de aluminio en 2,3 ml de benceno a 5°C se agregaron 200 mg (0,47 mmol) de {[3,5-difluoro-2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina en 2 ml de benceno. La mezcla de reacción se agitó por 3 horas a 25°C y luego se vertió en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agitó vigorosamente, las fases se separaron la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 20% a 50%) dio 44 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,75 (s, 3H), 3,63 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 5,51 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,83 (ddd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Ejemplo 15



α-Bromometil-2,6-difluoro-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

{(2,6-Difluorofenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de amino-2-metilquinolina y 2,6-difluorobenzaldehido en tolueno. A 3,08 g (10,9 mmol) de [(2,6-difluorofenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en THF se agregaron 1,88 ml (21,8 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. Los pasos preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10% a 50 %) dieron 3,1 g de {[2,6-difluorofenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}quinolin-5-amina como un sólido marrón.

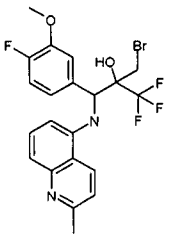
^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,72 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 8,12 (d, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 14 se hicieron reaccionar

250 mg (0,63 mmol) de {[2,4-difluorofenil][2-(trifluorometil) oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 203 mg (0,76 mmol) de bromuro de aluminio en benceno. Los pasos preparativos típicos después de 3 horas y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 a 50 %) dio 141 mg del compuesto del título como un solo diasterómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,75 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,46 (t, 1H), 7. 51 (d, 1H) 8,15 (d, 1H).

Ejemplo 16



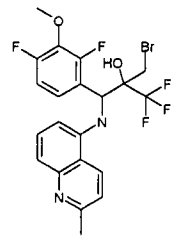
α-Bromometil-4-fluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 13 se hicieron reaccionar 250 mg (0,62 mmol) de {[4-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 197 mg (0,74 mmol) de bromuro de aluminio en benceno. Los pasos preparativos típicos después de 3 horas y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 a 50

%) dio 112 mg del compuesto del título como un solo diasterómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,71 (s, 3H), 3,37 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,33 (d, 1H).

Ejemplo 17



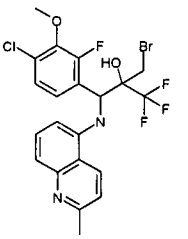
α-Bromometil-2,4-difluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 14 se hicieron reaccionar 261 mg (0,63 mmol) de {[2,4-difluorofenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 197 mg (0,76 mmol) de bromuro de aluminio en benceno. Los pasos preparativos típicos después de 3 horas y cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 5 a 20 %) dio 121 mg del compuesto del título como un solo diasterómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,74 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,43 (d, 1H)

8,17 (d, 1H).

Ejemplo 18

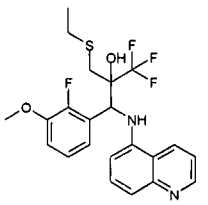


α-Bromometil-4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 14 se hicieron reaccionar 250 mg (0,57 mmol) de {[4-cloro-2-fluorofenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 181 mg (0,68 mmol) de bromuro de aluminio en benceno. Los pasos preparativos típicos después de 3 horas y cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 10 a 50 %) dio 129 mg del compuesto del título como un solo diasterómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,74 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,43 (d, 1H) 8,17 (d, 1H).

Ejemplo 19



α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

{[2-Fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}quinolin-5-amina

De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 2,0 g (12,6 mmol) de 5-aminoquinolina y 1,95 g (13,6 mmol) de 2-fluoro-2-metoxbenzaldehido en tolueno, lo cual se hizo reaccionar con el 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C.

1H-RMN (DMSO-d6); δ =2,92 (m, 1H), 3,29 (d,1H), 3,85 (s, 3H), 5,64 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,59 (d, 1H, NH), 7,07-7,23 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,76 (dm, 1H), 8,83 (dd, 1H).

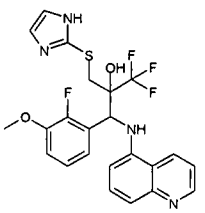
Se disolvió [(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(2-trifluorometil-oxiranil)etil]quinolin-5-il-amina (97 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,5 mL). Se agregó carbonato de cesio (161 mg, 0,5 mmol) seguido por etantiol (75 µL, 1 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre dietiléter y agua. La fase orgánica se lavó tres veces con

agua y luego con salmuera y se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se filtró a través de un tapón de lana de vidrio para eliminar el NaCl residual y se evaporó nuevamente. El producto crudo se disolvió en cloruro de metileno y se sometió a cromatografía flash en una columna de sílice usando un gradiente de heptano-acetato de etilo (10→90% acetato de etilo) para dar el producto del título (60 mg, 53%) como un sólido amorfo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6); δ =1,09 (t, 3H), 2,47 (dd, 1H), 2,93 (d, 1H), 3,82, (s, 3H), 5,43 (d, 1H), 6,39 (d, 1H, NH), 6,47 (d, 1H), 7,04-7,12 (m, 3H, incl. OH), 7,24 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,83 (dd, 1H).

^{19}F-RMN (dmso-d_6); -72,8, -137,8

Ejemplo 20



2-Fluoro-α-{[(imidazol-2-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

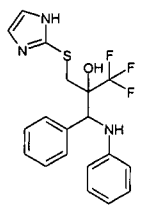
Se disolvió {[2-(2-Fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}quinolin-5-amina (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,5 mL). Se agregó carbonato de cesio

(136 mg, 0,4 mmol) seguido por 1H-imidazol-2-tiol (98 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó por 90 min y luego se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, seguido por salmuera y luego se evaporó. La cromatografía flash usando SiO_2 y un gradiente de heptano-acetato de etilo (10→90% acetato de etilo) dio producto del título algo impuro (113 mg). Parte del material (75 mg) se sometió a HPLC preparativa (columna RP C-18, gradiente CH_3CN/Agua, ácido trifluoroacético 0,1%) seguido por liofilización dio sal de ácido di-trifluoroacético de compuesto del título puro amorfo como un único diastereoisómero (77 mg, 55%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, D_2O agregado); δ = 3,42 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,40 (s, 1H), 6,62, (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 9,08 (dd, 1H), 9,20 (m, 1H).

^{19}F-RMN (DMSO-d_6, D_2O agregado); δ = -73,2, -74,1, -138,5.

Ejemplo 21



α-{[(Imidazol-2-il)sulfanil]metil}-β-(fenilamino)-α-

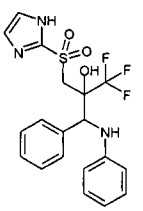
(trifluorometil)bencenoetanol

N-{Fenil[2-(trifluorometi)loxiranil]metil}anilina (73 mg, 0,25 mmol) se disolvió en DMF (0,5 mL). Se agregaron carbonato de cesio (135 mg, 0,4 mmol) y 1H-imidazol-2-tiol (100 mg, 0,5 mmol), la mezcla se agitó por 90 min a temperatura ambiente y luego se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, seguido por salmuera y luego se evaporó para dar compuesto del título puro como un polvo blanco amorfo (mezcla diastereomérica, relación 1:3,3).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6); δ = 3,19 (d, 1H), 3,49 (d, 0,77H), 3,82 (d, 0,23H), 4,86 (d, 1H), 5,95 (d, 0,77H, NH), 6,14 (d, 0,23H, NH), 6,48 (t, 1H), 6,59-6,67 (m, 2H), 6,88-7,02 (m, 3H), 7,04-7,31 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,43 (s, 0,77H), 8,54 (s, 0,23H), 12,44 (s, 1H).

^{19}F-RMN (DMSO-d_6, D_2O agregado); δ = -72,2, -72,5.

Ejemplo 22



α-{[(Imidazol-2-il)sulfonil]metil}-β-[(fenil)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

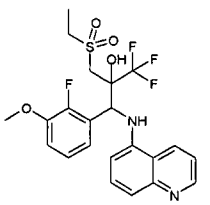
α-{[(Imidazol-2-il)sulfanil]metil}-β-(fenilamino)-α-

(trifluorometil)bencenoetanol (mezcla diastereomérica 1:3,3) 50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 mL). Se agregó carbonato ácido de sodio acuoso saturado (2,4 mL) seguido por ácido m-cloroperbenzoico (74%, 70 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y luego se agregó dimetilsulfuro (100 µL). La agitación se continuó por un par de minutos y las fases luego se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera y luego se evaporó. La cromatografía flash (SiO_2, gradiente de heptano-acetato de etilo) dio el compuesto del título puro como un sólido amarillo pálido (45 mg, 83%, relación diastereomérica 1:3,3)

^{1}H-RMN (DMSO-d_6); δ = 3,41 (d, 0,77H), 3,68 (d, 0,23H), 3,88 (d, 0,77H), 4,41 (d, 0,23H), 5,09 (d, 0,23H), 5,29 (d, 0,77H), 6,08 (d, 0,8H, NH), 2,09 (d, 0,2H, NH), 6,46-6,55 (m, 1H), 6,64 (t, 2H), 7,00 (m, 3H), 7,16-7,64 (m, 6H), 13,81 (s, 1H).

^{19}F-RMN (DMSO-d_6); δ = -71,5, -71,7.

Ejemplo 23



α-[(Etilsulfonil)metil]-2-fluoro-3-metoxi-β-[(quinolin-

5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

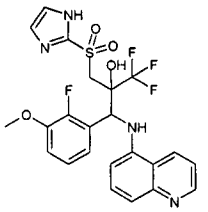
Se disolvió α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol (36 mg, 0,08 mmol) en acetato de etilo (15 mL). Se agregó Carbonato ácido de sodio acuoso saturado (2,5 mL) seguido por ácido m-cloroperbenzoico (74%, 51 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se agregó dimetilsulfuro (100 µL). La agitación se continuó por 20 minutos y las fases luego se separaron. La fase orgánica se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera y luego se evaporó. La cromatografía flash (SiO_2, gradiente heptano-acetato de etilo) y relación liofilización a partir de dioxano dio el compuesto del título como un único diastereoisómero (15 mg, 39%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6); δ = 1,24 (t, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,52 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,86 (dd, 1H).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6), D_2O agregado); δ = δ = 1,19 (t, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,53 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,03-7,21 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,80 (dd, 1H).

^{19}F-RMN (DMSO-d_6, D_2O agregado); δ = -73,7, -138,0.

Ejemplo 24



2-Fluoro-α-{[(imidazol-2-il)sulfonil]metil}-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

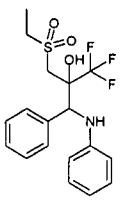
Se disolvió sal de ácido di-trifluoroacético de 2-Fluoro-α-{[(imidazol-2-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol (52 mg, 0,07 mmol) en acetato de etilo (10 mL). Se agregó carbonato ácido de sodio acuoso saturado (2,5 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó ácido m-cloroperbenzoico (74%, 35 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1h y luego se agregó dimetilsulfuro (100 µL). Se retiró el baño de hielo y la agitación continuó durante otros 10 minutos. Se agregó acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera y luego se evaporó. La cromatografía flash (SiO_2, gradiente heptano-acetato de etilo) y relación de liofilización a partir de dioxano dio el compuesto del título como un único diastereoisómero (24 mg, 63%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6); δ = 3,83 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,40 (d, 1H, NH), 7,03-7,14 (m, 2H), 7,15-7,59 (7H), 8,71 (d, 1H), 8,85 (dd, 1H),

13,74 (s, 1H, imidazol NH).

^{19}F-RMN (DMSO-d_6,); δ = -74,6, -137,9.

Ejemplo 25



α-[(Etilsulfonil)metil]-β(fenilamino)-α(trifluorometil)bencenoetanol

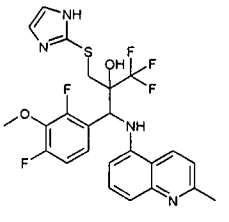
Se disolvió α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(fenil)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol (46 mg, 0,13 mmol, mezcla diastereomérica, relación 1:5) en acetato de etilo (10 mL). Se agregó carbonato ácido de sodio acuoso saturado (2,5 mL) seguido por ácido m-cloroperbenzoico (74%, 70 mg, 0,3 mmol). Después de agitar por 70 min a temperatura ambiente, se agregó ácido m-cloroperbenzoico (10 mg) adicional y la mezcla se agitó durante otros 10 min. Se agregó dimetilsulfuro (100 µL) y la agitación continuó durante 5 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera y luego se evaporó. La cromatografía flash (SiO_2, gradiente heptano-acetato de etilo) dio el compuesto del título como un mezcla diastereomérica (19 mg, 38%, relación diastereomérica 1:5).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6); δ = 1,03 (t, 0,5H), 1,12 (t, 2,5H),

3,01-3,22 (m, 3H), 3,64 (d, 0,84H), 4,01 (d, 0,16H), 5,12 (d, 0,16H), 5,22 (d, 0,84H), 6,07 (d, 0,16H), 6,13 (d, 0,84H), 6,46-6,56 (m, 1H), 6,58-6,68 (m, 2H), 6,96-7,05 (m, 3H), 7,20-7,37 (m, 3H), 7,49 (d, 0,3H), 7,57 (d, 1,7H).

^{19}F-RMN (DMSO-d_6); δ = -70,9, -71,7.

Ejemplo 26

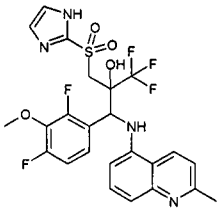


2,4-Difluoro-α-{[(imidazol-2-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

Se disolvieron 200 mg (0,47 mmmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil] metil}-2-quinolin-5-amina (ejemplo 9) en 2,0 ml de DMF. Se agregaron 307 mg (0,94 mmol) de carbonato de cesio seguido por 189 mg (1,89 mmol) de 2-mercaptoimidazol. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 10% a 50%) dio 132 mg del compuesto del título como un único diastereómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,71 (s, 3H), 3,24 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 5,30 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,99 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Ejemplo 27



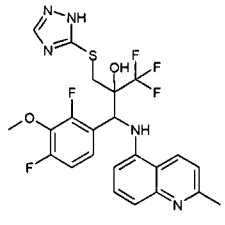
2,4-Difluoro-α-{[(imidazol-2-il)sulfonil]metil}-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

Se disolvieron 30 mg (0,06 mmol) de 2,4-difluoro-α-{[(imidazol-2-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 6 ml de acetato de etilo y se agregó 1,5 ml de carbonato ácido de sodio acuoso saturado seguido por 32 mg (0,14 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla de dos fases se agitó vigorosamente por una hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de la evaporación el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo / hexano / metanol 4 : 4 : 1).para dar 3 mg de la

sulfona deseada como un sólido amorfo.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,67 (s, 3H), 3,93 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo 28

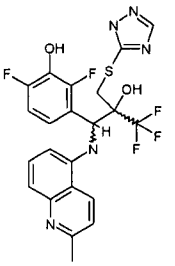


2,4-Difluoro-α-{[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

Se disolvieron 200 mg(0,47 mmmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil] metil}-2-metilquinolin-5-amina (ejemplo 9) en 2,0 ml de DMF. Se agregaron 307 mg (0,94 mmol) de carbonato de cesio seguido por 190 mg (1,89 mmol) de 3-mercapto-1,2,4-triazol. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 10% a 50%) dio 66 mg del compuesto del título como un único diastereómero.

^{1}H-RMN (DMSO d_6); δ = 2,57 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,31 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,45 (d, 1H).

Ejemplo 29



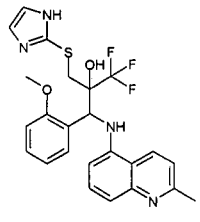
2,4-Difluoro-3-metoxi-α-{[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

Se disolvieron 50 mg (0,09 mmol) de 2,4-difluoro-α-{[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 10 ml de acetato de etilo y se agregó 2,5 ml de carbonato ácido de sodio acuoso saturado seguido por 53 mg (0,24 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla de dos fases se agitó vigorosamente por una hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de la evaporación el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (metanol en diclorometano 10 %).para dar 6 mg de la sulfona deseada

como un sólido amorfo.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,66 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 5,51 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,66 (d, 1H).

Ejemplo 30



α-{[(Imidazol-2-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino)-.α-(trifluorometil)bencenoetanol

{(2-Metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

A 1,74 g (11 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 1,33 ml (11 mmol) de 2-metoxibenzaldehido en 33 mL de tolueno se agregaron 50 µl de ácido acético y 2 g de filtro molecular. La mezcla se calentó durante 2 horas bajo reflujo y se filtró a través de una almohadilla de celite después de enfriar. El solvente se evaporó y el residuo se azeotropeó dos veces con porciones pequeñas de tolueno. Se obtuvieron 3,6 g de [1-(2-metoxifenil)metiliden]-(2-metilquinolin-5-il)amina como un aceite amarillo. Se enfriaron 2,25 ml (26 mmol) de 1,1,1-Trifluoroepoxipropano en 38 mL de THF y 11 ml

de hexano a -100°C y se agregaron 15 ml de una solución 1,6 M de n-butillitio en hexano durante una horas mientras la temperatura no excedió -95°C. 10 Minutos después de completarse la adición se agregaron 3,6 g (11 mmol) de [1-(2-metoxifenil)metiliden]-(2-metilquinolin-5-il)amina cruda en 49 mL de THF durante una hora mientras la temperatura no excedió -95°C. Después de una hora a -100°C se agregaron 12 ml de dietiléter y la mezcla de reacción se calentó a -10°C durante una hora. La reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 a 30%) dio 4,27g de {(2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina como una mezcla de diastereómeros.

Diastereómero 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,38 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,09 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 5,15 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).

Diastereómero 2: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,74 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,79 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,23 (d, 1H),

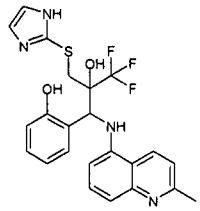
7,27-7,45 (m, 3H), 7,53 (d,1H), 8,05 (d, 1H).

Se disolvieron 260 mg (0,67 mmmol) de [2-(2-metoxifenil)-2-(2-trifluorometiloxiranil)etil]-(2-metilquinolin-5-il)amina en 2,8 ml de DMF. Se agregaron 436 mg (1,34 mmol) de carbonato de cesio seguido por 268 mg (2,68 mmol) de 2-mercaptoimidazol. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó. La cromatografía flash sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 a 65%) dio 286 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros la cual se puede separar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

Diastereómero 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,56 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,40 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 8,40 (d, 1H).

Diastereómero 2: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,72 (s, 3H), 3,20 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

Ejemplo 31



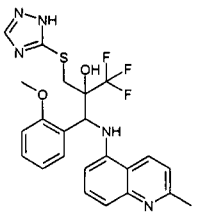
α-{[(Imidazol-2-il)sulfanil]metil}-3-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10 se trataron 266 mg (0,54 mmol) de β-{[(Imidazol-2-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-α-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 22 ml de diclorometano con 4,3 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C. Los pasos preparativos típicos después de 21 horas a temperatura ambiente y cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo 100%) dio 78 mg y 16 mg de dos diastereómeros.

Diastereómero 1: ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 5,44 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,79 (d, 1H) 6,93 (s, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,41, (d, 1H), 8,41 (d, 1H).

