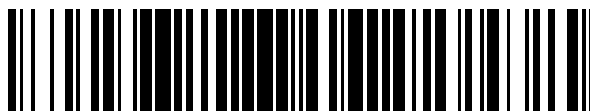


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 465**

51 Int. Cl.:
C07C 215/16 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07C 217/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07786221 .7**
96 Fecha de presentación: **16.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2041069**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Bencilaminas, un proceso para su producción y su uso como agentes anti-inflamatorios**

30 Prioridad:
14.07.2006 EP 06014665
14.07.2006 US 830671 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.03.2012

73 Titular/es:
BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
MÜLLERSTRASSE 178
13342 BERLIN, DE y
ASTRA ZENECA AB

72 Inventor/es:
BERGER, Markus;
DAHMEN, Jan;
REHWINKEL, Hartmut;
JAROCH, Stefan y
SCHAECKE, Heike

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 377 465 T3

DESCRIPCIÓN

Bencilaminas, un proceso para su producción y su uso como agentes anti-inflamatorios

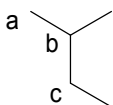
- 5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, a un proceso para su producción y a su uso como agentes anti-inflamatorios. Esta solicitud de patente reivindica la prioridad de acuerdo con el Convenio de París de la Solicitud de Patente Europea N° EP 06014665.1 presentada el 14 de Julio de 2006 así como de la solicitud provisional de los EE.UU. 60/830.671 presentada el 14 de Julio de 2006

A partir de la técnica anterior descrita en los documentos de patente alemana DE 100 38 639 y de solicitud de patente internacional WO 02/10143, se conocen agentes anti-inflamatorios de la siguiente fórmula general



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 buena como ellos.

- 15 Unos compuestos estructuralmente similares a los que se describen en esta solicitud de patente se describen en el documento WO 2005/035518. Debido al proceso de producción, estos compuestos siempre contienen un grupo



- 20 en donde el enlace entre a y b o entre b y c puede ser insaturado (en otras palabras, ellos contienen un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$). Los compuestos de dicha composición se excluyen específicamente de la reivindicación en la presente solicitud.

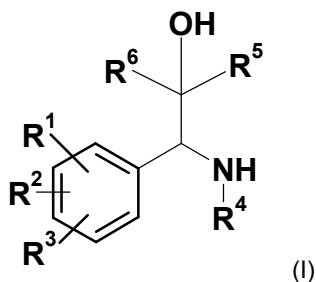
A continuación, se citan otras referencias que podrían ser relevantes para la presente solicitud:

- 25 G. Bartoli, y colaboradores, "Asymmetric aminolysis of aromatic epoxides: a facile catalytic enantioselective synthesis of anti-beta-aminoalcohols" *Organic Letters*, vol. 6, N° 13, 2004, páginas 2173-2176; el document WO 00/10977 A1 (de Scripps Research Inst.) y el documento de solicitud de patente internacional US 2005/131226 A1 (de Rehwinkel y colaboradores)

A pesar de todos los esfuerzos, persiste la necesidad de mejorar la selectividad de los compuestos de la técnica anterior hacia el receptor de glucocorticoides (GR) en comparación con los otros receptores de esteroides.

- 30 Por ello, el objeto de esta invención fue poner a disposición unos compuestos cuya selectividad hacia 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



- 35 en la cual

- 5 R^1 y R^2 en forma independiente entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi de (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio de (C_1-C_{10}), un grupo perfluoroalquilo de (C_1-C_5), un grupo ciano, un grupo nitro, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N$ -(alquil de C_1-C_3)-(CH₂)_{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 están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo, o NR^7R^8 , en la cual R^7 y R^8 , en forma independiente entre sí, significan hidrógeno, alquilo de C_1-C_5 o (CO)-alquilo de (C_1-C_5),
- 10 R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, o un grupo alquilo de (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi de (C_1-C_{10}), un grupo alquiltio de (C_1-C_{10}), o un grupo perfluoroalquilo de (C_1-C_5),
- 15 R^4 significa un sistema anular 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 está sustituido en una o más posiciones con un radical que se selecciona entre el conjunto formado por carbonilo, halógeno, hidroxilo, o alquilo de (C_1-C_5), el cual opcionalmente puede estar sustituido con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos alcoxi de (C_1-C_5), 1-3 grupos COOR⁶, 1-3 grupos COOH, 1-3 grupos alcoxi de (C_1-C_5), 1-3 grupos alquiltio de (C_1-C_5), 1-3 grupos perfluoroalquilo de (C_1-C_5), 1-3 grupos ciano y/o 1-3 grupos nitro, o
- 20 dos sustituyentes juntos forman un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N$ -(alquil de C_1-C_3)-(CH₂)_{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 están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo,
- 25 NR^7R^8 , en donde R^7 y R^8 , en forma independiente entre sí, pueden ser hidrógeno, alquilo de C_1-C_5 o (CO)-alquilo de C_1-C_5
- 30 $-(CO)NR^{11}R^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} , en forma independiente entre sí, significan hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_5 , o un grupo (alquilen de C_1-C_5)-O-(CO)-alquilo de C_1-C_5 ,
- 35 R^5 significa un grupo alquilo de C_1-C_3 completa o parcialmente fluorado,
- 40 R^6 significa un grupo seleccionado entre alquilo de (C_1-C_{10}), el cual está parcial o completamente halogenado alquiltio de (C_2-C_{10}), alquil de (C_1-C_8)-cicloalquilo de (C_3-C_7), alquenil de (C_2-C_8)-cicloalquilo de (C_3-C_7), alquil de (C_1-C_8)-heterociclilo, alquenil de (C_2-C_8)-heterociclilo, $-R^9$, alquil de (C_1-C_8)- R^9 , alquenil de (C_2-C_8)- R^9 , alquiltio de (C_2-C_8)- R^9 , $-CH_2-S$ -alquilo de (C_1-C_{10}), $-CH_2-S-R^9$, $-CH_2-SO_2-R^9$, $-(CH_2)_n-R^9$, $-CH_2-SO_2$ -alquilo de (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-Hal$, en donde Hal significa F, Cl o I
- 50 $-CH_2-O$ -alquilo de (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_n-NR^7R^8$ en donde R^7 y R^8 tienen el significado indicado precedentemente $-CH_2-O-R^9$,

en donde

R⁹ significa un arilo el cual puede estar sustituido opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o alcoxi de C₁-C₅ o un grupo heteroarilo en donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o alcoxi de C₁-C₅,

5 n significa un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5.