Diastereómero 2: ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,64 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 32

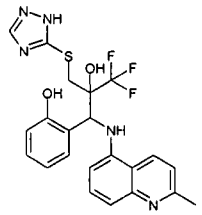


3-Metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-{[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 30 se hicieron reaccionar 257 mg de (0,66 mmol) {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 3-mercapto-1,2,4-triazol bajo la presencia de 431 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 1,5 horas y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 -75%) dio 293 mg del compuesto del título como una mezcla de dos diastereómeros. El diastereómero mayoritario se pudo purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

^{1}H-RMN (DMSO d_6); δ = 2,56 (s, 3H), 3,22 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,48 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo 33

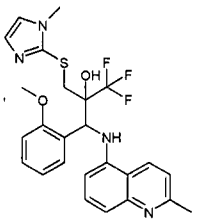


3-Hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-{[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10 se hicieron reaccionar 271 mg (0,55 mmol) de 3-metoxi-α-[(quinolin-5-il)amino)-β-{[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 22 ml de diclorometano con 4,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C. Los pasos preparativos típicos después de 22 horas a temperatura ambiente y cromatografía sobre gel de sílice (metanol en diclorometano 10 %) dio 14 mg del diastereómero mayoritario.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,70 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 5,53 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,24 (s,1H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo 34



3-Metoxi-α-{[(1-Metilimidazol-2-il)sulfanil]metil}-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

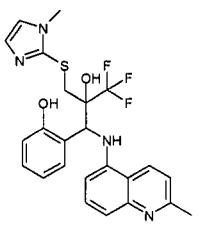
De manera análoga al Ejemplo 30 se hicieron reaccionar 264 mg (0,68 mmol) de {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 310 mg (2,7 mmol) de 2-mercapto-1-metilindazol bajo la presencia de 443 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 1,5 horas y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 -65%) dio 294 mg del compuesto del título como una mezcla de dos diastereómeros la cual se pudo purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

Diastereómero 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 3,18 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,91 (s,1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

Diastereómero 2: ^{1}H-RMN ($DMSO_6$); δ = 2,62 (s, 3H), 3,57

(d, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,82 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,48 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,80-6,93 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,45 (d, 1H).

Ejemplo 35



3-Hidroxi-α-{[(imidazol-2-il)sulfanil]metil}-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

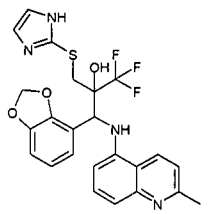
De manera análoga al Ejemplo 10 se trataron 271 mg (0,55 mmol) de 3-metoxi-α-[(quinolin-5-il)amino)-β-{[(1-metilindazol-2-il)sulfanil]metil}-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 22 ml de diclorometano con 4,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C. Los pasos preparativos típicos después de 5 horas a temperatura ambiente dio cuantitativamente el compuesto del título como una mezcla de dos diastereómeros la cual se pudo purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

Diastereómero 1: ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,67 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 5,46 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,75 (t,

1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,17 (d,1H), 7,34 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Diastereómero 2: ^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,64 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,62 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 36



α-{[(Imidazol-2-il)sulfanil]metil}-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

{[1,3-Benzodioxo-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 1,08 g (6,8 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 1,02 g (6,8 mmol) de 4-formil-1,3-benzodioxol en tolueno. Se agregaron 1,9 g de [(1,3-benzodioxol-4-il)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en THF a 1,14 ml (13,2 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. Los pasos

preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 % a 50 %) dieron 2,32 g de {[1,3-benzodioxol-4il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina como una mezcla de dos diastereómeros.

Diastereómero 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,77 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

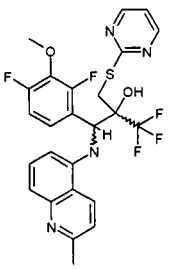
Diastereómero 2: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,74 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 30 se hicieron reaccionar 203 mg (0,50 mmol) de {[1,3-benzodioxol-4il][2-(trifluorometil)oxiranil}metil]-2-metilquinolin-5-amina con 202 mg (2,0 mmol) de 2-mercaptoindazol bajo la presencia de 329 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 1,5 horas y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 - 50%) dio 294 mg del compuesto del título como una mezcla de dos diastereómeros. El diastereómero mayoritario se pudo purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,74 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,99 (d, 1H), 6,42 (t, 1H),

6,73 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,26 (d, 1H).

Ejemplo 37

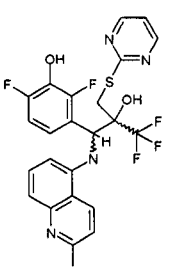


2,4-Difluoro-α-{[(pirimidin-2-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 30 se hicieron reaccionar 200 mg (0,47 mmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 211 mg (1,9 mmol) de 2-mercaptopirimidina bajo la presencia de 307 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 4 horas y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 -50%) dio 179 mg del compuesto del título como un solo diasterómero.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,69 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,41 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35-7,40 (m, 3H), 8,39-8,42 (m, 3H).

Ejemplo 38

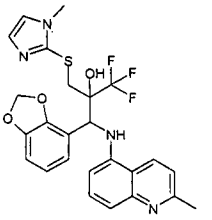


2,4-Difluoro-α-{[(pirimidin-2-il)sulfanil]metil}-3-hidoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10 se trataron 59 mg de 2,4-Difluoro-α-{[(pirimidin-2-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol en 5 ml de diclorometano con 4,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C. Los pasos preparativos típicos después de 22 horas a temperatura ambiente y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 -50 %) dio 44 mg del producto deseado.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,69 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 5,38 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,35 (d,1H), 7,37 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,41 (d, 2H).

Ejemplo 39



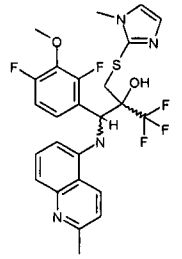
α-{[(1-Metilimidazol-2-il)sulfanil]metil}-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

De manera análoga al Ejemplo 30 se hicieron reaccionar

206 mg (0,51 mmol) de {[1,3-benzodioxol-4il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 234 mg (2,1 mmol) de 2-mercapto-1-metilindazol bajo la presencia de 334 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 1,5 horas dio 230 mg de el compuesto del título crudo como una mezcla de dos diastereómeros. El diastereómero mayoritario se pudo purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,74 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 5,13 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 8,25 (d, 1H).

Ejemplo 40



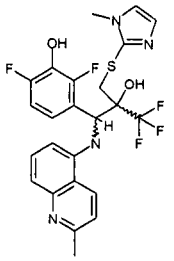
2,4-Difluoro-3-metoxi-α-{[(1-metilimidazol-2-il)sulfanil]metil}-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 30 se hicieron reaccionar

200 mg (0,47 mmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 215 mg (1,9 mmol) de 2-mercapto-1-metilindazol bajo la presencia de 307 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 4 horas y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 -50 %) dio 132 mg del compuesto del título como un solo diasterómero.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 41



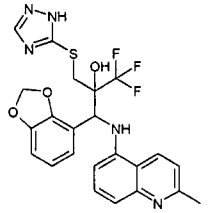
2,4-Difluoro-3-hidoxi-α-{[(1-metilimidazol-2-il)sulfanil]metil}-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10 se trataron 39 mg de 2,4-Difluoro-α-{[(1-metilimidazol-2-il)sulfanil]metil}-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol en 3,5 ml de diclorometano con 0,7 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -10°C.

Los pasos preparativos típicos después de 22 horas a temperatura ambiente y cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) dio 4 mg del producto deseado.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,66 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,58 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 8,41 (d, 1H).

Ejemplo 42



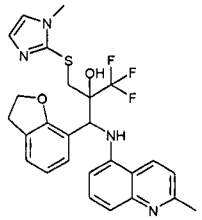
β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino)-α-{[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

De manera análoga al Ejemplo 30 se hicieron reaccionar 209 mg (0,52 mmol) de {[1,3-benzodioxol-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 210 mg (2,1 mmol) de 3-mercapto-1,2,4-triazol bajo la presencia de 338 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 1,5 horas dieron 250 mg del compuesto del título crudo como una mezcla de dos diastereómeros. El diastereómero mayoritario se pudo purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina

sobre gel de sílice (acetato de etilo).

^{1}H-RMN (DMSO d_6); δ = 2,57 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 43



α-{[(1-Metilimidazol-2-il)sulfanil]metil}-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

{[Benzo-2,3-dihidrofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 1,05 g (6,6 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 0,98 g (6,6 mmol) de 7-formilbenzo-2,3-dihidrofurano en tolueno. Se agregaron 1,85 g (6,4 mmol) de [(benzo-2,3-dihidrofuran-7-il)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en THF a 1,11 ml (13,2 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. Los pasos preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetona en

hexano 10 % a 50 %) dieron 2,37 g de {[benzo-2,3-dihidrofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina como una mezcla de dos diastereómeros.

Diastereómero 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,70 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,12 (d, 1H), 3,24 (m, 2H), 4,63 (ddd, 1H), 4,69 (ddd, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

Diastereómero 2: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 3,22 (m, 1H), 4,58 -4,72 (m, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

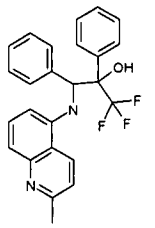
De manera análoga al Ejemplo 30 se hicieron reaccionar 204 mg (0,51 mmol) de {[1,3-benzo-2,3-dihidro-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil}metil]-2-metilquinolin-5-amina con 232 mg (2,0 mmol) de 2-mercapto-1metilindazol bajo la presencia de 332 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 1,5 horas dio 220 mg del compuesto del título crudo como una mezcla de dos diastereómeros. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

Diastereómero 1: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,60 (ddd, 1H), 4,68 (ddd, 1H), 5,18

(d, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 8,28 (d, 1H).

Diastereómero 2: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,71 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,59 (s, 3H) ,4,66 (ddd, 1H), 4,71 (ddd, 1H), 5,22 (br, 1H), 5,90 (br, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,32 (m, 2H) 7,38 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

Ejemplo 44



β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino]-α-fenil-α-(trifluorometil)bencenoetanol

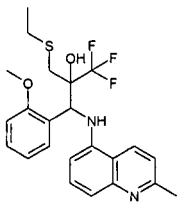
Se agitaron 484 mg (2 mmol) de dietil(feniloxometil)fosfonato y 2,2,2-trifluoroacetofenona en 3 ml de DMF junto con 14 mg (0,22 mmol) de cianuro de potasio por 3 horas (Demir et al. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10584-87). Purificación cromatográfica directa sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 33 %) dio 580 mg de dietiléster de ácido (1-benzoil-2,2,2-trifluoro-1-feniletil) fosfórico. 250 mg (0,6 mmol) del éster de ácido fosfórico se agitaron por 18 horas en 10 ml de dietilamina y 1 ml de

agua. La evaporación y cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 33 %) dieron 80 mg de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,2-difenilpropan-1-ona. Se sometieron a reflujo 80 mg (0,29 mmol) de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,2-difenilpropan-1-ona, 0,2 ml de ortotitanato de tetrabutilo y 45 mg (0,29 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina por 18 horas en 3 mL de tolueno y 0,1 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se vertió en agua después de enfriar y se filtró a través de una almohadilla de celite después de agitar por 15 minutos y diluir con acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se evaporó para dar 90 mg de β-[(2-metilquinolin-5-il)imino]-α-fenil-α-(trifluorometil)bencenoetanol crudo. A 30 mg de la imina cruda en 2 ml de metanol y 0,5 mL de THF se agregaron 20 mg de borohidruro de sodio en dos porciones. La mezcla se agitó durante 2 horas, después de ese periodo se detuvo mediante la adición de acetona y solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se evaporó. La cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 50%) dio 2 mg del

compuesto del título y 8 mg del material inicial.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,72 (s, 3H), 5,08 (br, 1H), 5,24 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,31-7,45 (m, 8H), 7,56 (d, 2H), 7,75 (m, 3H).

Ejemplo 45

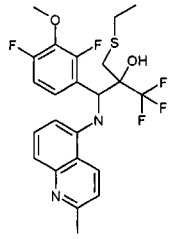


α-[(Etilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilchinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

Se disolvieron 100 mg (0,26 mmmol) de {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina (ejemplo 29) en 1 ml de DMF. Se agregaron 168 mg (0,51 mmol) de carbonato de cesio seguido por 0,26 ml de una solución 1M de etantiol en DMF. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (tres placas de 20x20 cm, acetona en hexano 50%). Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,08 (t, 3H), 2,40 (dq, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,80 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 5,52 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,51(d, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 46



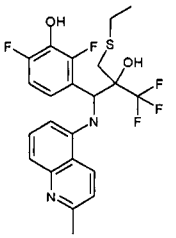
2,4-Difluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

Se disolvieron 100 mg (0,24 mmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil] metil}-2-metilquinolin-5-amina en 2 ml de DMF. Se agregó carbonato de cesio (161 mg, 0,5 mmol) seguido por 0,26 ml de una solución 1M de etantiol en DMF. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y luego con salmuera y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (cinco placas de 20x20 cm, acetona en hexano 50 %). Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título como un único

diastereoisómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,15 (t, 3H), 2,42 (dq, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 5,24 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

Ejemplo 47



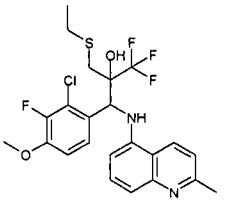
2,4-Difluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10 se trataron 40 mg (0,08 mmol) de 2,4-difluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 1,6 ml de diclorometano con 0,8 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -20°C. Los pasos preparativos típicos después de 22 horas a temperatura ambiente y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) dio 26 mg del producto deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,13 (t, 3H), 2,39 (dq, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,82 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,17 (d, 1H).

766

Ejemplo 48



2-Cloro-3-fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

{[2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

Se enfrió 1g (6,2 mmol) de 3-Cloro-2-fluoroanisol en 20 mL de THF a -70°C y se agregaron 2,7 ml de una solución 2,5 M de n-butillitio en hexano. Después de una hora a -70° se agregaron 3,93 ml de DMF en 7 mL de THF a -70°C y la mezcla se agitó otra hora a -70°C. Se agregaron 15 ml de una solución acuosa 1 M de HCl y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se particionó entre dietiléter y agua. La fase acuosa se extrajo con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 0,25 g de 2-cloro-3-fluoro-4-metoxibenzaldehido. De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 411 mg (2,6 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 490 mg (2,6

mmol) de 2-cloro-3-fluoro-4-metoxibenzaldehido en tolueno. Se agregaron 800 mg (2,4 mmol) de [(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en THF a 0,42 ml (4,8 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. Los pasos preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 % a 50 %) dieron 796 mg y 100 mg de dos diastereómeros de {[2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina.

Diastereómero 1: 1H-RMN (CDCl3); δ = 2,29 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,16 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,18 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

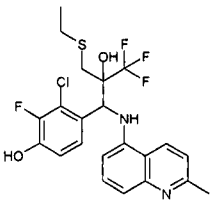
Diastereómero 2: 1H-RMN (CDCl3); δ = 2,73 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,63 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,05 (d, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 45 se hicieron reaccionar 100 mg (0,23 mmol) de {[2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina(diastereómero 1) con 0,22 ml de la solución 1 M de etantiol bajo la presencia de 148 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 18 horas dio 47 mg del compuesto del título crudo después de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en

hexano 50 %).

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,09 (t, 3H), 2,42 (dq, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,84 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 49



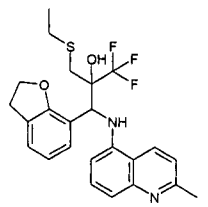
2-Cloro-3-fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10 se trataron 100 mg (0,20 mmol) de 2-Cloro-3-fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol en 8 ml de diclorometano con 2 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C. Los pasos preparativos típicos después de 22 horas a temperatura ambiente y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) dio 26 mg del producto deseado.

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,08 (t, 3H), 2,41 (dq, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,82 (d, 1H), 2,90 (d, 1H), 5,38 (s, 1H), 6,37 (d, 1H),

6,79 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), , 8,38 (d, 1H).

Ejemplo 50

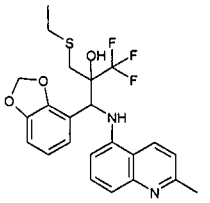


α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-etanol

De manera análoga al Ejemplo 45 se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) {[benzo-2,3-dihidrofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina (ejemplo 43) con 0,24 ml de la solución 1 M de etantiol bajo la presencia de 162 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 18 horas dio 50 mg del compuesto del título después de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %).

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,12 (t, 3H), 2,45 (dq, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,78 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,17 (t, 2H), 4,52 (ddd, 1H), 4,62 (ddd, 1H), 5,25 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 51

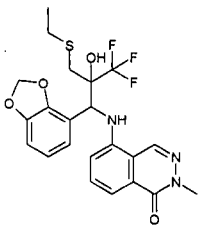


α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

De manera análoga al Ejemplo 45 se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) de {[1,3-benzodioxol-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina (ejemplo 36) con 0,24 ml de la solución 1 M de etantiol bajo la presencia de 148 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 18 horas dio 41 mg del compuesto del título después de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %).

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,16 (t, 3H), 2,52 (q, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,76 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 8,38 (d, 1H).

Ejemplo 52



5-{[1-(1,3-Benzodioxol-4-il)-3-(etilsulfanil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-propan-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-on

5-({[1,3-Benzodioxo-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}amino)-2-metilftalazin-1-ona

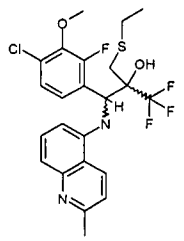
De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 1,2 g (6,8 mmol) de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona y 1,03 g (6,8 mmol) de 4-formil-1,3-benzodioxol en tolueno. Se agregaron 2,07 g (6,7 mmol) de 5-{[(1,3-benzodioxol-4-il)metilen]amino}-2-metilftalazin-1-ona en THF a 1,16 ml (13,5 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. Los pasos preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 % a 50 %) dieron 2,0 g de 5-({[1,3-benzodioxo-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil} amino)-2-metilftalazin-1-ona como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,78 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,15 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 45 se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de 5-({[1,3-benzodioxo-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil} amino)-2-metilftalazin-1-ona con 0,24 ml de una solución 1 M de etantiol bajo la presencia de 155 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 18 horas dio 47 mg del compuesto del título después de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %).

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,15 (t, 3H), 2,55 (q, 2H), 2,73 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 53



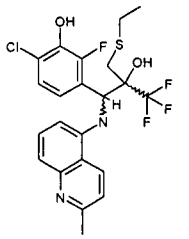
4-Cloro-2-fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 45 se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) de {[4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil] metil}-(2-metilquinolin-5-il)amina (ejemplo 13) con 0,24 ml de la solución 1 M de etantiol bajo

la presencia de 148 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 2 horas dio 54 mg del compuesto del título después de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,16 (t, 3H), 2,45 (dq, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,86 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 5,26 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,17 (d, 1H).

Ejemplo 54



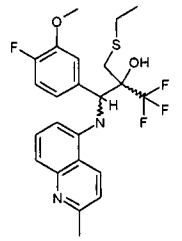
4-Cloro-2-fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-hidoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10 se trataron 44 mg (0,087 mmol) de 4-cloro-2-fluoro-α-[(etilsulfanil) metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil) bencenoetanol en 1,7 ml de diclorometano con 0,87 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -20°C. Los pasos preparativos típicos después de 22 horas a temperatura ambiente y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) dio 30 mg del producto deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,14 (t, 3H), 2,41 (dq, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,82 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,83 (d, 1H),

6,33 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Ejemplo 55

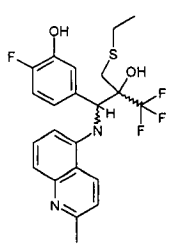


4-Fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 45 se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) de {[4-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-(2-metilquinolin-5-il)amina (ejemplo 11) con 0,27 ml de la solución 1 M de etantiol bajo la presencia de 160 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 2 horas dio 53 mg del compuesto del título después de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,17 (t, 3H), 2,47 (q, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,86 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,85 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplo 56

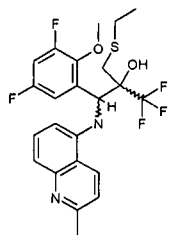


4-Fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10 se trataron 42 mg (0,09 mmol) de 4-fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 1,7 ml de diclorometano con 0,9 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -20°C. Los pasos preparativos típicos después de 22 horas a temperatura ambiente y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) dio 28 mg del producto deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,15 (t, 3H), 2,44 (dq, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,87 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

Ejemplo 57



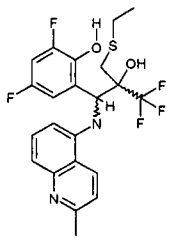
3,5-Difluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 45 se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de {[3,5-difluoro-2-metoxifenil][2-

(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina (ejemplo 14) con 0,25 ml de la solución 1 M de etantiol bajo la presencia de 148 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 2 horas dio 49 mg del compuesto del título después de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,13 (t, 3H), 2,39 (dq, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 5,40 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 58



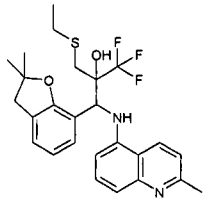
3,5-Difluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10 se trataron 40 mg (0,20 mmol) de 3,5-difluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 1,6 ml de diclorometano con 0,82 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -20°C. Los pasos preparativos típicos después de 22 horas a temperatura ambiente y cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) dio 29 mg del

producto deseado.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,13 (t, 3H), 2,31 (q, 2H), 2,36 (q, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 5,62 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,69 (ddd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 8,29 (d, 1H).