Unos compuestos de fórmula general I, en donde al menos uno de los R¹, R² o R³ es diferente de hidrógeno, constituyen una forma de realización preferida de la invención. Además, unos compuestos de fórmula general I, en donde R⁴ es diferente de fenilo o naftilo en forma no sustituida, constituyen otra forma de realización preferida de la invención.

10 Un aspecto particular de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general I, en donde R¹ y R² están unidos con átomos de carbono adyacentes del anillo y juntos tienen el significado de -O-(CH₂)_p-O-, -O-(CH₂)_p-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{p+2}-, -NH-(CH₂)_{p+1}-, -N-(alquil de C₁-C₃)-(CH₂)_{p+1}-, o -NH-N=CH- (en donde p = 1 o 2) y por lo tanto forman un sistema anular condensado.

15 El término "sistema anular parcialmente aromático", refiere a unos sistemas bicíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático, tales como, p.ej., benzoxazinonas o dihidroindolona.

20 Los compuestos de fórmula general I, en donde R⁴ significa un grupo ftalidilo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indolonilo, isoindolonilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo, cumarinilo, isocumarinilo, pirazolopirimidinilo o indolilo opcionalmente sustituido, que está unido a través de cualquier posición. Ellos constituyen otro objeto de la invención si estos sistemas heterocíclicos están sustituidos. Ellos constituyen otro objeto de la invención si están sustituidos con 1 a 3 de los radicales iguales o diferentes seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, hidroxilo, carbonilo o halógeno, especialmente si ellos están sustituidos con metilo, cloro o flúor.

25 Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general I, en donde R⁴ significa fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo, los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el conjunto formado por carbonilo, alquilo de C₁-C₃, cloro o flúor. Preferentemente hay un solo grupo carbonilo en R⁴.

30 Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general I, en donde R⁴ significa quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el conjunto formado por carbonilo, alquilo de C₁-C₃, cloro o flúor.

Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general I, en donde R⁴ significa fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido opcionalmente en forma independiente una o dos veces con carbonilo, metilo o flúor.

35 Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general I en donde R⁴ significa quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido en forma independiente una o dos veces con carbonilo o metilo.

Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general I en donde R⁴ significa fenilo, naftilo, 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 2-metil-ftalazin-1-on-ilo, 2-metil-2H-ftalazin-1-on-ilo, 7-fluoro-2-metil-quinazolina.

40 Otro objeto más de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general I en donde R⁴ significa 2-metil-quinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 2-metil-ftalazin-1-on-ilo, 2-metil-2H-ftalazin-1-on-ilo, 7-fluoro-2-metil-quinazolina.

45 Un conjunto de compuestos de fórmula general I es aquel en donde R⁴ es un heterociclo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, tal como piridina, pirimidina, indolizina, indol o isoindol, pirazol, imidazol, triazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina o quinazolina. Otro conjunto de compuestos de fórmula general I es aquel en donde R⁴ es un heterociclo que contiene oxígeno, tal como cumarona (benzofurano) o cromano. Otro conjunto de compuestos de fórmula general I es aquel en donde R⁴ es un heterociclo, que contiene dos o más heteroátomos diferentes, tal como tiazol, isotiazol, oxazol o benzotiazol.

50 Los compuestos de fórmula I que para R⁴ llevan un radical cumarinilo o isocumarinilo, en particular el radical isocumarinilo, el cual puede estar sustituido opcionalmente con 0 a 3 de los radicales iguales o diferentes seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, hidroxilo, carbonilo o halógeno, en particular con metilo, cloro o flúor, constituyen otro objeto de la invención.

R⁴ puede estar sustituido en una o más posiciones con un radical seleccionado entre el conjunto formado por carbonilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de (C₁-C₅), alcoxi de (C₁-C₅), alquiltio de (C₁-C₅), perfluoroalquilo de (C₁-C₅), ciano, nitro, NR⁷R⁸, COOR⁹, (CO)NR⁷R⁸ o un grupo (alquilen de C₁-C₅)-O-(CO)-alquilo de (C₁-C₅), preferentemente seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, hidroxilo, halógeno o carbonilo; preferentemente con metilo, cloro o flúor. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El sustituyente carbonilo para un grupo R⁴ se debe definir de manera tal que el átomo de carbono del carbonilo sea un átomo de carbono del anillo, al que un átomo de oxígeno está unido por un enlace doble.

Los compuestos de fórmula general I, en donde el radical R⁴ está sustituido con ninguno, uno o varios radicales iguales o diferentes seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, hidroxilo, halógeno o carbonilo, preferentemente con ninguno o uno o varios de los radicales, iguales o diferentes, seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, hidroxilo, carbonilo o halógeno, en particular con uno o más de los radicales, iguales o diferentes, seleccionados entre el conjunto formado por metilo, cloro o flúor, especialmente con metilo, cloro o flúor, constituyen un objeto de la invención.