Ejemplo 59



α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-etanol

{[2,2-Dimetilbenzo-2,3-dihidrofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 0,9 g (5,7 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 1,0 g (5,7 mmol) de 7-formil-2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofurano en tolueno. Se agregaron 1,72 g (5,44 mmol) de [(2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzo-furan-7-il)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en THF a 0,94 ml (10,9 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. Los pasos preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetato

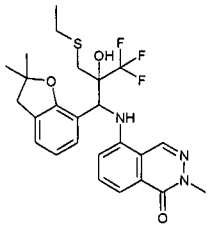
de etilo en hexano 10 % a 50 %) dieron 1,07 g de {[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,47 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 3,11 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 45 se hicieron reaccionar 100 mg (0,23 mmol) de {[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzo- furan-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina con 0,26 ml de la solución 1 M de etantiol bajo la presencia de 152 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 2 horas dio 53 mg del compuesto del título después de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,14 (t, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,42 (dq, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,94 (d, 1H), 3,00 (s, 2H), 3,07 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,21 (d, 1H).

Ejemplo 60



5-{[1-(2,3-Dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il)-3-(etilsulfanil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propan-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

5-({[2,3-Dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil} amino)-2-metilftalazin-1-ona

De manera análoga al Ejemplo 9, se produjo la imina correspondiente comenzando a partir de 0,99 g (5,7 mmol) de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona y 1,0 g (5,7 mmol) de 7-formil-2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofurano en tolueno. Se agregaron 1,95 g (5,7 mmol) de 5-{[(2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il)metilen]amino}-2-metilftalazin-1-ona en THF a 1,01 ml (11,7 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. Los pasos preparativos típicos y purificación cromatográfica sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 % a 50 %) dieron 0,68 g de 5-({[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}amino)-2-metilftalazin-1-ona como un único diastereoisómero.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,47 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 3,11 (d, 1H), 3,82 (s, 3H),

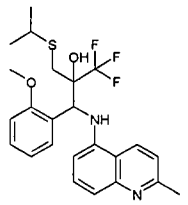
5,36 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,21 (s, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 45 se hicieron reaccionar 100 mg (0,22 mmol) de 5-({[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}amino)-2-metilftalazin-1-ona con 0,25 ml de una solución 1 M de etantiol bajo la presencia de 146 mg de carbonato de cesio en DMF. Los pasos preparativos típicos después de 2 horas dio 20 mg del compuesto del título después de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 10 %).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,13 (t, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,40 (dq, 2H), 2,91 (d, 1H), 3,02 (s, 2H), 3,04 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 5,06 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

De manera análoga a los ejemplos según se ha descrito los siguientes ejemplos se pueden sintetizar a partir de la amina y el aldehido aromático correspondientes mediante el amino trifluorometil oxirano, el cual se abre en el último paso mediante nucleófilos como metanol, agua etanol, tiometanol, tioetanol, isopropiltiol, dietilamina o nitrilo bajo catálisis básica.

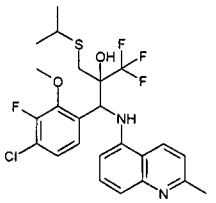
Ejemplo 61



α-[(Isopropilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,08 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 5,49 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 8,31 (d, 1H).

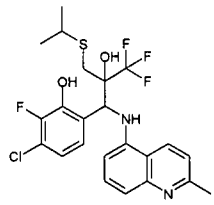
Ejemplo 62



4-Cloro-3-fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,08 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,42 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

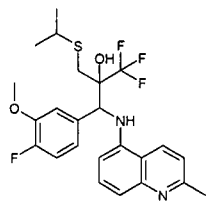
Ejemplo 63



4-Cloro-3-fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,08 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 8,40 (d, 1H).

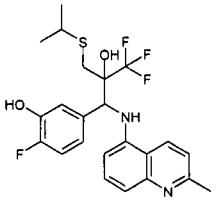
Ejemplo 64



4-Fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,16 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

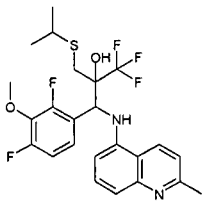
Ejemplo 65



4-Fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-3-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,18 (d, 3H), 1,20 (d, 3H), 2,47 (d, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,38 (d, 1H).

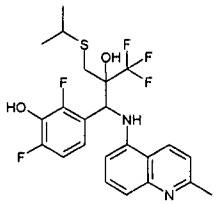
Ejemplo 66



2,4-Difluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,15 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,81 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 5,22 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,10 (ddd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

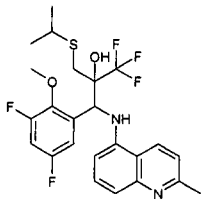
Ejemplo 67



2,4-Difluoro-3-hidroxi-α-[(isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,14 (d, 6H), 2,67 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,80 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,88 (ddd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplo 68

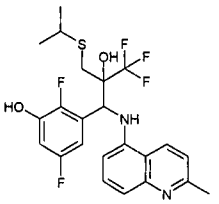


3,5-Difluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,14 (d, 6H), 2,64 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,84 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 4,11 (d, 3H), 5,38 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 6,96 (ddd, 1H),

7,33 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,29 (d, 1H).

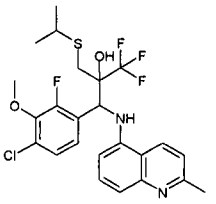
Ejemplo 69



3,5-Difluoro-2-hidroxi-α-[(isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,13 (d, 6H), 2,60 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,96 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,78 (ddd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,34 (d, 1H).

Ejemplo 70

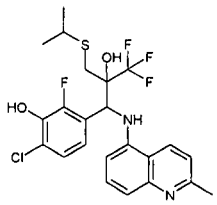


4-Cloro-2-fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,16 (d, 6H), 2,73 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,83 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 5,25 (d, 1H),

5,81 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

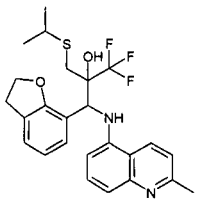
Ejemplo 71



4-Cloro-2-fluoro-3-hidroxi-α-[(isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,15 (d, 6H), 2,70 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,79 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,17 (d, 1H).

Ejemplo 72

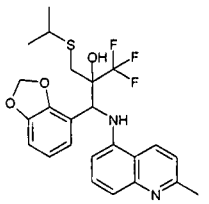


α-[(Isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-etanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,16 (d, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 3,23 (ddd, 2H), 4,64 (ddd,

2H), 5,21 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,22 (d, 1H).

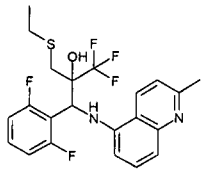
Ejemplo 73



α-[(Isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,15 (d, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,73 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,98 (d, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,72 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 74

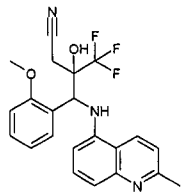


2,6-Difluoro-α-(etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,16 (t, 3H), 2,49 (q, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,04 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H),

7,27 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

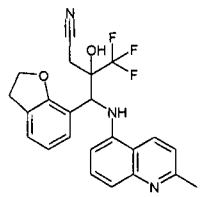
Ejemplo 75



3-Hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-3-(trifluorometil)butironitrilo

1H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,71 (s, 3H), 2,83 (d, 1H), 2,89 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 5,41 (d, 1H), 5,94 (br, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 8,30 (d, 1H).

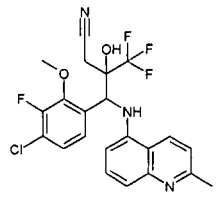
Ejemplo 76



3-Hidroxi-4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-3-(trifluorometil)butironitrilo

1H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,72 (s, 3H), 2,81 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,24 (ddd, 2H), 4,61 (ddd, 1H), 4,75 (ddd, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

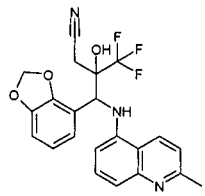
Ejemplo 77



4-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-3-(trifluorometil)-7-il-3-hidroxibutironitrilo

1H-RMN ($CDCl_3$); δ =2,74 (s, 3H), 2,77 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,43 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 8,39 (d, 1H).

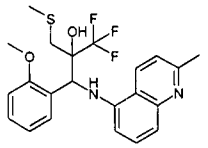
Ejemplo 78



4-(1,3-Benzodioxol-4-il)-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-3-(trifluorometil)-3-hidroxibutironitrilo

1H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 2,88 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

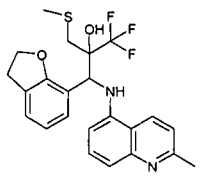
Ejemplo 79



2-Metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

1H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 2,91 (1, 2H), 2,97 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,49 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,22 (d, 1H).

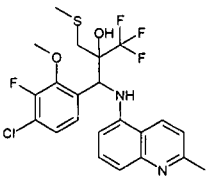
Ejemplo 80



β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-etanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,04 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 3,23 (ddd, 2H), 4,64 (ddd, 2H), 5,21 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,22 (d, 1H).

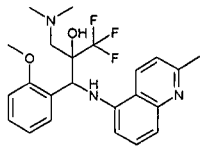
Ejemplo 81



4-Cloro-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,94 (s, 3H), 2,75 (d, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,10 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,36 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 8,22 (d, 1H).

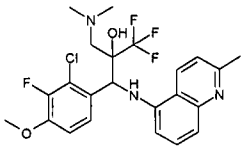
Ejemplo 82



α-[(Dimetilamino)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,02 (br, 6H), 2,42 (d, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,73 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,34 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

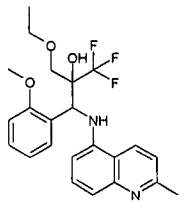
Ejemplo 83



2-Cloro-α-[(dimetilamino)metil]-3-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,02 (br, 6H), 2,42 (d, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H).

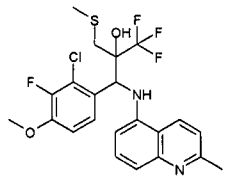
Ejemplo 84



2-Metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(etoximetil)-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 2,91 (1, 2H), 2,97 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,49 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,22 (d, 1H).

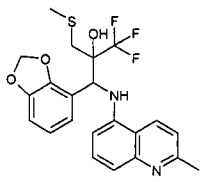
Ejemplo 85



2-Cloro-3-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,12 (t, 3H), 2,35 (dq, 2H), 2,79 (d, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,04 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H).

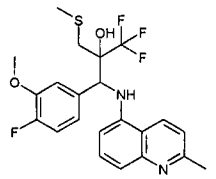
Ejemplo 86



α-[(Metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 2,91 (1, 2H), 2,97 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,49 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,22 (d, 1H).

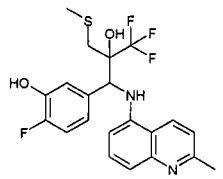
Ejemplo 87



4-Fluoro-α-[(metilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,10 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,89 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,06 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

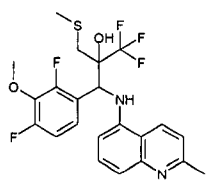
Ejemplo 88



4-Fluoro-3-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 4,82 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,05(dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 8,22 (d, 1H).

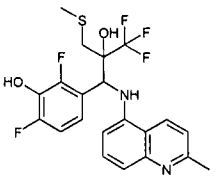
Ejemplo 89



2,4-Difluoro-α-[(metilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,06 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,86 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,26 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,83 (ddd, 1H), 7,11 (ddd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

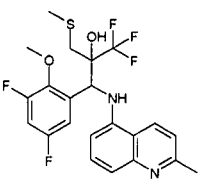
Ejemplo 90



2,4-Difluoro-3-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,02 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,83 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,89 (ddd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

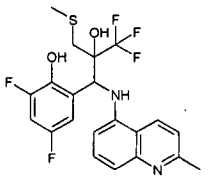
Ejemplo 91



3,5-Difluoro-α-[(metilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,02 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 4,12 (s, 3H), 5,42 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,15 (d, 1H).

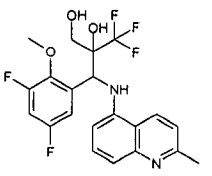
Ejemplo 92



3,5-Difluoro-2-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,99 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 5,62 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,70 (ddd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 8,15 (d, 1H).

Ejemplo 93

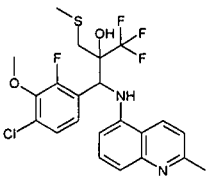


2-{(3,5-Difluoro-2-metoxifenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,64 (s, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,90 (ddd,

1H), 7,19 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 8,35 (d, 1H).

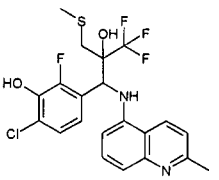
Ejemplo 94



4-Cloro-2-fluoro-α-[(metilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,08 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,88 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 5,28 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

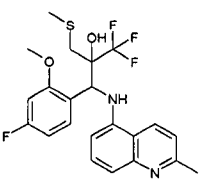
Ejemplo 95



4-Cloro-2-fluoro-3-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,04 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,83 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

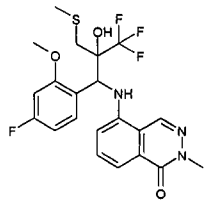
Ejemplo 96



4-Fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,97 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,86 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,41 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,60 (ddd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

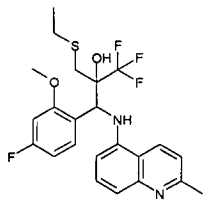
Ejemplo 97



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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,96 (s, 3H), 2,81 (d, 1H), 2,94 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,32 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 98

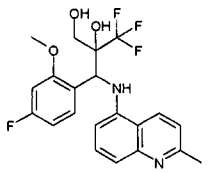


4-Fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(etilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,10 (t, 3H), 2,33 (dq, 2H), 2,75 (s,

3H), 2,84 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 5,39 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,60 (ddd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,22 (d, 1H).

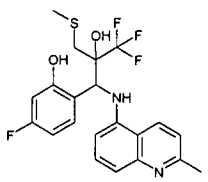
Ejemplo 99



2-{(4-Fluoro-2-metoxifenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,63 (s, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,59 (ddd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H).

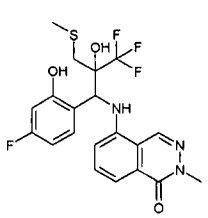
Ejemplo 100



4-Fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,95 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,45 (ddd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d,1H), 7,52 (t, 1H), 8,35 (d, 1H).

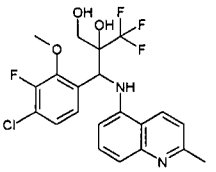
Ejemplo 101



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

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,98 (s, 3H), 2,62 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,17 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

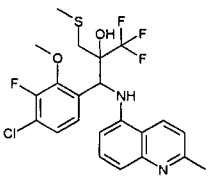
Ejemplo 102



2-{(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,70 (s, 3H), 3,82 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 4,12 (d, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,36 (m, 2H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 103

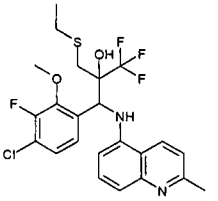


4-Cloro-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,04 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,90 (d,

1H), 2,98 (d, 1H), 4,16 (d, 3H), 5,39 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

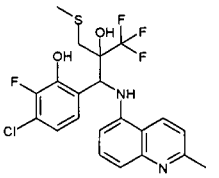
Ejemplo 104



4-Cloro-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(etilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,15 (t, 3H), 2,41 (dq, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 4,18 (d, 3H), 5,39 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

Ejemplo 105

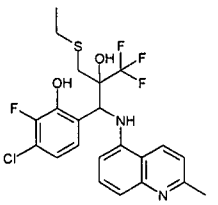


4-Cloro-3-fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,00 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,05 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 5,59 (br, 1H), 5,91 (br, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,36 (d,

1H), 7,42 (t, 1H), 8,30 (d, 1H).

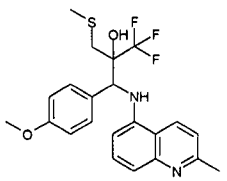
Ejemplo 106



4-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-.α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,11 (t, 3H), 2,44 (dq, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,83 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 8,40 (d, 1H).

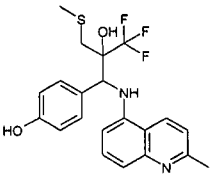
Ejemplo 107



4-Metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,08 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,90 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 8,32 (d, 1H).

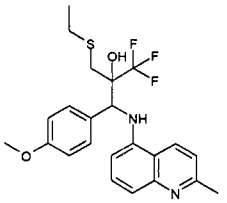
Ejemplo 108



4-Hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,08 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 8,40 (d, 1H).

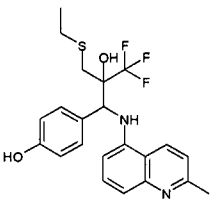
Ejemplo 109



α-[(Etilsulfanil)metil]-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,15 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,87 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,86 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 8,34 (d, 1H).

Ejemplo 110

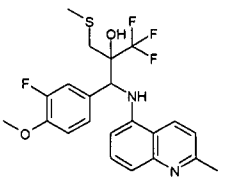


α-[(Etilsulfanil)metil]-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,17 (t, 3H), 2,44 (d, 1H), 2,51 (q, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,91 (d, 1H), 4,99 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 8,39

(d, 1H).

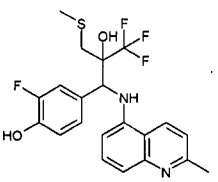
Ejemplo 111



3-Fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,10 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,87 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,32 (d, 1H).

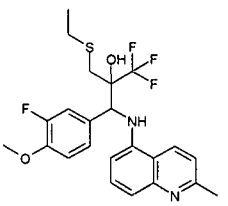
Ejemplo 112



3-Fluoro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,07 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 4,82 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,29 (m, 3H), 8,21 (d, 1H).

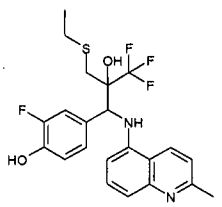
Ejemplo 113



α-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,18 (t, 3H), 2,47 (q, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,88 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,84 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).

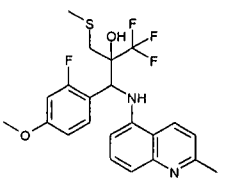
Ejemplo 114



α-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluoro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,16 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,87 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 8,23 (d, 1H).

Ejemplo 115

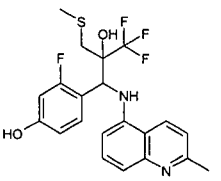


3-Fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,03 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 5,23 (d, 1H), 5,90 (d, 1H),

6,40 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,32 (d, 1H).

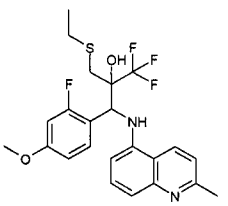
Ejemplo 116



2-Fluoro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,98 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,30 (m, 3H), 8,24 (d, 1H).