Opcionalmente, el átomo de nitrógeno del radical R⁴ de la reivindicación general 1 (tal como en el indazol, la quinolona, la isoquinolona y la ftalazina) también puede estar alquilado con un grupo alquilo de C₁-C₃.

Los compuestos de fórmula general I, en donde R⁴ significa un sistema anular monocíclico heterocíclico de 5 o 6 miembros que está unido a través de cualquier posición, tal como, p.ej., furano o tiofeno, constituyen otro objeto de la invención.

Los compuestos de fórmula general I, en donde R⁴ significa un anillo de fenilo sustituido o un anillo de naftilo sustituido constituyen otro objeto de la invención.

Como sustituyentes para los anillos contenidos en R⁴, son adecuados los mismos que ya se han descrito para R¹ y R².

Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵ significa trifluorometilo o pentafluoroetilo, son un objeto especial de la invención.

Los compuestos de fórmula general I, en donde el grupo fenilo está sustituido con 1-3 de los mismos o diferentes sustituyentes, seleccionados entre el conjunto formado por carbonilo, alcoxi de C₁-C₃, hidroxilo y halógeno, en particular carbonilo, metoxi, hidroxilo, flúor, cloro o bromo, y en donde R⁴ significa un dihidroisoindolonilo, isoquinolonilo, quinazolinilo, indazolilo, cumarinilo, isocumarinilo, que puede estar sustituido con 0-2 sustituyentes que se seleccionan entre el conjunto formado por carbonilo, alquilo de C₁-C₃ y halógeno, en particular metilo y flúor, y R⁵ significa CF₃ o C₂F₅, en particular CF₃, son un objeto preferido de la invención.

Las realizaciones más preferidas son aquellas en donde:

- I) al menos uno de los R¹, R², R³ se selecciona entre metoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo, o R¹ y R² juntos significan un grupo -O-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O- o -CH₂-C(CH₃)₂-O- (formando junto con el grupo fenilo, al cual se encuentran unidos, un anillo de cinco miembros)
- II) R⁴ se selecciona entre quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido en forma independiente una o dos veces con carbonilo, metilo o flúor.
- III) R⁵ es -CF₃
- IV) R⁶ se selecciona entre bencilo, 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, metoximetilo y 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 así como también con su uso para la producción de agentes farmacéuticos destinados a tratar enfermedades inflamatorias.

Salvo que se notifique otra cosa distinta, el término “alquilo” se 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 ^{terc.}-butilo.

5 Los grupos alquilo de C₁-C₅ pueden ser de cadena lineal o ramificada y representar un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc.-butilo o n-pentilo, o un grupo 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo o 3-metilbutilo. Se prefiere un grupo metilo o etilo. Ellos pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos alcoxi de C₁-C₅ y/o 1-3 grupos COOR⁶. Se prefieren los grupos hidroxilo.

10 Los grupos alcoxi de C₁-C₅ en R¹, R², R³ y R⁴ pueden ser de cadena lineal o ramificada y representar un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc.-butoxi o n-pentoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 2-metilbutoxi o 3-metilbutoxi. Se prefiere un grupo metoxi o etoxi.

Los grupos alquiltio de C₁-C₅ pueden ser de cadena lineal o ramificada y representar un grupo metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, iso-butiltio, terc.-butiltio o n-pentiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 2-metilbutiltio o 3-metilbutiltio. Se prefiere un grupo metiltio o etiltio.

15 Para un grupo alquilo de C₁-C₁₀ parcial o completamente halogenado, 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, cloropropilo,
 20 bromometilo, dibromometilo, bromoetilo, 1,1-dibromoetilo, 1,2-dibromoetilo, bromopropilo, bromobutilo y bromopentilo,
 yodométilo, diyodométilo, yodoetilo, 1,1-diyodoetilo, 1,2-diyodoetilo, yodopropilo, yodobutilo y yodopentilo.
 Unas formas preferidas de realización son: fluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, clorometilo, cloroetilo, cloropropilo, bromometilo, bromoetilo y bromopropilo.

25 Para un grupo alquilo de C₁-C₃ parcial o totalmente fluorado, 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.

30 El término “un átomo de halógeno” o “halógeno” significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefiere un átomo de flúor, cloro o bromo.

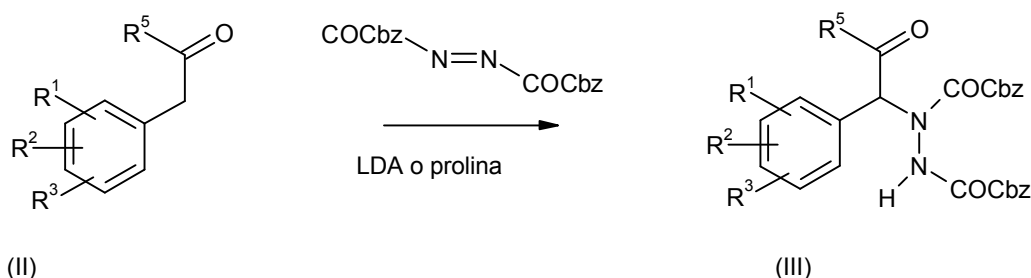
El grupo NR⁷R⁸ incluye, por ejemplo, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, N(H)(CO)CH₃, N(CH₃)(CO)CH₃, N[(CO)CH₃]₂, N(H)CO₂CH₃, N(CH₃)CO₂CH₃, o N(CO₂CH₃)₂.

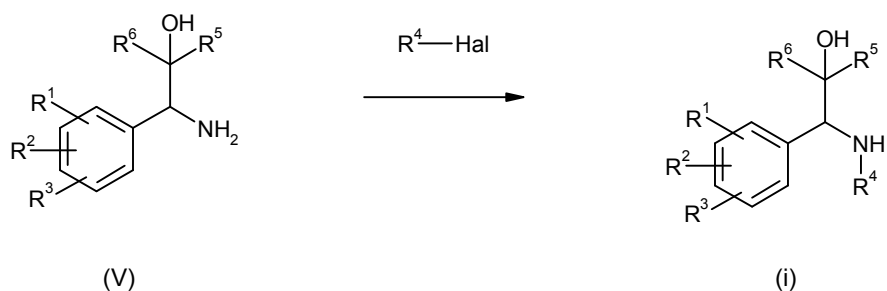
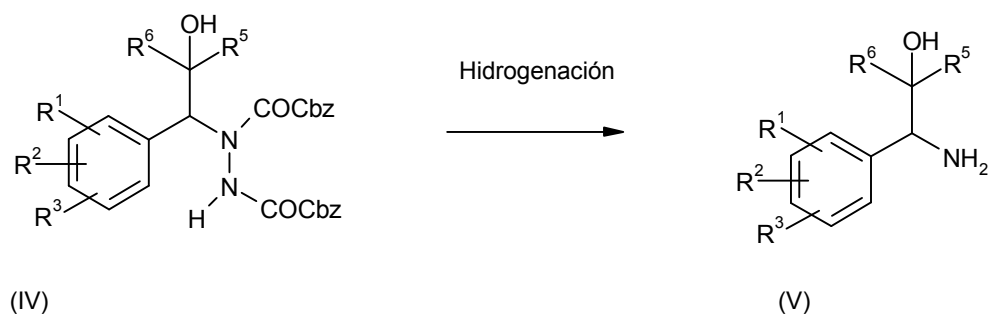
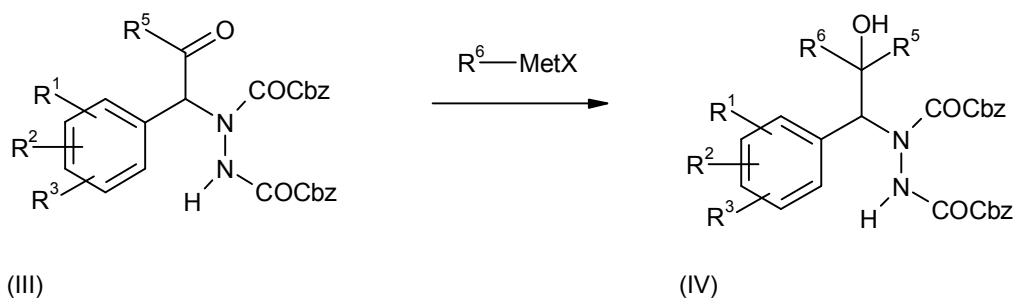
35 Debido a la presencia de centros asimétricos, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención pueden tener diversos estereoisómeros. Son objetos de esta invención todos los posibles diastereoisómeros, ya sea como racematos o en sus formas enantioméricamente puras.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes también en la forma de sales con aniones fisiológicamente compatibles, p.ej. en la forma de hidroclozuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, pivalatos, maleatos, fumaratos, tartratos, benzoatos, mesilatos, citratos o succinatos.

Los compuestos se pueden producir por medio de los distintos procesos (a-d) que se describen a continuación.

40 a)

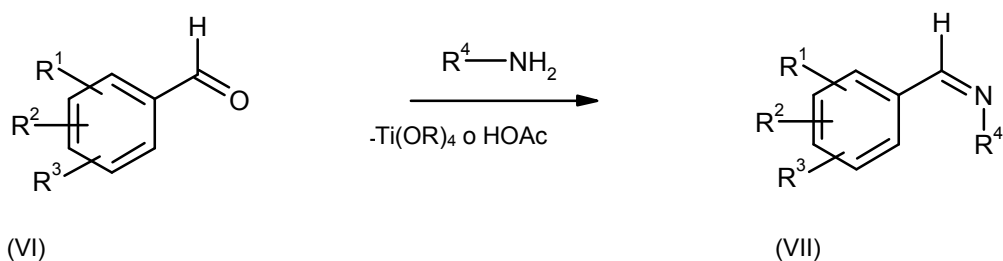


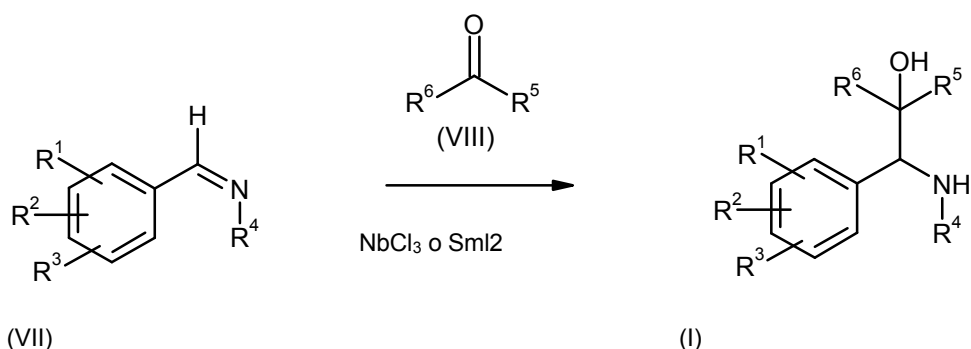


Una cetona de la fórmula general (II) se puede aminar mediante uso de LDA o de (L) o (D)-prolina como catalizadores en la posición α con unos azadicarboxilatos. La hidrazino cetona de la fórmula (III) se puede hacer reaccionar con reactivos de Grignard, reactivos de órgano-litio o reactivos de órgano-indio del tipo $R^6\text{---Met}$ para proporcionar hidrazino alcoholes del tipo (IV). Una hidrogenación catalítica reduce el hidrazino carboxilato (IV) para dar aminas del tipo (V) que pueden ser sustratos para una aminación aromática con arilhalógenos $R^4\text{Hal}$ mediante una catálisis por cobre o paladio.