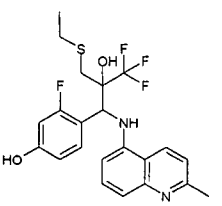
Ejemplo 117



α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,13 (t, 3H), 2,40 (dq, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,84 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 5,23 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

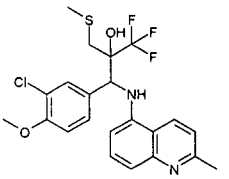
Ejemplo 118



α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,16 (t, 3H), 2,44 (dq, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,87 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,32 (m, 3H), 8,23 (d, 1H).

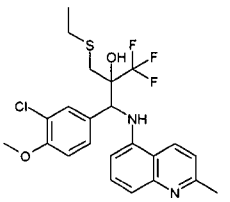
Ejemplo 119



3-Cloro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,11 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,80 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,18 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

Ejemplo 120

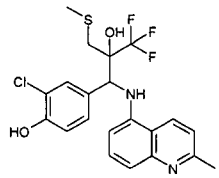


3-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,18 (t, 3H), 2,46 (q, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,86 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,82 (d, 1H),

5,90 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

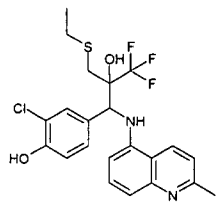
Ejemplo 121



3-Cloro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,08 (s, 3H), 2,41 (d, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,92 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 8,40 (d, 1H).

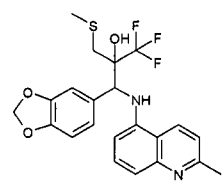
Ejemplo 122



3-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,16 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,86 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

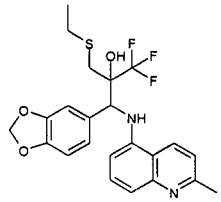
Ejemplo 123



β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil) 1,3-benzodioxol-5-etanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,10 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 4,85 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,21 (d, 1H).

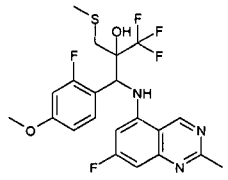
Ejemplo 124



α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-5-etanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,18 (t, 3H), 2,48 (q, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 8,21 (d, 1H).

Ejemplo 125

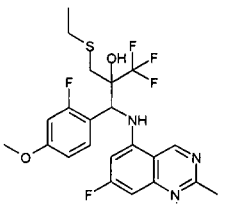


2-Fluoro-β-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4-metoxi-α-[(metilsulfanil)metil]-α-

(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,99 (s, 3H), 2,81 (d, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,02 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,12 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 9,35 (s, 1H).

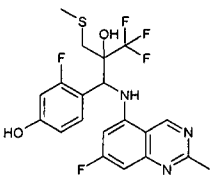
Ejemplo 126



α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-β-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4-metoxi-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,12 (t, 3H), 2,35 (dq, 2H), 2,79 (d, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,04 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,10 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 9,34 (s, 1H).

Ejemplo 127

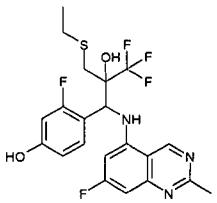


2-Fluoro-β-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,14 (s, 3H), 2,74 (d, 1H), 2,78 (s,

3H), 2,97 (d, 1H), 5,34 (s, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).

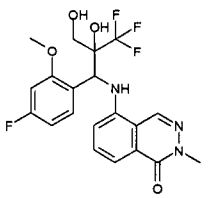
Ejemplo 128



α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-β-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4-hidroxi-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,15 (t, 3H), 2,49 (dq, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,92 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 9,47 (s, 1H).

Ejemplo 129

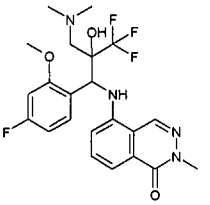


5-{[1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino}-2-metil-2*H*-ftalazin-1-ona

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 3,57 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,73 (d,

1H), 6,81 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H).

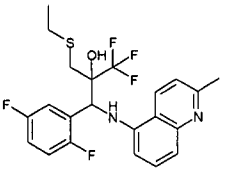
Ejemplo 130



5-{[2-([Dimetilamino]metil)-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil]amino}-2-metil-2*H*-ftalazin-1-ona

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,22 (s, 6H), 2,59 (d, 1H), 2,65 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,32 (s, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ejemplo 131

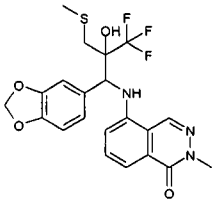


2,5-Difluoro-α-(etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,19 (t, 3H), 2,55 (q, 2H), 2,70 (s,

3H), 2,79 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,51 (ddd, 1H), 8,46 (d, 1H).

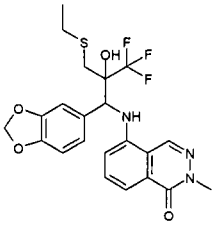
Ejemplo 132



5-{[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino}-2-metil-2*H*-ftalazin-1-ona

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,12 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,61 (s, 1H), 4,77 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 133

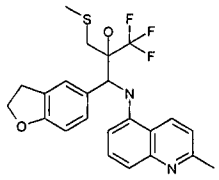


5-{[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino}-2-metil-2*H*-ftalazin-1-ona

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,19 (t, 3H), 2,48 (q, 2H), 2,87 (d,

1H), 2,95 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,46 (s, 1H), 4,73 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

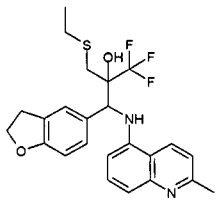
Ejemplo 134



β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-etanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,09 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 3,17 (ddd, 2H), 4,55 (ddd, 2H), 4,87 (br, 1H), 5,93 (br, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplo 135

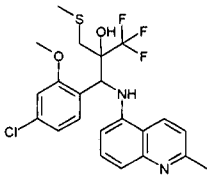


α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurano -5-etanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,17 (t, 3H), 2,46 (q, 2H), 2,75 (s,

3H), 2,89 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,17 (ddd, 2H), 4,55 (ddd, 2H), 4,83 (s, 1H), 5,95 (br, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

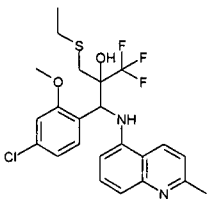
Ejemplo 136



4-Cloro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,04 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,75 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

Ejemplo 137

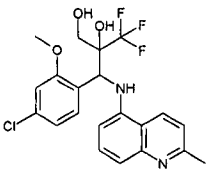


4-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,11 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,35 (d,

1H), 6,87 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

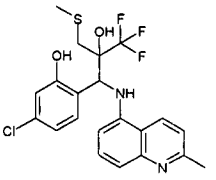
Ejemplo 138



2-{(4-Cloro-2-metoxifenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,64 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,34 (d, 1H).

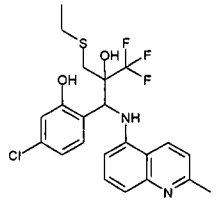
Ejemplo 139



4-Cloro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,02 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 2,94 (d, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 8,39 (d, 1H).

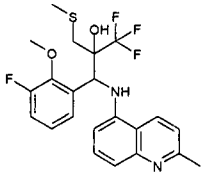
Ejemplo 140



4-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,14 (t, 3H), 2,45 (dq, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 8,43 (d, 1H).

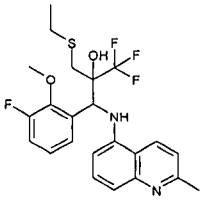
Ejemplo 141



3-Fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,18 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 4,08 (d, 3H), 5,77 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,96 (ddd, 1H), 7,03 (ddd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 8,48 (d, 1H).

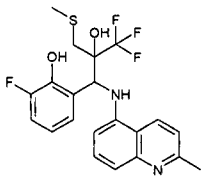
Ejemplo 142



α-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,17 (t, 3H), 2,56 (dq, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,21 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 4,08 (d, 3H), 5,77 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,96 (ddd, 1H), 7,04 (ddd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 8,49 (d, 1H).

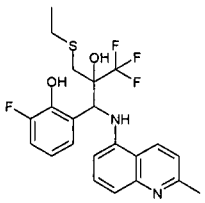
Ejemplo 143



3-Fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,02 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 5,52 (br, 1H), 5,92 (br, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,78 (ddd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 8,26 (d, 1H).

Ejemplo 144

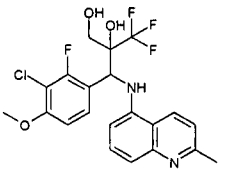


α-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,07 (t, 3H), 2,39 (dq, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,87 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 6,49 (d,

1H), 6,70 (ddd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,38 (d, 1H).

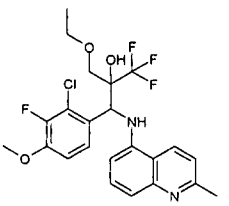
Ejemplo 145



2-{(3-Cloro-2-fluoro-4-metoxifenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,68 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 5,53 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,36 (d, 1H).

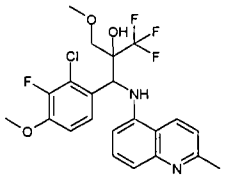
Ejemplo 146



2-Cloro-α-(etoximetil)-3-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,21 (t, 3H), 2,72 (s, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,72 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,42 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 8,15 (d, 1H).

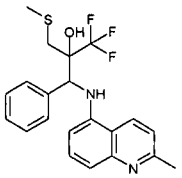
Ejemplo 147



2-Cloro-3-fluoro-4-metoxi-α-(metoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,12 (d, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,81 (d, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H).

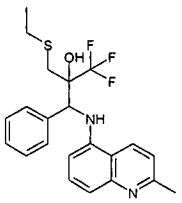
Ejemplo 148



β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,08 (s, 3H), 2,42 (d, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 8,41 (d, 1H).

Ejemplo 149

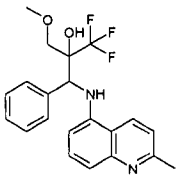


α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-

α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,16 (t, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,50 (q, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,92 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,61 (d, 2H), 8,41 (d, 1H).

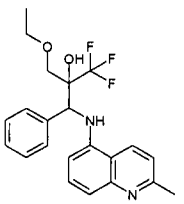
Ejemplo 150



α-(Metoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,00 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,54 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 8,40 (d, 1H).

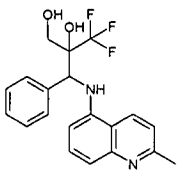
Ejemplo 151



α-(Etoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,28 (t, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,44 (dq, 2H), 3,59 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 8,40 (d, 1H).

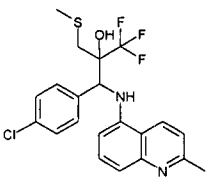
Ejemplo 152



3,3,3-Trifluoro-2-{[(2-metilquinolin-5-il)amino]fenilmetil}propano-1,2-diol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,64 (s, 3H), 3,34 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 8,40 (d, 1H).

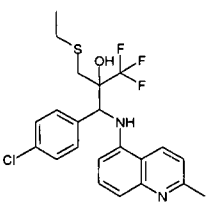
Ejemplo 153



4-Cloro-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,08 (s, 3H), 2,41 (d, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,93 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 8,40 (d, 1H).

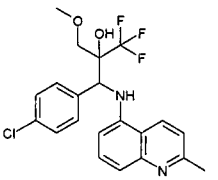
Ejemplo 154



4-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,17 (t, 3H), 2,43 (d, 1H), 2,51 (q, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,95 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,40 (d, 1H).

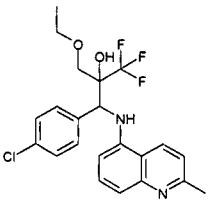
Ejemplo 155



4-Cloro-α-(metoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 2,99 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,52 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,40 (d, 1H).

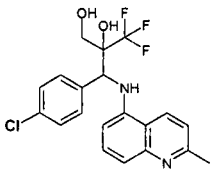
Ejemplo 156



4-Cloro-α-(etoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,26 (t, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,02 (d, 1H), 3,43 (dq, 2H), 3,59 (d, 1H), 5,07 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 8,38 (d, 1H).

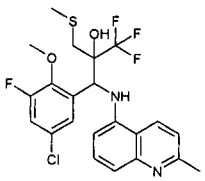
Ejemplo 157



2-{(4-Clorofenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,27 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 5,11 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,39 (d, 1H).

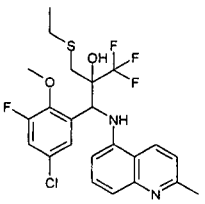
Ejemplo 158



5-Cloro-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,06 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,81 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 4,09 (d, 3H), 5,55 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H).

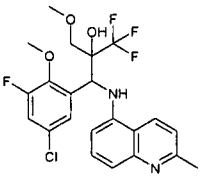
Ejemplo 159



5-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,13 (t, 3H), 2,48 (q, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,84 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 4,10 (d, 3H), 5,58 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H).

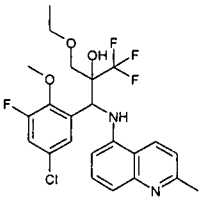
Ejemplo 160



5-Cloro-3-fluoro-2-metoxi-α-(metoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,73 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 4,06 (d, 3H), 5,45 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 161

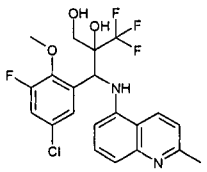


5-Cloro-α-(etoximetil)-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,23 (t, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,34 (d, 1H), 3,47 (dq, 2H), 3,61 (d, 1H), 4,05 (d, 3H), 5,54 (s,

1H), 6,50 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H).

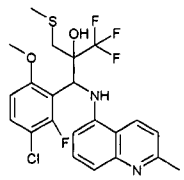
Ejemplo 162



2-{(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,69 (s, 3H), 3,77 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 4,08 (d, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).

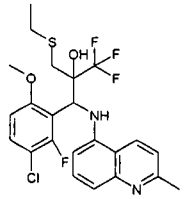
Ejemplo 163



3-Cloro-2-fluoro-6-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,28 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,04 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 3,57 (s, 3H), 4,99 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,41 (d, 1H).

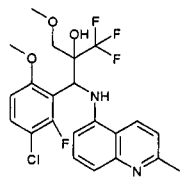
Ejemplo 164



3-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-2-fluoro-6-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); mezcla de dos diastereómeros δ = 1,21 (t, 1,5H), 1,26 (t, 1,5H), 2,60 (q, 2H), 2,72 (s, 1,5H), 2,73 (s, 1,5H), 3,05 (d, 0,5H), 3,08 (d, 0,5H), 3,18 (d, 0,5H), 3,22 (d, 0,5H), 3,88 (s, 1,5H), 3,96 (s, 1,5H), 5,64 (d, 1H), 5,76 (d, 0,5H), 5,87 (d, 0,5H), 6,60 (d, 1H), 6,66 (d, 0,5H), 6,73 (d, 0,5H), 7,27 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,11 (d, 0,5H), 8,16 (d, 0,5H).

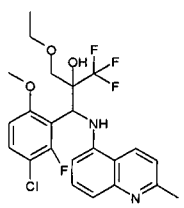
Ejemplo 165



3-Cloro-2-fluoro-6-metoxi-α-(metoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = ,73 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,66 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

Ejemplo 166

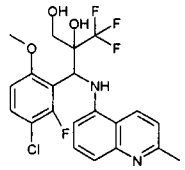


3-Cloro-α-(etoximetil)-2-fluoro-6-metoxi-β-[(2-

metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,17 (t, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,48 (dq, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,68 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,08 (d, 1H).

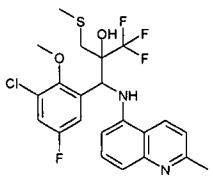
Ejemplo 167



2-{(3-Cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

^{1}H-RMN (CD_3OD); mezcla de dos diastereómeros δ = 2,64 (s, 3H), 3,78 (s, 1,5H), 3,86 (d, 0,5H), 3,91 (d, 0,5H), 3,96 (s, 1,5H), 4,00 (d, 0,5H), 4,02 (d, 0,5H), 5,73 (s, 1H), 5,85 (s, 0,5H), 6,50 (d, 0,5H), 6,61 (d, 0,5H), 6,72 (d, 0,5H), 6,82 (d, 0,5H), 7,22 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,32 (d, 0,5H), 8,35 (d, 0,5H).

Ejemplo 168

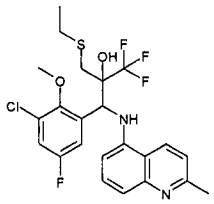


3-Cloro-5-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,06 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,02 (s,

2H), 4,13 (s, 3H), 5,43 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

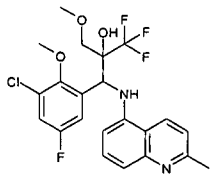
Ejemplo 169



3-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-5-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,12 (t, 3H), 2,37 (dq, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,97 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 5,36 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,16 (d, 1H).

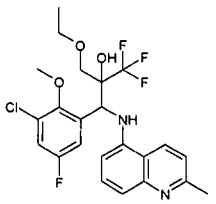
Ejemplo 170



3-Cloro-5-fluoro-2-metoxi-α-(metoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,74 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,56 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 5,33 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,16 (d, 1H).

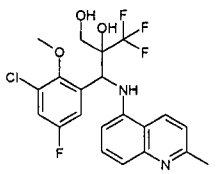
Ejemplo 171



3-Cloro-α-(etoximetil)-5-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,23 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,47 (dq, 2H), 3,63 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 5,35 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 8,16 (d, 1H).

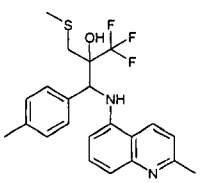
Ejemplo 172



2-{(3-Cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 2,74 (s, 3H), 3,60 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 5,34 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 8,16 (d, 1H).

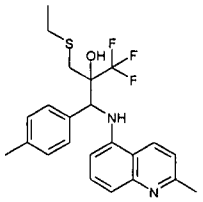
Ejemplo 173



4-Metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,08 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,43 (d, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 8,40 (d, 1H).

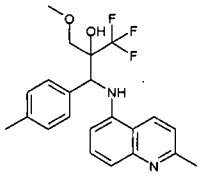
Ejemplo 174



α-[(Etilsulfanil)metil]-4-metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,17 (t, 3H), 2,27 (s, 3H),2,46 (d, 1H), 2,51 (q, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,91 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 8,40 (d, 1H).

Ejemplo 175

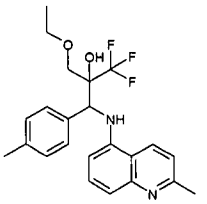


α-(Metoximetil)-4-metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,26 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,98 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 6,38 (d, 1H),

7,11 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 8,37 (d, 1H).

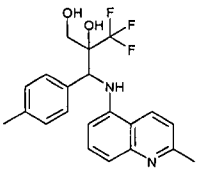
Ejemplo 176



α-(Etoximetil)-4-metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenetanol

^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 1,27 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,43 (dq, 2H), 3,57 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 8,37 (d, 1H).

Ejemplo 177



2-{(4-Metilfenil)[(2-metilquinolin-5-il)amino]metil}-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diol

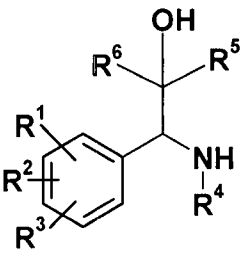
^{1}H-RMN (CD_3OD); δ = 2,26 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 5,06 (s, 1H); 6,38 (d, 1H), 7. 10 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 8,39 (d, 1H).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$); δ = 1,18 (t, 3H), 2,45 (dq, 2H), 2,85 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,19 (d, 1H), 5,82 (d, 1H),

6,21 (d, 1H), 6,68 (m, 4H), 7,23 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,98 (d, 1H).