En las fórmulas presentadas anteriormente, COBbz significa carboxibencilo.

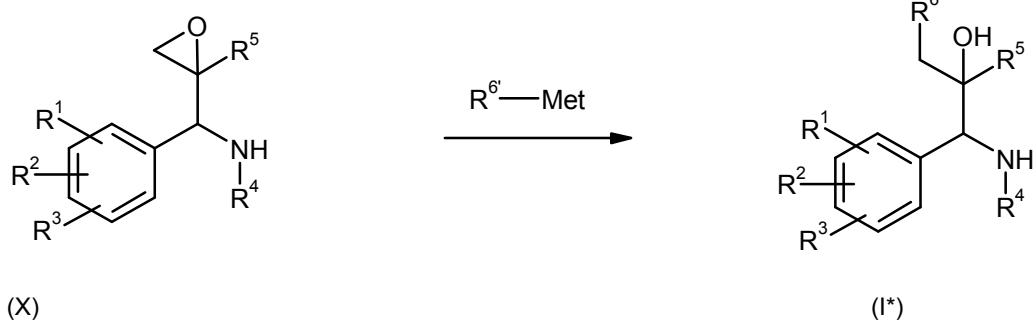
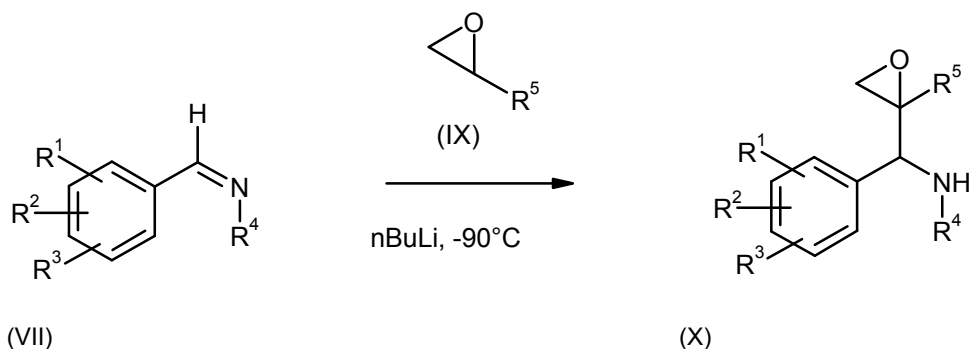
b)





5 Los benzaldehídos del tipo (VI) se pueden condensar con aminas del tipo $\text{R}^4\text{-NH}_2$ en iminas del tipo (VII) usando alcoholatos de titanio o ácidos orgánicos como reactivos. Las iminas del tipo (VII) se hacen reaccionar con cetonas del 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), tales como por ejemplo NbCl_3 o Sml_2 , en bencil-1-amin-2-oles de la fórmula (I).

c)

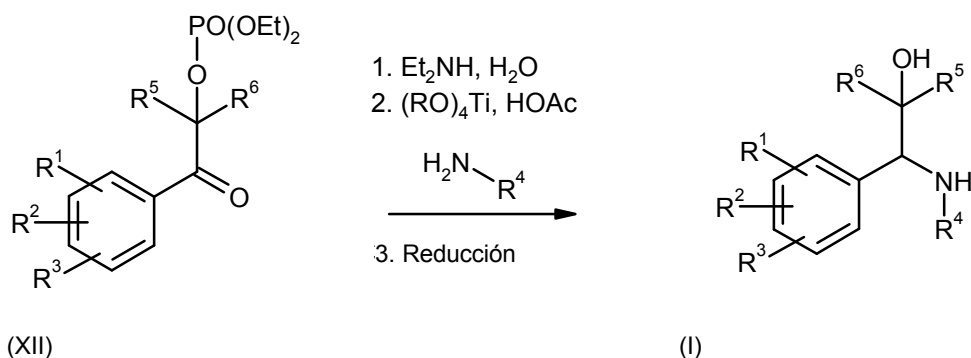
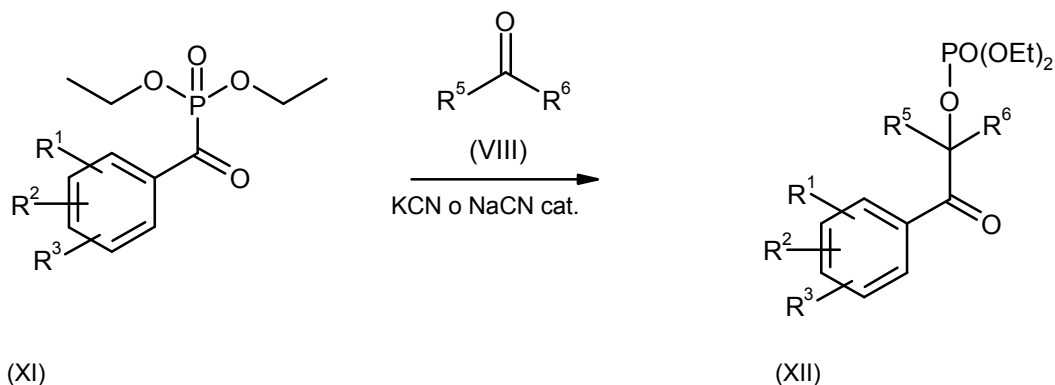


15 Las iminas del tipo (VII), descritas en b), se tratan a temperaturas bajas de -80° a -100°C con el epóxido litiado (IX) para proporcionar compuestos del tipo (X). Los epóxidos (X) se pueden abrir usando agentes nucleófilos del tipo $\text{R}^{6'}\text{-Met'}$ para proporcionar el compuesto (I*). Los posibles agentes nucleófilos son alquicupratos, vinilcupratos, tioles, alilsilanos, vinilsilanos, vinilestannanos, compuestos de Grignard, en la presencia de ácidos de Lewis tales como BF_3 o AlMe_3 , AlCl_3 , cianuros, aminas, alcoholes y tioalcoholes.

20 Este proceso que ha descrito arriba se puede realizar enantioselectivamente por uso de los epóxidos enantioméricamente puros de la fórmula (IX) para proporcionar compuestos enantioméricamente puros de fórmulas (X) y (I*).

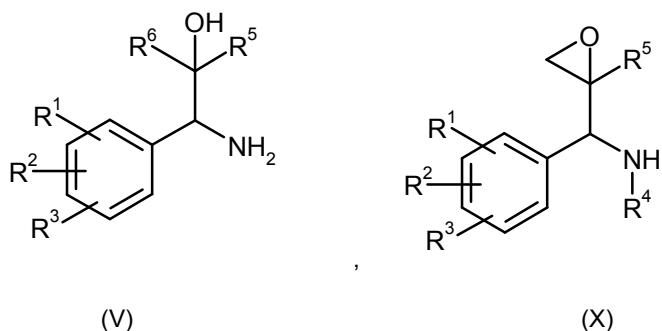
Queda claro para un especialista en la técnica que por uso de esta ruta de síntesis solamente se puede sintetizar un subgrupo del grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1. Estos compuestos necesitan un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) como el primer elemento en el grupo R^6 . Las diversas posibilidades que son factibles se definen en las reivindicaciones como $-\text{CH}_2\text{-R}^{6'}$.

d)



El α -cetofosfonato (XI) se condensa mediando catálisis con un cianuro para dar un éster de ácido α -ceto-fosfórico (XII). El éster de ácido α -ceto-fosfórico (XII) es disociado para dar la α -hidroxicetona y condensado para dar una imina en presencia de titanatos y de ácido acético. Una reducción de la imina con borohidrato de sodio o una hidrogenación catalítica permite obtener el compuesto (I).

10 Un objeto adicional de la invención lo constituyen compuestos de fórmulas generales V y X



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados que se han descrito más arriba, y su uso para la producción de compuestos de fórmula general I.

15 Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 de compuestos de fórmulas generales V y X tienen generalmente los mismos significados que se han descrito más arriba como sustituyentes en la fórmula general I. Se debe de entender que no todos los R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están presentes en cada una de las fórmulas V y X. La fórmula V, por ejemplo, no contiene ni R^5 ni tampoco R^6 . En las definiciones proporcionadas en la explicación de la fórmula I se debe de entender que sólo algunos sustituyentes seleccionados entre el conjunto realizado con R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 están presentes en los compuestos de fórmulas generales V y X.

Los compuestos de fórmula general 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, cinolinilo, ftalazinilo,

- 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indolonilo, isoindolonilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo, cumarinilo, isocumarinilo, pirazolopirimidinilo o indolilo opcionalmente sustituido que está unido a través de cualquier posición. Ellos constituyen otro objeto de la invención si estos sistemas heterocíclicos están sustituidos. Ellos constituyen otro objeto de la invención si están sustituidos con 1 hasta 3 radicales iguales o diferentes seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, hidroxilo, carbonilo o halógeno, especialmente si ellos están sustituidos con metilo, cloro o flúor.
- Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general X en donde R⁴ significa fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el conjunto formado por carbonilo, alquilo de C₁-C₃, cloro o flúor.
- Preferentemente sólo hay un grupo carbonilo en R⁴.
- Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general X en donde R⁴ significa quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el conjunto formado por carbonilo, alquilo de C₁-C₃, cloro o flúor.
- Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general X en donde R⁴ significa fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido opcionalmente en forma independiente una o dos veces con carbonilo, metilo o flúor.
- Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general X en donde R⁴ significa quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido en forma independiente una o dos veces con carbonilo, metilo o flúor.
- Otro objeto de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general X en donde R⁴ significa fenilo, naftilo, 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 2-metil-ftalazin-1-on-ilo, 2-metil-2H-ftalazin-1-on-ilo o 7-fluoro-2-metil-quinazolina.
- Otro objeto más de la invención lo constituyen compuestos de fórmula general X en donde R⁴ significa 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 2-metil-ftalazin-1-on-ilo, 2-metil-2H-ftalazin-1-on-ilo o 7-fluoro-2-metil-quinazolina.
- Un conjunto de compuestos de fórmula general I es aquel en donde R⁴ es un heterociclo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, tal como piridina, pirimidina, indolizina, indol o isoindol, pirazol, imidazol, triazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina o quinazolina. Otro conjunto de compuestos de fórmula general VII o X es aquel en donde R⁴ es un heterociclo que contiene oxígeno, tal como cumarona (benzofurano) o cromano. Un conjunto adicional de compuestos de fórmula general VII ó X es aquel en donde R⁴ es un heterociclo, que contiene dos o más heteroátomos diferentes, tal como tiazol, isotiazol, oxazol o benzotiazol.
- Los compuestos de fórmula general X que para R⁴ llevan un radical cumarinilo o isocumarinilo, en particular el radical isocumarinilo, el cual puede estar sustituido opcionalmente con 0 a 3 de los radicales iguales o diferentes seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, hidroxilo, carbonilo o halógeno, en particular con metilo, cloro o flúor, constituyen otro objeto de la invención.
- R⁴ en los compuestos de fórmula general X puede estar sustituido en una o más posiciones con un radical seleccionado entre el conjunto formado por carbonilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de (C₁-C₅), alcoxi de (C₁-C₅), alquiltio de (C₁-C₅), perfluoroalquilo de (C₁-C₅), ciano, nitro, NR⁷R⁸, COOR⁹, (CO)NR⁷R⁸ o un grupo (alquilen de C₁-C₅)-O-(CO)-alquilo de (C₁-C₅), preferentemente seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, hidroxilo, halógeno o carbonilo; preferentemente con metilo, cloro o flúor. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.
- Los sustituyentes carbonilo para un grupo R⁴ en compuestos de fórmula general X se deben de definir de manera tal que el átomo de carbono del carbonilo sea un átomo de carbono del anillo, al que un átomo de oxígeno está unido por un enlace doble.
- Los compuestos de fórmula general X, en donde el radical R⁴ está sustituido con ninguno, uno o varios de los radicales iguales o diferentes seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, hidroxilo, halógeno o carbonilo, preferentemente con ninguno, uno o varios radicales iguales o diferentes seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, hidroxilo, carbonilo o halógeno, en particular con uno o más radicales iguales o diferentes seleccionados entre el conjunto formado por metilo, cloro o flúor, especialmente con metilo, cloro o flúor, constituyen un objeto de la invención.
- Opcionalmente el átomo de nitrógeno de un radical R⁴ de la fórmula general X (tal como en el indazol, la quinolona, la isoquinolona y la ftalazina) también puede estar alquilado con un grupo alquilo de C₁-C₃.