Reivindicaciones

1. Estereoisómeros de la fórmula general I



(I)

en donde

$R^1$and R^2 en forma independiente entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_{10})-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10})-alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10})-alquiltio, un grupo (C_1-C_5)-perfluoroalquilo, un grupo ciano, un grupo nitro,

o R^1 y R^2 juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}$, y $-NH-N=CH-$,

en los cuales p = 1 o 2, y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales se unen a los átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^7R^8,

en donde R^7 y R^8, en forma independiente entre sí, significan hidrógeno, C_1-C_5-alquilo o $(CO)-(C_1-C_5)-$

alquilo,

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

R^4 significa un sistema de anillos monocíclico, o bicíclico, aromático, parcialmente aromático, o no aromático, el cual opcionalmente contiene 1-4 átomos de nitrógeno, 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con un radical que se selecciona entre el grupo carbonilo, halógeno, hidroxi, o (C_1-C_5)-alquilo, el cual opcionalmente se puede sustituir con 1-3 grupos hidroxi, 1-3 grupos (C_1-C_5)alcoxi y/o 1-3 Grupos $COOR^6$, (C_1-C_5)alcoxi, (C_1-C_5)-alquiltio, (C_1-C_5)-perfluoroalquilo, ciano, nitro, o
dos sustituyentes juntos forman un grupo que se selecciona entre los grupos
$-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}-$, y $-NH-N=CH-$,
en el cual p = 1 o 2, y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno

terminales se unen a los átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

NR^7R^8, en donde R^7 y R^8, en forma independiente entre sí, pueden ser hidrógeno, C_1-C_5-alquilo o (CO)-C_1-C_5-alquil (CO)$NR^{11}R^{12}$,

en donde R^{11} y R^{12}, en forma independiente entre sí, significan hidrógeno o un grupo C_1-C_5-alquilo, o un grupo (C_1-C_5-alquileno)-O-(CO)-(C_1-C_5)alquilo,

R^5 significa un grupo C_1-C_3-alquilo parcial o completamente fluorado,

R^6 significa un grupo seleccionado entre

-(C_1-C_{10})-alquilo, el cual puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado

-(C_2-C_{10})-alquenilo,

-(C_2-C_{10})-alquinilo,

-(C_1-C_8)alquil(C_3-C_7)cicloalquilo,

-(C_2-C_8)alquenil(C_3-C_7)cicloalquilo,

-(C_1-C_8)alquilheterociclilo,

-(C_2-C_8)-alquenilheterociclilo,

-R^9,

-(C_1-C_8)alquil-R^9,

-(C_2-C_8)alquenil-R^9,

-(C_2-C_8)alquinil-R^9,

-CH_2-S-(C_1-C_{10})-alquilo,

$-CH_2-S-R^9$,

$-CH_2-SO_2-R^9$,

$-(CH_2)_n-R^9$,

$-CH_2-SO_2-(C_1-C_{10})$-alquilo,

$-(CH_2)_n-CN$

$-(CH_2)_n$-Hal, en donde Hal significa F, Cl, o I

$-CH_2-O-(C_1-C_{10})$-alquilo,

$-(CH_2)_n-NR^7R^8$ en donde R^7, R^8 tienen el significado indicado precedentemente

$-CH_2-O-R^9$,

con la excepción de $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH=C(CH_3)_2$ o $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$

en donde

R^9 significa un arilo el cual se puede sustituir opcionalmente con 1-3 grupo alquilo, hidroxi, halógeno, ciano o C_1-C_5-alcoxi o un grupo heteroarilo en donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos el cual se puede sustituir opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxi, halógeno, ciano o C_1-C_5-alcoxi,

n significa un entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5.

2. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de los grupos R^1-R^3 se selecciona entre el grupo C_1-C_5-alquilo, C_1-C_5-

alcoxi, C_1-C_5-alquiltio, C_1-C_5-perfluoroalquilo, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}$, $N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}$, o $-NH-N=CH-$,

en los cuales p = 1 o 2, y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono terminales se unen con los átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^7R^8,

en donde R^7 y R^8, en forma independiente entre sí, pueden ser hidrógeno, C_1-C_5-alquilo o (CO)-C_1-C_5-alquilo.

3. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de los grupos R^1-R^3 se selecciona entre el grupo hidroxi, metoxi, fluoro, cloro,

o en donde 2 grupos adyacentes R^1-R^3 forman un grupo $-O-CH_2-O-$, a $-CH_2-CH_2-O-$ o a $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$.

4. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 significa un grupo ftalidilo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, indazolilo,

benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indolonilo, isoindolonilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazol, coumarinilo, isocoumarinilo, pirazolopirimidinilo o indolilo opcionalmente sustituido que se une en cualquier posición.

5. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema de anillos contenido en R^4 se sustituye con entre 1 y 3 radicales iguales o diferentes entre el grupo C_1-C_3-alquilo, hidroxi, carbonilo o halógeno.

6. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el sistema de anillos contenido en R^4 se sustituye con metilo, cloro o flúor.

7. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^4 es fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el grupo carbonilo, C_1-C_3-alquilo, cloro o flúor.

8. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 se selecciona entre $-CF_3$ y $-C_2F_5$.

9. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^6 se selecciona entre bencilo,

340

propilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, etoximetil-, hidroximetilo, etoximetilo.

10. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

al menos uno de R^1, R^2, R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxi, fluoro, cloro, metilo,

o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros),

R^4 se selecciona entre quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor

R^5 es $-CF_3$

R^6 se selecciona entre

bencilo, propilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-

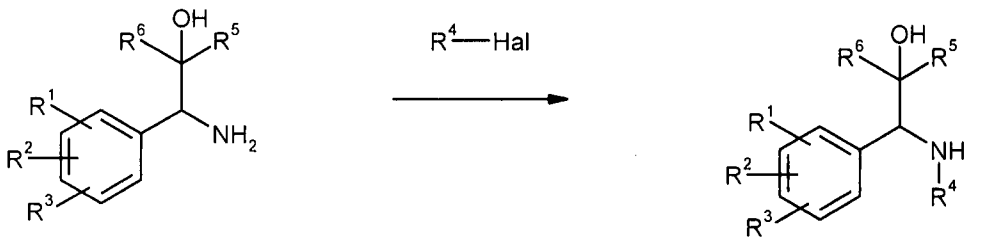
sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, etoximetil-, hidroximetilo, etoximetilo.

11. Compuestos de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1-10 en forma enantioméricamente pura.

12. El uso de los estereoisómeros de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de agentes farmacéuticos.

13. El uso de los estereoisómeros de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de agentes farmacéuticos para tratar enfermedades inflamatorias.

14. Proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque comprende hacer reaccionar las aminas de fórmula general V bajo condiciones aromáticas de aminación con arilhalógenos de fórmula R^4-Hal



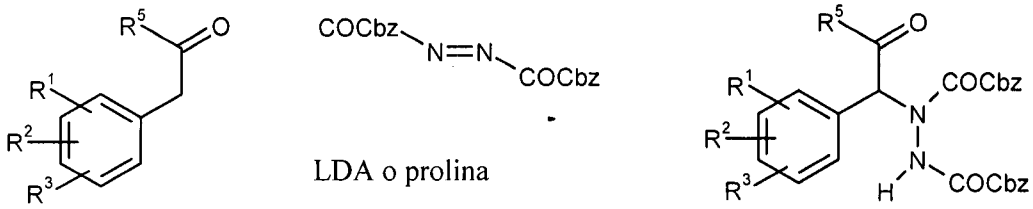
(V) (I)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1 y

Hal tiene el significado de cloro, bromo o yodo.

15. Proceso para la fabricación de intermediarios de fórmula general V, en un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I caracterizado porque comprende

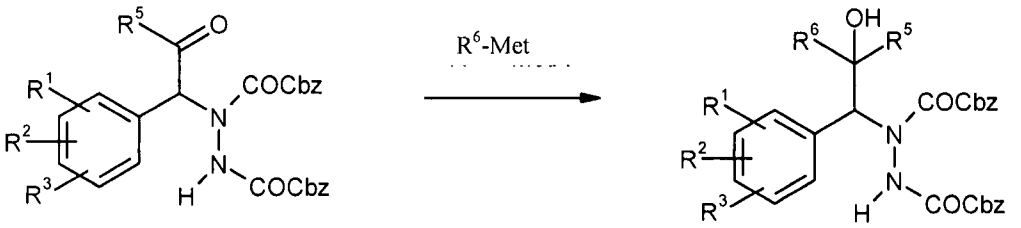
hacer reaccionar cetonas de fórmula general II con azadicarboxilatos utilizando LDA o catálisis por (L) o (D)-prolina para dar compuestos de fórmula III



(II) (III)

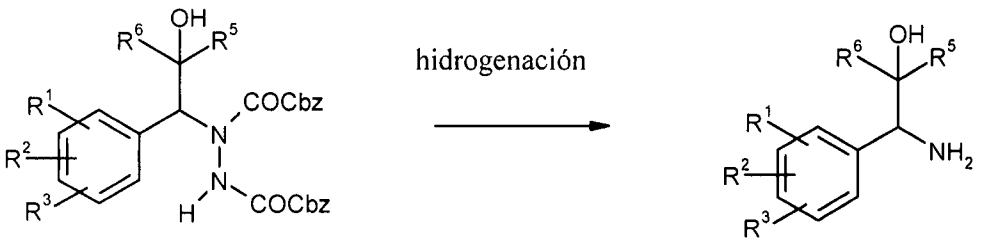
luego hacer reaccionar compuestos de fórmula III con reactivos de Grignard, organo-litio- u organo-indio de

fórmula R^6-Met para dar alcoholes hidrazino de fórmula (IV)



(III) (IV)

y la subsiguiente hidrogenación catalítica de compuesto de fórmula IV para dar un compuesto de fórmula V



(IV) (V)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los valores que se indican en la reivindicación 1,

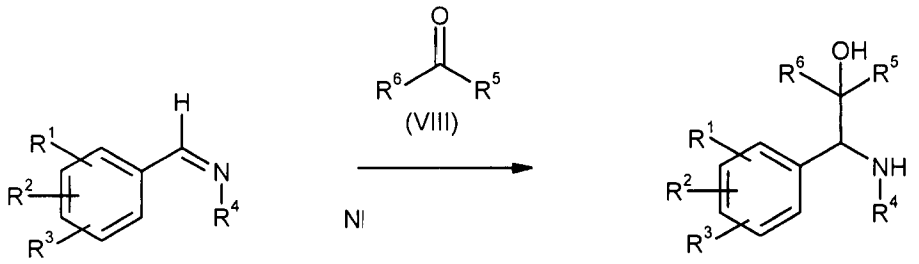
Met significa Mg-Hal, Li, InR^6Hal o $InHal_2$,

Hal significa cloro, bromo o yodo y

COCbz significa un grupo carboxibencilo.

16. Proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque comprende hacer reaccionar iminas de fórmula general VII con cetonas de fórmula VIII mediante el uso de sales de metales de transición de baja valencia como

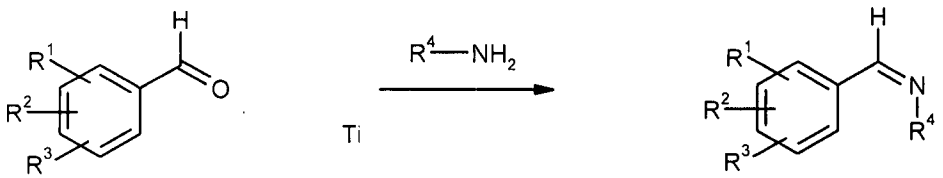
catalizadores



(VII) (I)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los valores que se indican en la reivindicación 1.

17. Proceso para la fabricación de intermediarios de fórmula general VII, en un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I caracterizado porque comprende hacer reaccionar benzaldehidos de fórmula general VI con aminas de fórmula R^4-NH_2 para dar iminas de fórmula general VII

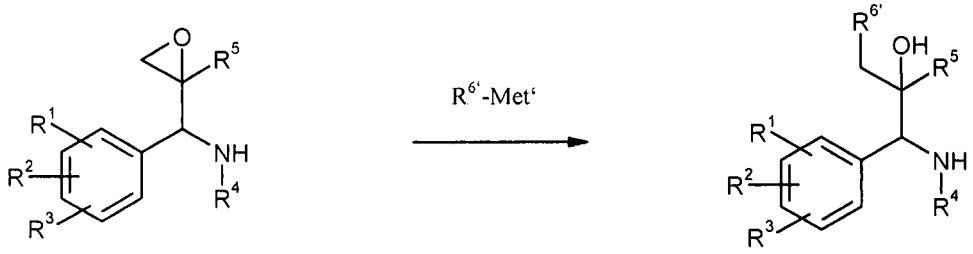


(VI) (VII)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los valores que se indican en la reivindicación 1.

18. Proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I*, caracterizado porque comprende hacer reaccionar epóxidos de fórmula general X con

compuestos de fórmula general R6'-Met'



(X) (I*)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los valores que se indican en la reivindicación 1 y en donde el grupo

$R^{6'}$ significa un grupo seleccionado entre

hidrógeno,

$-(C_1-C_9)$-alquilo, el cual se puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado

$-(C_2-C_9)$-alquenilo,

$-(C_2-C_9)$-alquinilo,

$-(C_1-C_7)$alquil(C_3-C_7)cicloalquilo,

$-(C_2-C_7)$alquenil(C_3-C_7)cicloalquilo,

$-(C_1-C_7)$alquilheterociclilo,

$-(C_2-C_7)$-alquenilheterociclilo,

$-(C_1-C_7)$alquil-R^9,

$-(C_2-C_7)$alquenil-R^9,

$-(C_2-C_7)$alquinil-R^9,

$-S-(C_1-C_{10})$-alquilo,

$-S-R^9$,

$-SO_2-R^9$,

346

$-R^9$,

$-(CH_2)_{n-1}-R^9$,

$-SO_2-(C_1-C_{10})$-alquilo,

$-(CH_2)_{n-1}-CN$,

$-(CH_2)_{n-1}-Hal$, en donde Hal significa F, Cl o I

$-O-(C_1-C_{10})$-alquilo,

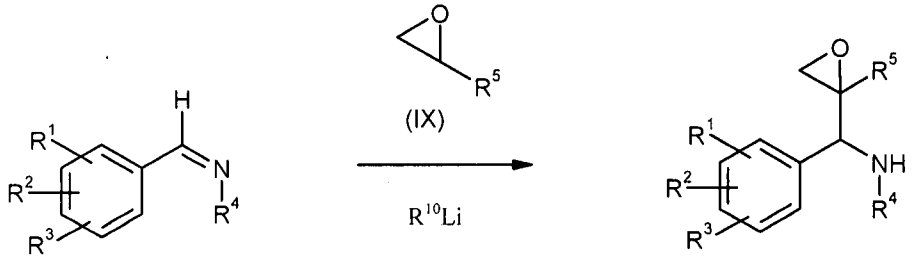
$-(CH_2)_{n-1}-NR^7R^8$

$-O-R^9$

en donde R^7, R^8 , R^9 y n tienen los valores indicados en la reivindicación 1

y Met' significa un alquilcuprato, vinilcuprato, tiol, allilsilano, vinilsilano, vinilstannano o un compuesto de Grignard.

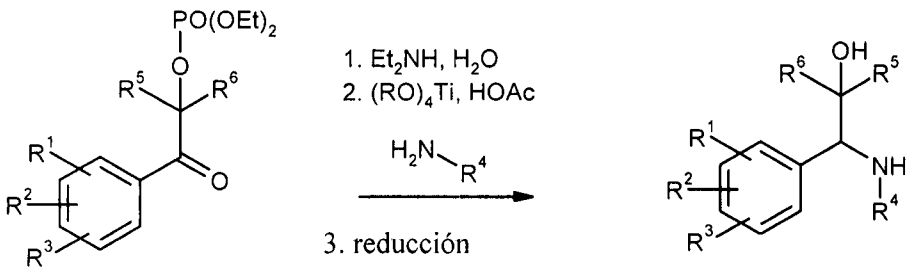
19. Proceso para la fabricación de intermediarios de fórmula general X, en un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I* caracterizado porque comprende
hacer reaccionar iminas de fórmula general VII con epóxidos de fórmula IX que se hicieron reaccionar con compuestos organolitio (R^{10}-Li) a temperaturas inferiores a -80°C para dar epóxidos de fórmula X



(VII) (X)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los valores que se indican en la reivindicación 1 y R^{10} significa un grupo C_1-C_4-alquilo.

20. Proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque comprende separar el éster de ácido α-ceto-fosfórico de fórmula XII en la α-hidroxicetona y condensar para dar una imina en la presencia de titanatos y ácido acético y subsiguientemente reducir mediante borohidrato de sodio o mediante hidrógeno bajo condiciones catalíticas para dar un compuesto de fórmula I

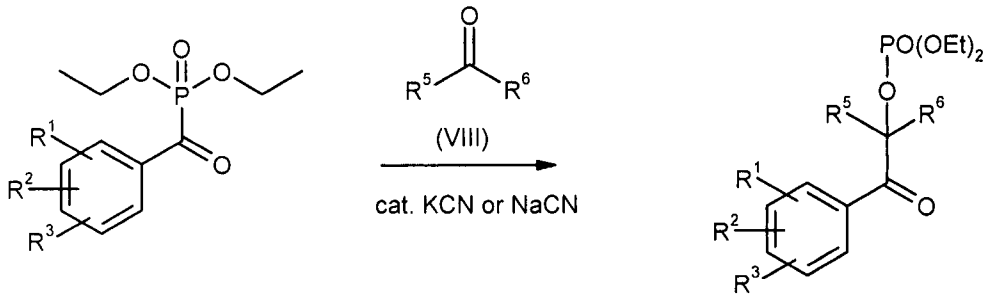


(XII) (I)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los valores que se indican en la reivindicación 1.

21. Proceso para la fabricación de intermediarios de fórmula general XII, en un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula general I caracterizado porque comprende

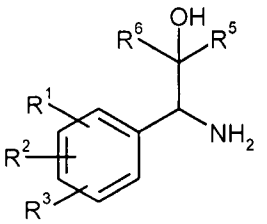
condensar un α-cetofosfonato XI con una cetona de fórmula VIII bajo catálisis con cianuro para dar un éster de ácido α-ceto-fosfórico XII



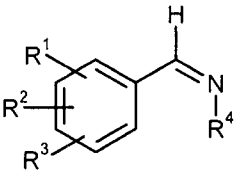
(XI) (XII)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los valores que se indican en la reivindicación 1.