Los compuestos de fórmula general X, en donde R⁴ significa un sistema anular heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros que está unido a través de cualquier posición, tal como, p.ej., furano o tiofeno, constituyen otro objeto de la invención.

5 Los compuestos de fórmula general X, en donde R⁴ significa un anillo de fenilo sustituido o un anillo de naftilo sustituido constituyen otro objeto de la invención.

Como sustituyentes para anillos contenidos en R⁴, son adecuados los mismos que ya se han descrito para R¹ y R².

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmulas generales V y X en donde

- I) al menos uno de los R¹, R², R³ se selecciona entre metoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo,
 o R¹ y R² juntos significan un grupo -O-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O- o -CH₂-C(CH₃)₂-O- (formando junto
 10 con el grupo fenilo, al cual se encuentran unidos, un anillo de cinco miembros)
- II) R⁴ se selecciona entre quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido en forma independiente una o dos veces con carbonilo, metilo o flúor.
- III) R⁵ es -CF₃
- 15 IV) R⁶ se selecciona entre
 bencilo, 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, metoximetilo y etoximetilo,

y todas las subcombinaciones de I-IV.

20 Si los diversos compuestos de acuerdo con la invención están presentes como mezclas racémicas, ellos se pueden separar en formas puras, ópticamente activas, de acuerdo con los métodos de separación de racematos que son familiares para un especialista en la técnica. Por ejemplo, las mezclas racémicas se pueden separar por
 25 cromatografía sobre un material transportador ópticamente activo, homogéneo (CHIRALPAK AD[®]) para dar los isómeros puros. También es posible esterificar el grupo hidroxilo libre en un compuesto racémico de la fórmula general I con un ácido ópticamente activo y separar los ésteres diastereoisoméricos, que se han obtenido, por cristalización fraccionada o por cromatografía, y saponificar los ésteres separados en cada caso para dar los isómeros ópticamente puros. Como un ácido ópticamente activo se puede usar, p.ej., ácido mandélico, ácido canfosulfónico o ácido tartárico.

30 La fijación de las sustancias al receptor de glucocorticoides (GR) y a otros receptores de hormonas esteroides (receptor de mineralocorticoides (MR), receptor de progesterona (PR) y receptor de andrógenos (AR)) se examina con la ayuda de receptores producidos de forma recombinante. Se utilizan preparaciones citosólicas de células Sf9, que han sido infectadas con baculovirus recombinantes que codifican al GR, para los estudios de fijación. En
 35 comparación con la sustancia de referencia [³H]-dexametasona, las sustancias presentan una afinidad desde alta hasta muy alta para el GR.

Como un mecanismo molecular de la acción anti-inflamatoria de los glucocorticoides, se considera la inhibición mediada por el GR de la transcripción de citocinas, moléculas de adhesión, enzimas y otros factores pro-inflamatorios. Esta inhibición es producida por una interacción del GR con otros factores de transcripción, p.ej., AP-1 y NF-kappa-B (acerca de un estudio sobre este tema, véase la cita de Cato, A. C. B. y Wade, E., *BioEssays* 18, 371-
 40 378, 1996).

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención inhiben la secreción de la citocina IL-8 en el linaje de células monocíticas humanas THP-1, que es desencadenada por lipopolisacáridos (LPS). La concentración de las citocinas se determinó en el material sobrenadante utilizando estuches de elementos para ELISA disponibles comercialmente.

45 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 croton en ratas y ratones (*J. Exp. Med.* (1995), 182, 99-108). Para tal fin, se aplicó aceite de croton en una solución etanólica por vía tópica sobre las orejas de los animales. Las sustancias de prueba se aplicaron también por vía tópica o sistémica al mismo tiempo o dos horas antes que el
 50 aceite de croton. Después de 16-24 horas, se midió el peso de las orejas como un indicativo de un edema inflamatorio, la actividad de peroxidasa como un indicativo para las invasiones de granulocitos y la actividad de

elastasa como un indicativo de la invasión de granulocitos neutrofílicos. En esta prueba, los compuestos de fórmula general I inhiben los tres parámetros de inflamación antes mencionados tanto después de una administración por vía tópica como después de una administración por vía sistémica.