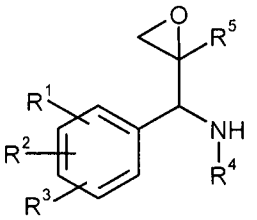
22. Compuestos de la fórmula general V , VII, X y XII



(V)

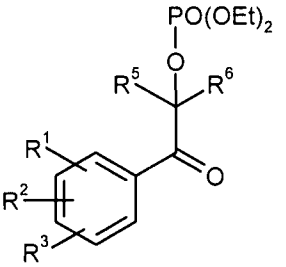


(VII)



(X)

y



(XII)

en donde

R^1 y R^2 en forma independiente entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_{10})-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10})-alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo (C_1-C_{10})-alquiltio, un grupo (C_1-C_5)-perfluoroalquilo, un grupo ciano, un grupo nitro,

o R^1 y R^2 juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}$, y $-NH-N=CH-$,

en el cual p = 1 o 2, y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales se unen a los átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o NR^7R^8,

en donde R^7 y R^8, en forma independiente entre sí, significan hidrógeno, C_1-C_5-alquilo o $(CO)-(C_1-C_5)$-alquilo,

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

R^4 significa un sistema de anillos monocíclico, o

bicíclico, aromático, parcialmente aromático, o no aromático, el cual opcionalmente contiene 1-4 átomos de nitrógeno, 1-2 oxígeno átomos y/o 1-2 átomos de azufre y opcionalmente se sustituye en una o más posiciones con un radical que se selecciona entre el grupo carbonilo, halógeno, hidroxi, o (C_1-C_5)-alquilo, el cual opcionalmente se puede sustituir con 1-3 grupos hidroxi, 1-3 grupos (C_1-C_5)alcoxi y/o 1-3 grupos $COOR^6$, (C_1-C_5)alcoxi, (C_1-C_5)-alquiltio, (C_1-C_5)-perfluoroalquilo, ciano, nitro, o
dos sustituyentes juntos forman un grupo que se selecciona entre los grupos
$-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alquil})-(CH_2)_{p+1}-$, y $-NH-N=CH-$,
en donde p = 1 o 2, y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales se unen a los átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,
NR^7R^8, en donde R^7 y R^8, en forma independiente entre sí, pueden ser hidrógeno, C_1-C_5-alquilo o $(CO)-C_1-C_5$-alquil$(CO)NR^{11}R^{12}$, en donde R^{11} y R^{12}, en forma independiente entre sí, significan hidrógeno o un grupo C_1-C_5-alquilo, o un grupo $(C_1-C_5$-

alquileno)-O-(CO)-(C_1-C_5)alquilo,

R^5 significa un grupo C_1-C_3-alquilo parcial o totalmente fluorado,

R^6 significa un grupo seleccionado entre

-(C_1-C_{10})-alquilo, el cual puede estar opcionalmente parcial o totalmente halogenado

-(C_2-C_{10})-alquenilo,

-(C_2-C_{10})-alquinilo,

-(C_1-C_8)alquil(C_3-C_7)cicloalquilo,

-(C_2-C_8)alquenil(C_3-C_7)cicloalquilo,

-(C_1-C_8)alquilheterociclilo,

-(C_2-C_8)-alquenilheterociclilo,

-R^9,

-(C_1-C_8)alquil-R^9,

-(C_2-C_8)alquenil-R^9,

-(C_2-C_8)alquinil-R^9,

-CH_2-S-(C_1-C_{10})-alquilo,

-CH_2-S-R^9,

-CH_2-SO_2-R^9,

-$(CH_2)_n$-R^9,

-CH_2-SO_2-(C_1-C_{10})-alquilo,

-$(CH_2)_n$-CN

-$(CH_2)_n$-Hal, en donde Hal significa F, Cl, o I

-CH_2-O-(C_1-C_{10})-alquilo,

-$(CH_2)_n$-NR^7R^8 en donde R^7, R^8 tienen el significado

indicado precedentemente

$-CH_2-O-R^9$,

con la excepción de $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH=C(CH_3)_2$ o $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$

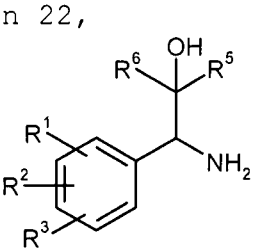
en donde

R^9 significa un arilo el cual se puede sustituir opcionalmente con 1-3 alquilo, hidroxi, halógeno, ciano o C_1-C_5-alcoxigrupos o

un grupo heteroarilo en donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos que se puede sustituir opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxi, halógeno, ciano o C_1-C_5-alcoxi,

n significa un entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5.

23. Compuestos de fórmula general V de acuerdo con la reivindicación 22,



(V)

en donde

al menos uno de R^1, R^2, R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxi, fluoro, cloro, metilo,

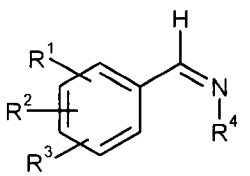
o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros)

R^5 es $-CF_3$

R^6 se selecciona entre

bencilo, propilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, etoximetil-, hidroximetilo, etoximetilo.

24. Compuestos de fórmula general VII de acuerdo con la reivindicación 22



,

(VII)

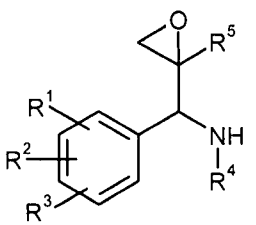
en donde

al menos uno de R^1, R^2, R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxi, fluoro, cloro, metilo,

o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros)

R^4 se selecciona entre quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor.

25. Compuestos de fórmula general X de acuerdo con la reivindicación 22,



(X)

en donde

al menos uno de R^1, R^2, R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxi, fluoro, cloro, metilo,

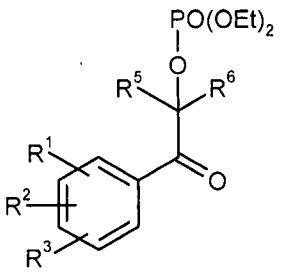
o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros)

R^4 se selecciona entre quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que se puede sustituir

en forma independiente una o dos veces por carbonilo, metilo o flúor

R^5 es $-CF_3$.

26. Compuestos de fórmula general XII de acuerdo con la reivindicación 22,



(XII)

en donde

al menos uno de R^1, R^2, R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxi, fluoro, cloro, metilo,

o R^1 y R^2 juntos significan un grupo $-O-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros)

R^5 es $-CF_3$

R^6 se selecciona entre

bencilo, propilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-

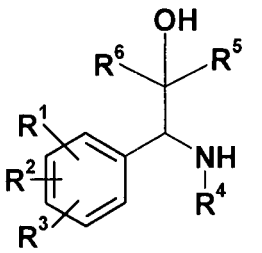
sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, etoximetil-, hidroximetilo, etoximetilo.

27. Uso de compuestos de fórmulas generales V, VII, X, XII de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 22-26 para la elaboración de un compuesto de fórmula general I.

BENCILAMINAS, UN PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

Resumen

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I,



(I)

procesos para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remite: EL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A

JUNGBLUT & SEUSS
At. Seuss, Thomas
Max–Dohm–Straße 10
10589 Berlín
ALEMANIA

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Y DEL INFORME ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL O DE LA DECLARACIÓN

(regla PCT Nº 44.1)

	Fecha de envío (*día/mes/año*) *21.11.2007*
Referencia del Solicitante o Agente *SRG/PCT/53402*	**PROCEDER** *Ver abajo, puntos 1 y 4*
Referencia Internacional *PCT/EP 2007/006472*	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*) *16.07.2007*
Solicitante *BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT*	

1. ☒ Se notifica al solicitante de la confección del Informe de Búsqueda Internacional y de la opinión escrita del organismo de búsqueda internacional y de que se los envía adjunto a la presente.

   Presentación de modificaciones y una declaración, según artículo 19:
   El solicitante puede modificar por su propia voluntad las reivindicaciones de la solicitud internacional (ver regla 46):

   ¿Hasta cuando se pueden presentar las modificaciones?
   El plazo para la presentación de tales modificaciones es usualmente de dos meses a partir del envío del Informe de Búsqueda Internacional; otros detalles se pueden obtener de las instrucciones de la hoja adjunta.

   ¿Dónde se deben presentar las modificaciones?
   Directamente en la Oficina Internacional de la WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Ginebra 20. Suiza, Telefax Nº: (41-22) 740.14.35

   Instrucciones más detalladas se pueden obtener en las instrucciones de la hoja adjunta.

2. ☐ Se notifica al solicitante de que no se confecciona un Informe de Búsqueda Internacional y de que, según el artículo 17(2)a, se adjunta la declaración a la presente.

3. ☐ Acerca de la **objeción** contra el pago de una tasa adicional (tasas adicionales) según la regla 40.2, se notifica al solicitante que
   - ☐ la objeción y la resolución han sido enviadas desde aquí a la Oficina Internacional, junto con su solicitud de envío del texto, así como el requerimiento del solicitante a los organismos designados de impulsar la objeción y la resolución,.
   - ☐ No existe todavía ninguna resolución acerca de la objeción; el solicitante será informado en cuanto se tome una resolución.

4. **Recordatorios**:
   Brevemente tras el trascurso de **18 meses** a partir de la fecha de prioridad la Oficina Internacional publicará la solicitud internacional. Si el solicitante quiere impedir o postergar la publicación, debe presentar en la Oficina Internacional, según la regla $90^{bis}.1$ a $90^{bis}.3$, antes de concluir las preparaciones técnicas para la publicación internacional, una declaración acerca del desistimiento de la solicitud internacional o de la reivindicación de prioridad.
   El solicitante puede presentar en la Oficina Internacional una posición informal acerca del informe escrito del Organismo de Búsqueda Internacional. La Oficina Internacional remite una copia de esta posición a todos los organismos designados en tanto no esté o recién hubiera sido confeccionado un Examen Preliminar Internacional. Tal posición también se haría pública, pero solo después de transcurrir 30 meses a partir de la fecha de prioridad.
   Cuando el solicitante desea postergar en hasta **30 meses** (en algunos organismos hasta más) a partir de la fecha de prioridad el ingreso en la fase nacional, debe presentar una solicitud de Examen Preliminar Internacional dentro de los **19 meses** a partir de la fecha de prioridad; de otra manera, para ingresar en la etapa de la fase nacional, el solicitante debe llevar a cabo, dentro de los **20 meses** a partir de la fecha de prioridad, las gestiones prescriptas por estos organismos.
   En otros organismos designados también es válido el plazo de **30 meses** (o algún plazo más largo) cuando no se presenta tal solicitud en el plazo de 19 meses.
   Ver anexo del formulario PCT/IB/301. Indicaciones precisas de los plazos válidos en los organismos individuales se exhiben en *PCT Applicants Guide*, Volumen II, capítulo nacional, así como el sitio de Internet de WIPO.

Nombre y Dirección Postal del Organismo de Búsqueda Internacional Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado *Emmanuel Cherqui*

INSTRUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220

Estas instrucciones son indicaciones básicas para la presentación de modificaciones según el artículo 19. Estas observaciones se basan sobre los requisitos del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes (PCT), del reglamento de aplicación y de las normas administrativas del mismo. Ante diferencias entre estas observaciones y los textos mencionados anteriormente son decisivos los últimos. Otros detalles se pueden obtener en el Manual PCT para solicitantes, una publicación de la WIPO.

Las expresiones "artículo", "regla" y "parágrafo" empleados en estas instrucciones se refieren siempre a las disposiciones del Tratado PCT, al reglamento de aplicación PCT o a las normas administrativas PCT.

INSTRUCCIONES PARA MODIFICACIONES SEGÚN ARTÍCULO 19

Luego de recibir el Informe de Búsqueda Internacional y el informe escrito del Organismo de Búsqueda Internacional, el solicitante tiene la posibilidad de modificar una vez las reivindicaciones de la solicitud internacional. Sin embargo, se debe hacer notar que, dado que todas las partes de la solicitud internacional (reivindicaciones, descripción y figuras) pueden ser modificados durante el Examen Preliminar Internacional, no existe usualmente la necesidad de presentar modificaciones de las reivindicaciones según el artículo 19, excepto cuando el solicitante desea la publicación de estas reivindicaciones o presenta algún otro motivo para la modificación de las reivindicaciones de su publicación internacional, por ejemplo, a los fines de una protección provisoria. También se debe tomar en consideración que una protección provisoria se puede obtener solo en algunos estados.

Se hace notar al solicitante el hecho de que las enmiendas de la reivindicaciones según el artículo 19 no son admitida cuando el Organismo de Búsqueda Internacional ha declarado, según el artículo 17(2), que no se confeccionó un informe de búsqueda internacional (ver *PCT Applicant's Guide*, Volumen I/A, párrafo 296).

¿Que partes de una solicitud internacional pueden ser modificadas?

En el marco del artículo 19 solo pueden ser modificadas las reivindicaciones.

En la fase internacional, según el artículo 34, las reivindicaciones también pueden ser modificadas (o nuevamente modificadas) ante el Organismo Encargado del Examen Preliminar Internacional. Según el artículo 34, la descripción y las figuras solo pueden ser modificadas ante el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional.

Al ingresar en la fase nacional, según el artículo 28 o, cuando corresponde, el artículo 41, pueden ser modificadas todas las partes de la solicitud internacional.

¿Hasta cuando se pueden presentar modificaciones?

Dentro de los dos meses a partir del envío del informe de búsqueda internacional o dentro de dieciséis meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde. No obstante, las modificaciones son consideradas como válidas cuando son enviadas a la Oficina Internacional luego del plazo establecido pero antes de la conclusión de las preparaciones técnicas para la publicación internacional (regla 46.1).

¿Dónde no se deben presentar las modificaciones?

Las modificaciones solo pueden ser presentadas ante la Oficina Internacional y no en la Oficina de Ingreso o en el organismo de búsquedas internacionales (regla 46.2).

En caso de presentarse o haber presentado una solicitud de Examen Preliminar Internacional, ver abajo.

¿En que forma pueden ser llevadas a cabo modificaciones?

Una modificación puede proceder en la versión presentada mediante la eliminación de una o varias reivindicaciones, mediante el agregado de una o varias reivindicaciones nuevas o mediante modificaciones del texto de una o varias reivindicaciones.

Se debe presentar una hoja de reemplazo por cada hoja de reivindicaciones que, como consecuencia de una o varias modificaciones, se diferencia de la presentada originalmente.

Todas las reivindicaciones que aparecen una hoja de reemplazo deben estar numeradas con cifras arábigas. Así, cuando se elimina una reivindicación, las demás no deben ser numeradas nuevamente. En el caso de una nueva numeración, las reivindicaciones deben ser numeradas en forma sucesiva (normas administrativas, item 205b)).

Las modificaciones deben estar redactadas en el idioma en que fue publicada la solicitud internacional.

¿Qué documentos deben acompañar a las modificaciones?

Escrito adjunto (item 205b)):

Las modificaciones se deben presentar con un escrito adjunto.

El escrito adjunto no se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas. No se debe confundir con "aclaración según artículo 19(1)" (Ver abajo, "aclaración según artículo 19(1)").

El escrito adjunto puede estar redactado, a elección del solicitante, en idioma inglés o francés. En solicitaciones internacionales vertidas en idioma inglés, el escrito adjunto debe estar redactado asimismo en idioma inglés y en las solicitudes internacionales redactadas en idioma francés en idioma francés.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

JUNGBLUT & SEUSS
Attn. Seuss, Thomas
Max-Dohrn-Strasse 10
10589 Berlin
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN
JUNGBLUT & SEUSS
NOV 2007

Term. 21 01 08
+ 1 Mon 25

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference SRG/PCT/53402	Date of mailing *(day/month/year)* 21/11/2007
International application No. PCT/EP2007/006472	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
Applicant BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	International filing date *(day/month/year)* 16/07/2007

1. [x] The applicant is hereby notified that the International search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Emmanuel Cherqui

Form PCT/ISA/220 (October 2005) *(See notes on accompanying sheet)*

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims,description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

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

Referencia del solicitante o del agente	**PROCEDER**	Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo
SRG/PCT/53402		
Referencia Internacional	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año)
PCT/EP 2007/006472	*16.07.2007*	*14.07.2006*
Solicitante		
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

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

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 7 hojas.

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

1. **Fundamentos del Informe**

   a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

      ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
      ☐ una traducción de la solicitud internacional al , que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (regla 23.1 (b)).

   ☐ Con respecto a los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1

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

3. ☐ **La invención carece de unidad** (ver campo III).

4. Con respecto **al título**,

   ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

   ☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

   ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

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

6. Con respecto a las **ilustraciones**

   a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las **ilustraciones**: figura Nº .

      ☐ sugerida por el solicitante.

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

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

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

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/006472

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07C215/16 C07D2115/38 A61K31/136 C07D401/12 C07D405/14 C07D405/12 C07D217/78

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

C07C C07D A61K

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
X	*US 2005/131226 a1 (REHWINKEL HARTMUT [DE] ET AL) 16 de junio de 2005 (2005.06.16) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1-9; ejemplos 20, 21*	*1-13*
X	*S. DEMIR ET AL.: "Generation of acylanion equivalents form acylphosponates via phosphonate-phosphate rearrangement: a highly practical method for cross-benzoin reaction" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 70, 2005, pp. 10584-10587 XP002458094 US AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC.*	*22*
A	*EJEMPLO 5*	*20, 21*

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

* Categorías particulares indicadas en publicaciones
"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante
"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional
"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)
"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones
"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada
"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
9 de noviembre de 2007	*21.11.2007*
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado *VOYIAZOGLOU, D*

364

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/006472

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
X	*GB 1 045 180 A (PARKE DAVIS 6 CO)* *12 de octubre de 1966 (196.10.12)* *reivindicaciones 1, 4, 7*	*22, 24*
X	*US 4 189 453 A (LORENZ JOACHIM [DE] ET AL)* *19 de febrero de 1980 (1980.02.19)* *ejemplos 17,18; tabla 2*	*22*
X	*DATABASE BEILSTEIN [Online]* *BEILSTEIN INSTITUT FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE;* *XP002458021* *acceso a base de datos Nº BRN: 401367* *resumen* *& Indian J. Chem. Sect. B, 16, 1978, 92*	*22, 24*
X	*DATABASE BEILSTEIN [Online]* *BEILSTEIN INSTITUT FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE;* *XP002458022* *acceso a base de datos Nº BRN: 407396* *resumen* *& Ais. J. Chem. 19, 1966, 2389-2392*	*22, 24*
A	*G. BARTOLI ET AL.: "Asymetric aminolysis of aromatic epoxides: A facile catalytic enantioselective synthesis of anti-beta-aminoalcohols"* *ORGANIC LETTERS.,* *vol. 6, Nº 13, 2004, pp. 2173-2176* *XP002425753* *USACS, WASHINGTON, DC.* *ejemplos 6h, 6hc; tabla 2*	*1-11*
A	*WO 00/10977 A1 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]; SHARPLESS K BARRY [US]; GOOSEN LUKAS J [U]);* *2de marzo de 2000 (2000.03.02)* *reivindicaión 1; figura 4; ejemplo 5*	*1, 5*
A	*WO 2005/003098 A1 (SCHERING AG [DE])* *13 de enero de 2005 (2005.01.13)* *reivindicaciones 1-13*	*1-27*
A	*WO 02/10143 A (SCHERING AG [DE])* *7 de febrero de 2002 (2002.02.07)* *mencionado en la solicitud* *reivindicaciones 1-8*	*1-27*

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/006472

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

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

1. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescriptos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:

ver MÁS INFORMACIÓN en hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

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

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

1. ☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.

3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para los cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones Nº:

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones Nº:

Observaciones sobre protestas

☐ Las tasas adicionales de búsqueda fueron acompañadas de la protesta del solicitante y, si corresponde, del pago de la tasa de protesta

☐ Las tasas adicionales de búsqueda fueron acompañadas de la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta correspondiente no fue pagada en el plazo especificado en la intimación.

☐ Las tasas adicionales de búsqueda no fueron acompañadas por ninguna protesta.

Continuación Del campo II.2

Reivindicaciones Nº.; –

La fase inicial de la búsqueda ha revelado una gran cantidad de documentos relevantes acerca del atributo de la novedad. Se recuperaron tantos documentos que es imposible determinar de qué partes de las reivindicaciones 22, 24 (sólo para la fórmula VII) se puede decir que definen el objeto para el cual se solicita legítimamente la protección (Artículo PCT 6). Por estos motivos, la búsqueda se llevó a cabo tomando en consideración la no conformidad en determinar la extensión de la búsqueda de las reivindicaciones 22 y 24 (para la parte (VII)).
La búsqueda de las reivindicaciones 22, 24 se restringió al concepto general de este grupo de compuestos y de algunas estructuras típicas de compuestos que responden a la fórmula (VII) de las reivindicaciones 22, 24.

Se hace notar al solicitante al hecho de que las reivindicaciones referidas a invenciones con respecto a las cuales no se confeccionó un informe de búsqueda no requieren ser sometidas a un examen preliminar internacional (Regla PCT 66.1(e)). Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como Organismo de Examen Preliminar Internacional es generalmente no llevar a cabo un examen preliminar de objetos que no han sido investigados. Este es el caso, independientemente de si las reivindicaciones han sido o no enmendadas siguiendo las sugerencias del informe de búsqueda durante algún procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud procede en la fase regional antes que en la EPO, se recuerda al solicitante que se debe realizar un búsqueda durante el examen ante la EPO (ver EPO Guideline C-VI, 8.5), para superar los problemas que llevan a la declaración del artículo 17(2).

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/006472

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de la publicación
US	2005131226	A1	16.06.2005	AT	345334	T	15.12.2006
				AU	2004279583	A1	21.04.2005
				BR	PI0415203	A	05.12.2006
				CA	2539878	A1	21.04.2005
				CN	1867555	A	22.11.2006
				DE	10347385	A1	12.05.2005
				DK	1670778	T3	26.03.2007
				EP	1670778	A1	21.06.2006
				WO	2005035518	A1	21.04.2005
				ES	2277196	T3	01.07.2007
				JP	2007508269	T	05.04.2007
				KR	20060120659	A	27.11.2006
				MX	PA06003999	A	05.07.2006
GB	1045180	A	12.10.1966	BE	682869	A	01.12.1966
				CH	461510	A	31.08.1968
				DE	1620135	A1	12.03
				GB	1078887	A	1970
				NL	6608538	A	09.08.1967
				US	3485842	A	21.12.1967
				US	3505330	A	23.12.1969
							07.04.1970
US	4189453	A	19.02.1980	BE	864719	A1	11.09.1978
				CA	1100984	A1	12.05.1981
				DE	2809492	A1	14.09.1978
				R	2383191	A1	06.10.1978
				FR	2383190	A1	06.10.1978
				GB	1597551	A	09.09.1981
				JP	1046557	B	09.10.1989
				JP	1563048	C	12.06.1990
				JP	53112819	A	02.10.1978
				JP	1609522	C	28.06.1991
				JP	2033758	B	30.07.1990
				JP	2049098	A	19.02.1990
				NL	7802551	A	12.09.1978
				US	4251469	A	17.02.1981
				US	4197209	A	08.04.1980
WO	0010977	A1	02.03.2000	AU	5682299	A	14.03.2000
WO	2005003098	A1	13.01.2005	AU	2004254205	A1	13.01.2005
				BR	PI0412231	A	22.08.2006
				CA	2531060	A1	13.01.2005
				EP	1638945	A1	29.03.2006
				KR	20060027376	A	27.03.2006
				MX	PA06000169	A	27.04.2006
WO	0210143	A	07.02.2002	AU	8200901	A	13.02.2002
				BG	107488	A	31.07.2003
				BR	0112786	A	01.07.2003
				CA	2417444	A1	07.02.2002
				CN	1444570	A	24.09.2003
				CN	1915231	A	21.02.2007
				CZ	20030216	A3	14.05.2003
				DE	10038639	A1	21.02.2002

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/006472

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
WO 0210143 A		EE 200300043	A	15.10.2004
		EP 1309571	A1	14.05.2003
		HR 20030148	A2	31.10.2005
		HU 0301344	A2	28.08.2003
		JP 2004505068	T	19.02.2004
		MX PA02012933	A	22.09.2003
		NO 20030406	A	27.03.2003
		NZ 523822	A	27.01.2006
		PL 366336	A1	24.01.2005
		SK 812003	A3	01.07.2003
		UA 77657	C2	15.07.2003
		US 2002077356	A1	20.06.2002
		YU 5503	A	25.05.2006
		ZA 200301639	A	22.06.2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
SRG/PCT/53402		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2007/006472	16/07/2007	14/07/2006
Applicant		
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 7 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C215/16 C07D215/38 A61K31/136 C07D401/12 C07D405/14
C07D405/12 C07C217/78

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)
C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, 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.
X	US 2005/131226 A1 (REHWINKEL HARTMUT [DE] ET AL) 16 June 2005 (2005-06-16) cited in the application claims 1-9; examples 20,21	1-13
X	A.S.DEMIR ET AL: "Generation of acylanion equivalents from acylphosphonates via phosphonate-phosphate rearrangement: a highly prectical method for cross-benzoin reaction" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 70, 2005, pages 10584-10587, XP002458094 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC.	22
A	example 5	20,21

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 November 2007	21/11/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	VOYIAZOGLOU, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006472

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 045 180 A (PARKE DAVIS & CO) 12 October 1966 (1966-10-12) claims 1,4,7	22,24
X	US 4 189 453 A (LORENZ JOACHIM [DE] ET AL) 19 February 1980 (1980-02-19) examples 17,18; table 2	22
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002458021 Database accession no. BRN:401367 abstract & Indian j. Chem. Sect. B,16,1978,92	22,24
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002458022 Database accession no. BRN:407396 abstract & Aust. J. Chem. 19,1966,2389-2392	22,24
A	G. BARTOLI ET AL: "Asymmetric aminolysis of aromatic epoxides: a facile catalytic enantioselective synthesis of anti-beta-aminoalcohols" ORGANIC LETTERS., vol. 6, no. 13, 2004, pages 2173-2176, XP002425753 USACS, WASHINGTON, DC. examples 6h,6hc; table 2	1-11
A	WO 00/10977 A1 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]; SHARPLESS K BARRY [US]; GOOSSEN LUKAS J [U) 2 March 2000 (2000-03-02) claim 1; figure 4; example 5	1,5
A	WO 2005/003098 A1 (SCHERING AG [DE]) 13 January 2005 (2005-01-13) claims 1-13	1-27
A	WO 02/10143 A (SCHERING AG [DE]) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application claims 1-8	1-27

11

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: -

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 22,24 (for the formula VII only) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 22 and 24 (for the part (VII))
The search of claims 22,24 was restricted to the general concept of this group of compounds and some typical structures of compounds which belond to formula (VII) of claims 22 and 24.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/006472

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

see FURTHER INFORMATION 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/006472

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005131226 A1	16-06-2005	AT 345334 T	15-12-2006
		AU 2004279583 A1	21-04-2005
		BR PI0415203 A	05-12-2006
		CA 2539878 A1	21-04-2005
		CN 1867555 A	22-11-2006
		DE 10347385 A1	12-05-2005
		DK 1670778 T3	26-03-2007
		EP 1670778 A1	21-06-2006
		WO 2005035518 A1	21-04-2005
		ES 2277296 T3	01-07-2007
		JP 2007508269 T	05-04-2007
		KR 20060120659 A	27-11-2006
		MX PA06003999 A	05-07-2006
GB 1045180 A	12-10-1966	BE 682829 A	01-12-1966
		CH 461510 A	31-08-1968
		DE 1620135 A1	12-03-1970
		GB 1078887 A	09-08-1967
		NL 6608538 A	21-12-1967
		US 3485842 A	23-12-1969
		US 3505330 A	07-04-1970
US 4189453 A	19-02-1980	BE 864719 A1	11-09-1978
		CA 1100984 A1	12-05-1981
		DE 2809492 A1	14-09-1978
		FR 2383191 A1	06-10-1978
		FR 2383190 A1	06-10-1978
		GB 1597551 A	09-09-1981
		JP 1046557 B	09-10-1989
		JP 1563048 C	12-06-1990
		JP 53112819 A	02-10-1978
		JP 1609522 C	28-06-1991
		JP 2033758 B	30-07-1990
		JP 2049098 A	19-02-1990
		NL 7802551 A	12-09-1978
		US 4251469 A	17-02-1981
		US 4197209 A	08-04-1980
WO 0010977 A1	02-03-2000	AU 5682299 A	14-03-2000
WO 2005003098 A1	13-01-2005	AU 2004254205 A1	13-01-2005
		BR PI0412231 A	22-08-2006
		CA 2531060 A1	13-01-2005
		EP 1638945 A1	29-03-2006
		KR 20060027376 A	27-03-2006
		MX PA06000169 A	27-04-2006
WO 0210143 A	07-02-2002	AU 8200901 A	13-02-2002
		BG 107488 A	31-07-2003
		BR 0112786 A	01-07-2003
		CA 2417444 A1	07-02-2002
		CN 1444570 A	24-09-2003
		CN 1915231 A	21-02-2007
		CZ 20030216 A3	14-05-2003
		DE 10038639 A1	21-02-2002
		EE 200300043 A	15-10-2004
		EP 1309571 A1	14-05-2003
		HR 20030148 A2	31-10-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/006472

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210143 A		HU 0301344 A2	28-08-2003
		JP 2004505068 T	19-02-2004
		MX PA02012933 A	22-09-2003
		NO 20030406 A	27-03-2003
		NZ 523822 A	27-01-2006
		PL 366336 A1	24-01-2005
		SK 812003 A3	01-07-2003
		UA 77657 C2	15-07-2003
		US 2002077356 A1	20-06-2002
		YU 5503 A	25-05-2006
		ZA 200301639 A	22-06-2004

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

A
ver formulario PCT/ISA/220

PCT

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT N° 43*bis*.1)

	Fecha de envío (*día/mes/año*) *ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)*
Referencia del Solicitante o Agente *ver formulario PCT/ISA/220*	**PROCEDER** *Ver abajo, punto 2*

Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*)	Fecha de Prioridad (*día/mes/año*)
PCT/EP 2007/006472	*16.07.2007*	*14.07.2006*

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK
INV. C07C215/1, 6C07D2115/38, A61K31/136, C07D401/12, C07D405/14, C07D405/12, C07D217/78

Solicitante

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒	Campo N° I	Fundamento del informe
☐	Campo N° II	Prioridad
☒	Campo N° III	No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☐	Campo N° IV	Falta de unidad de la invención
☒	Campo N° V	Declaración fundada según regla PCT 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.
☐	Campo N° VI	Documentos específicos expuestos
☐	Campo N° VII	Falencias específicas de la solicitud internacional
☐	Campo N° VIII	Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. **PROCEDER**

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1*bis*(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA	Fecha de confección de este informe:	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos Tel.: +31 70 340 - 2040; Tx: 31651 epo nl Fax: +31 70 340 – 3016	*ver formulario PCT/ISA/210*	*VOYIAZOGLOU, D* Teléfono N° *+31 70 340 – 3355*

Campo Nº I Fundamento del Informe

1. Con respecto al **idioma**, el informe se basa sobre

   ☒ La solicitud internacional en el idioma en que fue presentada

   ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma , el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).

2. ☐ Este informe ha sido confeccionado teniendo en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizada por o notificada a este Organismo bajo la regla 91 (regla 43*bis*.1(a)).

3. Con respecto a la **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base:

   a. Tipo de material

      ☐ listado de secuencias

      ☐ tablas del listado de secuencias

   b. Forma del material

      ☐ en forma escrita

      ☐ en forma legible por computadora

   c. Momento de la presentación

      ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada

      ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora

      ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda

3. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.

4. Observaciones adicionales

Campo Nº III **No confección de un informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nº: *12, 13, 22, 24*

porque

☐ las mencionadas solicitud internacional completa o reivindicaciones Nº *12, 13 con respecto a la aplicabilidad industrial* se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*): **ver hoja adjunta**

☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nº son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nº está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.

☒ no se confeccionó ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones Nº 22, 24 (con respecto a la fórmula VII)

☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin el listado de secuencias; el solicitante, en el plazo prescripto:

- ☐ no suministró sobre papel un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
- ☐ no suministró en forma electrónica un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
- ☐ no pagó la tasa requerida por la presentación tardía de un listado de secuencias en respuesta a una invitación según las reglas 13*ter*.1(a) o (b).

☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin las tablas relacionadas con el listado de secuencias; el solicitante no suministró en el plazo prescripto tales tablas en forma electrónica para cumplir con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si están sólo en forma legible por computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

Campo N° V **Resolución fundada según regla PCT 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución**

1. Resolución

Novedad	Sí	Reivindicaciones:	*1-21, 23, 25-27*
	No	Reivindicaciones:	*22, 24*
Actividad inventiva	Sí	Reivindicaciones:	
	No	Reivindicaciones:	*1-13, 22, 24*
Aplicabilidad industrial	Sí	Reivindicaciones:	*1-11, 14-27*
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y declaraciones:

ver hoja adjunta

Con respecto al ítem V

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 12, 13 acerca de la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los países signatarios del PCT. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones destinados al uso de un compuesto en tratamientos medicinales, pero permite, no obstante, reivindicaciones de un compuesto conocido para un primer uso en tratamientos medicinales y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento medicinal.

Las reivindicaciones 12, 13 se refieren a objetos considerados por este organismo como cubiertos por las previsiones de la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se confecciona ningún informe con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de tales reivindicaciones (Artículo PCT 34(4)(a)(I)).

La fase inicial de la búsqueda ha revelado una gran cantidad de documentos relevantes acerca de la estructura (VII) de las reivindicaciones 22 y 24, relevante con respecto al atributo de la novedad. Se recuperaron tantos documentos que es imposible determinar de qué partes de las reivindicaciones 22, 24 se puede decir que definen el objeto para el cual se solicita legítimamente la protección (Artículo PCT 6). Por estos motivos, la búsqueda se llevó a cabo tomando en consideración la no conformidad en determinar la extensión de la búsqueda de las reivindicaciones 22 y 24 (para la parte (VII)). La búsqueda de estas reivindicaciones se restringió a algunos ejemplos representativos referidos a tales iminas.

Con respecto al ítem V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US 2005/131226 a1 (REHWINKEL HARTMUT [DE] ET AL) 16 de junio de 2005 (2005.06.16) mencionado en la solicitud

D2: S. DEMIR ET AL.: "Generation of acylanion equivalents form acylphosponates via phosphonate-phosphate rearrangement: a highly practical method for cross-benzoin reaction" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 70, 2005, pp. 10584-10587, XP002458094, US AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC.

D3: GB 1 045 180 A (PARKE DAVIS 6 CO) 12 de octubre de 1966 (196.10.12)

D4: US 4 189 453 A (LORENZ JOACHIM [DE] ET AL) 19 de febrero de 1980 (1980.02.19)

D5: DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUT FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002458021, acceso a base de datos Nº BRN: 401367

D6: DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUT FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002458022, acceso a base de datos Nº BRN: 407396

D7: WO 2005/003098 A1 (SCHERING AG [DE]) 13 de enero de 2005 (2005.01.13)

D8: WO 02/10143 A (SCHERING AG [DE]) 7 de febrero de 2002 (2002.02.07), mencionado en la solicitud

2. REIVINDICACIÓN INDEPENDIENTE 1

La presente solicitud no cumple los criterios del artículo PCT 33(1), porque el objeto de la reivindicación 1 no es inventivo en el sentido del artículo PCT 33(3).
El documento D1 da a conocer compuestos (ver reivindicación 1 y ejemplos 20 y 21) reivindicados en la 1 de la presente solicitud. No obstante, estos compuestos estereoisómeros reivindicados poseen las mismas propiedades (agentes antiinflamatorios) que los compuestos de la presente solicitud, difiriendo únicamente en el valor del sustituyente de R6. El experto puede sustituir – sin el ejercicio de una actividad inventiva – el sustituyente con las líneas intermitentes en la fórmula (I) de D3 por los valores del sustituyente R6 de la presente solicitud. En rigor, la naturaleza del sustituyente (hidrocarburo) no es considerado como poseyendo una gran influencia en el comportamiento de este tipo de compuestos.
Tal extensión de los valores de cierto (reivindicado) sustituyente sólo puede ser considerada inventiva si los compuestos de la fórmula (I) de la presente solicitud exhibe efectos o propiedades inesperados en relación con los compuestos de D3. No obstante, ninguno de estos efectos o propiedades están indicados en la solicitud. Por lo tanto, no existe actividad inventiva en el objeto de las reivindicaciones 1-11 (Artículo PCT 33(3)).

3. REIVINDICACIONES INDEPENDIENTES 12, 13

Estas reivindicaciones son de uso farmacéutico.
El mismo razonamiento que ya fue aplicado para la actividad inventiva de la reivindicación 1 se puede aplicar, *mutatis mutandis*, al objeto de las correspondientes reivindicaciones independientes 12, 13, las que entonces son consideradas no inventivas con respecto a D1.
La presente solicitud no cumple los criterios del artículo PCT 33(1), porque el objeto de las reivindicaciones 12, 13 no es inventivo en el sentido del artículo PCT 33(3).

4. REIVINDICACIÓN INDEPENDIENTE 22

La presente solicitud no cumple los criterios del artículo PCT 33(1), porque el objeto de las reivindicación 22 no es novedoso en el sentido del artículo PCT 33(2).
El documento D2 da a conocer acilfosfonatos conteniendo flúor que forman parte de la fórmula (XII) de la reivindicación 22.

Los documentos D3, D5, D6 dan todos a conocer iminas (ver los correspondientes pasajes) que forman parte de la fórmula (VII) de las reivindicaciones 22 y 24.

El documento D4 da a conocer bencilidenanilinas que forman parte de la fórmula (VII) de la reivindicación 22 (ver tabla 2, columna 12).
Como ya se ha dicho arriba, la búsqueda para este grupo (fórmula (VII)) no es ningún sentido completa.

5. REIVINDICACIONES DEPENDIENTES 2-11, 24

Las reivindicaciones dependientes 2-11, 24 no contienen atributos que, en combinación con los atributos de cualquier reivindicación a que se refieran, cumple los requisitos del PCT en lo que respecta a la novedad y/o a la actividad inventiva (Artículos PCT 33(2) y (3)).

6. REIVINDICACIONES DEPENDIENTES 23, 25, 26

La combinación de los atributos de las reivindicaciones 23, 25, 26 no son conocidas ni resultan obvias en el estado de la técnica.

7. REIVINDICACIONES INDEPENDIENTES 14, 15

El documento D1, considerado el estado de la técnica más relevante, da a conocer un método para la preparación de compuestos quirales idénticos (pero reivindicados) que involucran el tratamiento de iminas con ácidos de Lewis seguido por una separación de los 2 enantiómeros con una columna HPLC quiral (ver ejemplos 20, 21 y reivindicación 10 de D1).
A partir de esto, el objeto de la reivindicación independiente 14 difiere en que: los compuestos quirales son preparados a partir de aminoalcoholes quirales por reacción con un haluro de alquil(aril)o.
Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 14 es novedoso (Artículo PCT 33(2)).

El problema a resolver por la presente invención puede ser considerado como: proveer un método sintético para la preparación de los derivados de bencilaminas fluoradas quirales de la presente solicitud.
La solución a este problema propuesta en la reivindicación 14 de la presente solicitud es considerada como involucrando una actividad inventiva (Artículo PCT 33(3)) por las siguientes razones:
el experto familiarizado con las enseñanzas de D1 debe ejercitar un razonamiento inventivo a los fines de obtener los compuestos reivindicados con la reacción química de la reivindicación 14 en lugar de la separación en columna de los ejemplos 20 y 21.
Se puede utilizar un argumento similar para la reivindicación 15, relacionada con la reivindicación 14.

8. REIVINDICACIONES INDEPENDIENTES 16, 17

El documento D1 considerado el estado de la técnica más relevante, da a conocer un método para la preparación de compuestos quirales idénticos (pero reivindicados) que involucran el tratamiento de iminas con ácidos de Lewis seguido por una separación de los 2 enantiómeros con una columna HPLC quiral (ver ejemplos 20, 21 y reivindicación 10 de D1).
A partir de esto, el objeto de la reivindicación independiente 16 difiere en que: los compuestos quirales son preparados a partir de compuestos de carbonilo en presencia de sales de metales de transición de baja valencia.
Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 16 es novedoso (Artículo PCT 33(2)).

El problema a resolver por la presente invención puede ser considerado como: proveer un método sintético para la preparación de los derivados de bencilaminas fluoradas quirales de la presente solicitud.
La solución a este problema propuesta en la reivindicación 14 de la presente solicitud es considerada como involucrando una actividad inventiva (Artículo PCT 33(3)) por las siguientes razones:
el experto familiarizado con las enseñanzas de D1 debe ejercitar un razonamiento inventivo a los fines de obtener los compuestos reivindicados con la reacción química de la reivindicación 16 en lugar de la separación en columna de los ejemplos 20 y 21.
Se puede utilizar un argumento similar para la reivindicación 17, relacionada con la reivindicación 16.

9. REIVINDICACIONES INDEPENDIENTES 18, 19

El documento D1 considerado el estado de la técnica más relevante, da a conocer un método para la preparación de derivados de hidroxibencilaminas que involucran el tratamiento de iminas con ácidos de Lewis (ver reivindicación 10 de D1).
A partir de esto, el objeto de la reivindicación independiente 18 difiere en que: los compuestos quirales son preparados a partir de epoxibencilaminas con principalmente agentes organometálicos.
Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 18 es novedoso (Artículo PCT 33(2)).
El problema a resolver por la presente invención puede ser considerado como: proveer un método sintético para la preparación de los derivados de bencilaminas fluoradas de la presente solicitud.
La solución a este problema propuesta en la reivindicación 14 de la presente solicitud es considerada como involucrando una actividad inventiva (Artículo PCT 33(3)) por las siguientes razones:
el experto familiarizado con las enseñanzas de D1 debe ejercitar un razonamiento inventivo a los fines de obtener los compuestos reivindicados con la reacción química de la reivindicación 18 en lugar de la reacción química mencionada en la reivindicación 10 e D1,..
Se puede utilizar un argumento similar para la reivindicación 19, relacionada con la reivindicación 18.

10. REIVINDICACIONES INDEPENDIENTES 20, 21

El documento D1, considerado el estado de la técnica más relevante, da a conocer un método para la preparación de compuestos quirales idénticos (pero reivindicados) que involucran el tratamiento de iminas con ácidos de Lewis seguido por una separación de los 2 enantiómeros con una columna HPLC quiral (ver ejemplos 20, 21 y reivindicación 10 de D1).
A partir de esto, el objeto de la reivindicación independiente 20 difiere en que: los compuestos quirales son preparados a partir de fosfonatos en un proceso en tres pasos.

Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 20 es novedoso (Artículo PCT 33(2)).
El problema a resolver por la presente invención puede ser considerado como: proveer un método sintético para la preparación de los derivados de bencilaminas fluoradas quirales de la presente solicitud.
La solución a este problema propuesta en la reivindicación 20 de la presente solicitud es considerada como involucrando una actividad inventiva (Artículo PCT 33(3)) por las siguientes razones:
el experto familiarizado con las enseñanzas de D1 debe ejercitar un razonamiento inventivo a los fines de obtener los compuestos reivindicados con la reacción química de la reivindicación 16 en lugar de la separación en columna de los ejemplos 20 y 21.
Se puede utilizar un argumento similar para la reivindicación 21, relacionada con la reivindicación 20.

11. REIVINDICACIÓN INDEPENDIENTE 27

El documento D1, considerado el estado de la técnica más relevante, da a conocer el uso de iminas con ácidos de Lewis seguido por una separación de los 2 enantiómeros con una columna HPLC quiral (ver ejemplos 20, 21 y reivindicación 10 de D1) en la preparación de compuestos quirales idénticos (pero reivindicados).
A partir de esto, el objeto de la reivindicación independiente 27 difiere en que: Los reactivos V, VII, X, XII no han sido empleados en la preparación de los compuestos de la fórmula (I).
Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 27 es novedoso (Artículo PCT 33(2)).
El problema a resolver por la presente invención puede ser considerado como: proveer un método sintético para la preparación de los derivados de bencilaminas fluoradas quirales de la presente solicitud.
La solución a este problema propuesta en la reivindicación 20 de la presente solicitud es considerada como involucrando una actividad inventiva (Artículo PCT 33(3)) por las siguientes razones:
el experto familiarizado con las enseñanzas de D1 debe ejercitar un razonamiento inventivo a los fines de obtener los compuestos reivindicados utilizando los reactivos mencionados arriba en lugar de los reactivos de la reivindicación 10 de D1 y una separación en columna como la descripta en los ejemplos 20 y 21.

Posibles pasos luego de recibir el informe de búsqueda internacional (ISR) y el informe escrito del Organismo de Búsqueda Internacional (WO-ISA).

Información general	Para todas las solicitudes internacionales presentadas el o después del 01/01/2004, el ISA competente establecerá un ISR. El mismo será acompañado por el WO–ISA. A diferencia del anterior informe escrito del IPEA (Regla PCT 66.2), el WO–ISA no debe ser contestado, pero debe ser tomado en consideración para posteriores pasos del procedimiento. Este documento explica acerca de las posibilidades.
Enmendar reivindicaciones según Art. PCT 19	Dentro de los dos meses después de la fecha de envío del ISR y el WO–ISA, el solicitante puede presentar reivindicaciones enmendadas según el Art. PCT 19 directamente en la Oficina Internacional del WIPO. La reforma del PCT de 2004 no cambió este procedimiento. Para más información rogamos ver la regla PCT 46, además del formulario PCT/ISA/220 y las correspondientes notas al formulario PCT/ISA/220.
Presentar una demanda para examen preliminar internacional	En principio, el WO–ISA puede ser considerado el informe escrito del IPEA. Esto puede, en muchos casos, hacer innecesario presentar una demanda de examen preliminar internacional. Si el solicitante, a pesar de todo, desea presentar una demanda, esto debe llevarse a cabo antes de antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha de envío al ISR/WO–ISA o de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según la que expire más tarde (Regla PCT 54*bis*). Las enmiendas según el art. PCT 34 pueden ser presentadas ante el IPEA como lo anterior, normalmente al mismo tiempo que se presenta la demanda (Regla PCT 66.1(b)). Si se presenta una demanda de examen preliminar internacional y no se recibieron enmiendas/comentarios, el WO–ISA será transformado por el IPEA en el IPRP (Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad), que refleja únicamente el contenido del WO–ISA. La demanda puede ser retirada (Art. PCT 37).
Presentar comentarios informales	Luego de recibir el WO–ISA, el solicitante puede presentar comentarios acerca del WO–ISA directamente en la Oficina Internacional del WIPO. Estos serán comunicados a las Oficinas designadas junto con el IPRP (Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad) a los 30 meses a partir de la fecha de prioridad. Rogamos referirse al siguiente campo.
Final de la fase internacional	Al final de la fase internacional, la Oficina Internacional del WIPO transformará el WO–ISA o, si se presentó una demanda, el informe escrito del IPEA en el IPRP, el que será transmitido junto con los posibles comentarios informales a las Oficinas designadas. El IPRP reemplazará al anterior IPER (informe de examen preliminar internacional).
Reglas PCT relevantes y más información	Regla PCT 43, regla PCT 43*bis*, regla PCT 44, regla PCT 44*bis*, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2007/006472	16.07.2007	14.07.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C215/16 C07D215/38 A61K31/136 C07D401/12 C07D405/14 C07D405/12 C07C217/78

Applicant
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	see form PCT/ISA/210	VOYIAZOGLOU, D Telephone No. +31 70 340-3355

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in electronic form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 12,13 ,22,24

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12,13 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 22,24 (with respect to formula VII)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-21,23,25-27
	No:	Claims	22,24
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-13,22,24
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-11,14-27
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

For the assessment of the present claims 12,13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 12,13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

The initial phase of the search revealed a very large number of documents with respect to the structure (VII) of claims 22 and 24 relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 22 ,24 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 22 and 24.
The search of these claims was restricted to some representative examples with respect to those imines.

Re Item V.

1. Reference is made to the following documents:

D1 : US 2005/131226 A1 (REHWINKEL HARTMUT [DE] ET AL) 16 June 2005 (2005-06-16) cited in the application

D2: A.S.DEMIR ET AL: "Generation of acylanion equivalents from acylphosphonates via phosphonate-phosphate rearrangement: a highly prectical method for cross-benzoin reaction" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 70, 2005, pages 10584-10587, XP002458094 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC.

D3 : GB 1 045 180 A (PARKE DAVIS &; CO) 12 October 1966 (1966-10-12)

D4 : US 4 189 453 A (LORENZ JOACHIM [DE] ET AL) 19 February 1980 (1980-02-19)

D5 : DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002458021 Database

accession no. BRN:401367

D6 : DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002458022 Database accession no. BRN:407396

D7 : WO 2005/003098 A1 (SCHERING AG [DE]) 13 January 2005 (2005-01-13)

D8 : WO 02/10143 A (SCHERING AG [DE]) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application

2. INDEPENDENT CLAIM 1

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D1 discloses compounds (see claim 1 and examples 20 and 21) which are disclaimed in claim 1 of the present application. However, these disclaimed stereoisomeric compounds having the same properties (antiinflammatory agents) with the compounds of the present application, and which only differ in the value of R6 substituent. The skilled person would substitute -without the exercise of inventive step- the substituent with the dotted lines in formula (I) of D3 with the values of the R6 substituent of the present application. Indeed, the nature of this substituent (hydrocarbon) is not considered as one which would have a big influence on the behaviour of this class of compounds.

Such a broadening of the values of a certain (disclaimed) substituent can only be regarded as inventive, if the compounds of the formula (I) of the present application present unexpected effects or properties in relation to the compounds of D3. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence no inventive step is present in the subject-matter of claims 1-11 (Article 33(3) PCT).

3. INDEPENDENT CLAIMS 12,13

These claims are pharmaceutical use claims.

The same reasoning which has already been applied for the inventive step of claim 1, applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding independent claims 12,13 which therefore is also considered not inventive with respect to D1.

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 12,13 is not inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

4. INDEPENDENT CLAIM 22

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 22 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D2 discloses fluoro-containing acylphosphonates which are part of formula (XII) of claim 22.

Documents D3,D5,D6 all disclose imines (see corresponding passages) which are part of the formula (VII) of claim 22 and of claim 24.

Document D4 discloses benzylidenaniline which is part of formula (VII) of clam 22 (see Table 2, column 12).

As already said above the search for this group (Formula (VII)) is by no means complete.

5. DEPENDENT CLAIMS 2-11, 24

Dependent claims 2-11, 24 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step (Article 33(2) and (3) PCT).

6. DEPENDENT CLAIMS 23, 25, 26

The combination of the features of dependent claims 23, 25, 26 are neither known from, nor rendered obvious by, the available prior art.

7. INDEPENDENT CLAIMS 14,15

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses a method for the preparation of identical chiral (but disclaimed) compounds which involves the treatment of imines with Lewis acids followed by separation to the 2 enantiomers with a chiral HPLC column (see examples 20,21 and claim 10 of D1).

From this, the subject-matter of independent claim 14 differs in that:

the chiral compounds are prepared form chiral aminoalcohols by reaction with an alkyl(aryl)halide.

The subject-matter of claim 14 is therefore novel (Article 33(2) PCT

The problem to be solved by the present invention may be regarded as:

to provide a synthetic method for the preparation of the chiral fluorinated benzyl amine derivatives of the present application.
The solution to this problem proposed in claim 14 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
the skilled person who was familiar with the teachings of D1 would have to exercise inventive thinking in order to make the claimed compounds with the chemical reaction of claim 14 instead of the column separation of examples 20 and 21.
Similar argumentation can be used for claim 15 which is related to claim 14.

8 . INDEPENDENT CLAIMS 16,17
Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses a method for the preparation of identical chiral (but disclaimed) compounds which involves the treatment of imines with Lewis acids followed by separation to the 2 enantiomers with a chiral HPLC column (see examples 20,21 and claim 10 of D1).
From this, the subject-matter of independent claim 16 differs in that:
the chiral compounds are prepared from imines with a carbonyl compounds in the presence of low valent transition metal salts.
The subject-matter of claim 16 is therefore novel (Article 33(2) PCT
The problem to be solved by the present invention may be regarded as:
to provide a synthetic method for the preparation of the chiral fluorinated benzylamine derivatives of the present application.
The solution to this problem proposed in claim 14 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
the skilled person who was familiar with the teachings of D1 would have to exercise inventive thinking in order to produce the claimed compounds with the chemical reaction of claim 16 instead of the column separation of examples 20 and 21.
Similar argumentation can be used for claim 17 which is related to claim 16.

9. INDEPENDENT CLAIMS 18,19
Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses a method for the preparation of hydroxybenzylamine derivatives which involves the treatment of imines with Lewis acids (see claim 10 of D1).
From this, the subject-matter of independent claim 18 differs in that:
the chiral compounds are prepared from epoxybenzylamines with mostly

organometallic agents.
The subject-matter of claim 18 is therefore novel (Article 33(2) PCT
The problem to be solved by the present invention may be regarded as:
to provide a synthetic method for the preparation of the fluorinated benzylamine derivatives of the present application.
The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
the skilled person who was familiar with the teachings of D1 would have to exercise inventive thinking in order to produce the claimed compounds with the chemical reaction of claim 18 instead of the reaction mentioned in claim 10 of D1.
Similar argumentation can be used for claim 19 which is related to claim 18.

10. INDEPENDENT CLAIMS 20,21
Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses a method for the preparation of identical chiral (but disclaimed) compounds which involves the treatment of imines with Lewis acids followed by separation to the 2 enantiomers with a chiral HPLC column (see examples 20,21 and claim 10 of D1).
From this, the subject-matter of independent claim 20 differs in that:
the chiral compounds are prepared from phosphonates in a three-step process.
The subject-matter of claim 20 is therefore novel (Article 33(2) PCT
The problem to be solved by the present invention may be regarded as:
to provide a synthetic method for the preparation of the chiral fluorinated benzylamine derivatives of the present application.
The solution to this problem proposed in claim 20 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
the skilled person who was familiar with the teachings of D1 would have to exercise inventive thinking in order to produce the claimed compounds with the chemical reaction of claim 20 instead of the column separation of examples 20 and 21 of D1.
Similar argumentation can be used for claim 21 which is related to claim 20.

11. INDEPENDENT CLAIM 27
Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses the use of imines and Lewis acids followed by separation to enantiomers with a chiral HPLC column (see examples 20,21 and claim 10 of D1) in a preparation of identical chiral (but

disclaimed) compounds.
From this, the subject-matter of independent claim 27 differs in that:
the reagents V,VII,X,XII have not been employed in the preparation of the compounds of formula (I).

The subject-matter of claim 27 is therefore novel (Article 33(2) PCT
The problem to be solved by the present invention may be regarded as:
to provide a synthetic method for the preparation of the chiral fluorinated benzylamine derivatives of the present application.
The solution to this problem proposed in claim 20 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
the skilled person who was familiar with the teachings of D1 would have to exercise inventive thinking in order to produce the claimed compounds using the above mentioned reagents instead of the reagents of claim 10 of D1 and a column separation as described on the examples 20 and 21 of D1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C215/16 C07D215/38 A61K31/136 C07D401/12 C07D405/14
C07D405/12 C07C217/78

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)
C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, 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.
X	US 2005/131226 A1 (REHWINKEL HARTMUT [DE] ET AL) 16 June 2005 (2005-06-16) cited in the application claims 1-9; examples 20,21	1-13
X	A.S.DEMIR ET AL: "Generation of acylanion equivalents from acylphosphonates via phosphonate-phosphate rearrangement: a highly prectical method for cross-benzoin reaction" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 70, 2005, pages 10584-10587, XP002458094 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC.	22
A	example 5	20,21

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 November 2007	21/11/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	VOYIAZOGLOU, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006472

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 045 180 A (PARKE DAVIS & CO) 12 October 1966 (1966-10-12) claims 1,4,7	22,24
X	US 4 189 453 A (LORENZ JOACHIM [DE] ET AL) 19 February 1980 (1980-02-19) examples 17,18; table 2	22
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002458021 Database accession no. BRN:401367 abstract & Indian j. Chem. Sect. B,16,1978,92	22,24
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002458022 Database accession no. BRN:407396 abstract & Aust. J. Chem. 19,1966,2389-2392	22,24
A	G. BARTOLI ET AL: "Asymmetric aminolysis of aromatic epoxides: a facile catalytic enantioselective synthesis of anti-beta-aminoalcohols" ORGANIC LETTERS., vol. 6, no. 13, 2004, pages 2173-2176, XP002425753 USACS, WASHINGTON, DC. examples 6h,6hc; table 2	1-11
A	WO 00/10977 A1 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]; SHARPLESS K BARRY [US]; GOOSSEN LUKAS J [U) 2 March 2000 (2000-03-02) claim 1; figure 4; example 5	1,5
A	WO 2005/003098 A1 (SCHERING AG [DE]) 13 January 2005 (2005-01-13) claims 1-13	1-27
A	WO 02/10143 A (SCHERING AG [DE]) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application claims 1-8	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/006472

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

see FURTHER INFORMATION 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: -

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 22,24 (for the formula VII only) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 22 and 24 (for the part (VII))
The search of claims 22,24 was restricted to the general concept of this group of compounds and some typical structures of compounds which belond to formula (VII) of claims 22 and 24.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/006472

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005131226 A1	16-06-2005	AT 345334 T	15-12-2006
		AU 2004279583 A1	21-04-2005
		BR PI0415203 A	05-12-2006
		CA 2539878 A1	21-04-2005
		CN 1867555 A	22-11-2006
		DE 10347385 A1	12-05-2005
		DK 1670778 T3	26-03-2007
		EP 1670778 A1	21-06-2006
		WO 2005035518 A1	21-04-2005
		ES 2277296 T3	01-07-2007
		JP 2007508269 T	05-04-2007
		KR 20060120659 A	27-11-2006
		MX PA06003999 A	05-07-2006
GB 1045180 A	12-10-1966	BE 682829 A	01-12-1966
		CH 461510 A	31-08-1968
		DE 1620135 A1	12-03-1970
		GB 1078887 A	09-08-1967
		NL 6608538 A	21-12-1967
		US 3485842 A	23-12-1969
		US 3505330 A	07-04-1970
US 4189453 A	19-02-1980	BE 864719 A1	11-09-1978
		CA 1100984 A1	12-05-1981
		DE 2809492 A1	14-09-1978
		FR 2383191 A1	06-10-1978
		FR 2383190 A1	06-10-1978
		GB 1597551 A	09-09-1981
		JP 1046557 B	09-10-1989
		JP 1563048 C	12-06-1990
		JP 53112819 A	02-10-1978
		JP 1609522 C	28-06-1991
		JP 2033758 B	30-07-1990
		JP 2049098 A	19-02-1990
		NL 7802551 A	12-09-1978
		US 4251469 A	17-02-1981
		US 4197209 A	08-04-1980
WO 0010977 A1	02-03-2000	AU 5682299 A	14-03-2000
WO 2005003098 A1	13-01-2005	AU 2004254205 A1	13-01-2005
		BR PI0412231 A	22-08-2006
		CA 2531060 A1	13-01-2005
		EP 1638945 A1	29-03-2006
		KR 20060027376 A	27-03-2006
		MX PA06000169 A	27-04-2006
WO 0210143 A	07-02-2002	AU 8200901 A	13-02-2002
		BG 107488 A	31-07-2003
		BR 0112786 A	01-07-2003
		CA 2417444 A1	07-02-2002
		CN 1444570 A	24-09-2003
		CN 1915231 A	21-02-2007
		CZ 20030216 A3	14-05-2003
		DE 10038639 A1	21-02-2002
		EE 200300043 A	15-10-2004
		EP 1309571 A1	14-05-2003
		HR 20030148 A2	31-10-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/006472

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210143 A		HU 0301344 A2	28-08-2003
		JP 2004505068 T	19-02-2004
		MX PA02012933 A	22-09-2003
		NO 20030406 A	27-03-2003
		NZ 523822 A	27-01-2006
		PL 366336 A1	24-01-2005
		SK 812003 A3	01-07-2003
		UA 77657 C2	15-07-2003
		US 2002077356 A1	20-06-2002
		YU 5503 A	25-05-2006
		ZA 200301639 A	22-06-2004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-002483- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:05:43 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 401

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 [ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 14-01-09

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

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
ASTRAZENECA A.B.

REFERENCIA	Radicación No.	9 2483
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/006472
	Fecha inicio fase nacional	14/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	- 2138

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 2483

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 FEB. 2003
adpall