Una de las acciones indeseables más frecuentes de una terapia con glucocorticoides es la denominada "diabetes causada por esteroides" [véase, Hatz, H. J., *Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien* [Glucocorticoides: Bases Inmunológicas, Farmacología y pautas 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 a este respecto y por los aminoácidos libres, que se producen 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 materiales homogeneizados de hígados por fotometría y representa una buena medición de las acciones metabólicas indeseables de los glucocorticoides. Para medir la inducción de TAT, los animales se sacrifican 8 horas después de que se hayan administrado las sustancias de prueba, se extirpan los hígados y se mide la actividad de TAT en el material homogeneizado. En esta prueba, a unas dosis en donde ellos presentan una acción anti-inflamatoria, los compuestos de la fórmula general I inducen poco o nada de tirosinamino transferasa.

Debido a su acción anti-inflamatoria y, además, anti-alérgica, 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 que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier origen, principalmente asma bronquial
- Bronquitis de diferentes orígenes
- Todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, principalmente alveolitis alérgica
- Todas las formas del edema pulmonar, principalmente el edema pulmonar tóxico
- Sarcoidosis y granulomatosis, en especial la enfermedad de Boeck

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

- Todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente 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
- Colagenosis de cualquier origen, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, el síndrome de Still, el síndrome de Feltz

(iii) Alergias que están acompañadas por procesos inflamatorios y/o proliferativos:

- Todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo el edema de Quincke, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a agentes farmacéuticos, derivados de la sangre, medios de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto

(iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis)

- Panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso

(v) Enfermedades dermatológicas que están acompañadas por 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.
- Dermatitis ampollosas
- Enfermedades del grupo liquenoide
- Pruritis (por ejemplo, de origen alérgico)
- Eccema seborreico
- Rosácea
- Pénfigo vulgar
- Eritema exudativo multiforme
- Balanitis
- Vulvitis
- Pérdida de cabello, tal como alopecia areata
- Linfomas cutáneos de células T

- (vi) Enfermedades renales que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - Síndrome nefrótico
 - Todas las nefritis
- 5 (vii) Enfermedades hepáticas que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - Descomposición aguda de células hepáticas
 - Hepatitis aguda de diferentes orígenes, p.ej., vírico, tóxico o inducido por agentes farmacéuticos
 - Hepatitis crónica agresiva y/o hepatitis intermitente crónica
- 10 (viii) Enfermedades gastrointestinales que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - Enteritis regional (enfermedad de Crohn)
 - Colitis ulcerosa
 - Gastritis
 - 15 - Esofagitis por reflujo
 - Colitis ulcerosa de otros orígenes, por ejemplo, esprue nativo
- (ix) Enfermedades proctológicas que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - 20 - Eccema anal
 - Fisuras
 - Hemorroides
 - Proctitis idiopáticas
- (x) Enfermedades oftalmológicas que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - 25 - Queratitis alérgica, uveítis, iritis
 - Conjuntivitis
 - Blefaritis
 - Neuritis óptica
 - Corioiditis
 - 30 - Oftalmia simpática
- (xi) Enfermedades de la zona de los oídos, la nariz y la garganta, que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - 35 - Rinitis alérgica, fiebre del heno
 - Otitis externa, por ejemplo, causada por una dermatitis por contacto, una infección, etc.
 - Otitis media
- (xii) Enfermedades neurológicas que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - 40 - Edema cerebral, principalmente un edema cerebral inducido por tumores
 - Esclerosis múltiple
 - Encefalomiелitis aguda
 - Meningitis
 - Diversas formas de convulsiones, por ejemplo espasmos infantiles de asentimiento
- 45 (xiii) Enfermedades sanguíneas que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - Anemia hemolítica adquirida
 - Trombocitopenia idiopática
- (xiv) Enfermedades tumorales que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - 50 - Leucemia linfática aguda
 - Linfoma maligno
 - Linfogranulomatosis
 - Linfoma sarcoma
 - 55 - Metástasis extensivas, principalmente en los tipos de cáncer de mama, bronquial y de próstata
- (xv) Enfermedades endocrinas que están acompañadas por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
 - Orbitopatía endocrina
 - Crisis tirotóxica
 - Tiroiditis de De Quervain
 - 60 - Tiroiditis de Hashimoto
 - Enfermedad de Basedow
- (xvi) Trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto frente al anfitrión
- 65 (xvii) Condiciones de choque severo, por ejemplo, choque anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

(xviii) Terapia de sustitución en:

- Insuficiencia suprarrenal primaria innata, por ejemplo el síndrome adrenogenital congénito
- Insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, p.ej. la 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 que están acompañados por procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- p.ej. en combinación con un antagonista de 5-HT₃ en vómitos inducidos por un agente citostático.

(xx) Dolores de origen inflamatorio, p.ej., 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 adicionales que no se mencionan con anterioridad, 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 (i) a (xx) mencionadas anteriormente, se describen con mayor detalle en Hatz, H. J., *Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Para las acciones terapéuticas en las condiciones patológicas mencionadas precedentemente, las dosis adecuadas varían y dependen, por ejemplo, de la concentración activa del compuesto de la fórmula general I, del anfitrión, del tipo de administración y del tipo y la gravedad de las condiciones a tratar, así como del uso como agente profiláctico o terapéutico.

Además, la invención proporciona:

- (i) El uso de uno de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, o de una mezcla de los mismos, para la producción de un medicamento destinado a tratar una ENFERMEDAD;
- (ii) Un proceso para el tratamiento de una ENFERMEDAD, donde dicho proceso comprende una administración de una cierta cantidad del compuesto de acuerdo con la invención, en donde dicha cantidad suprime la enfermedad y en donde la cantidad del 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 adyuvante y/o vehículo farmacéutico.

En general, se pueden esperar resultados satisfactorios en animales cuando las dosis diarias comprenden un intervalo 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 seres humanos, la dosis diaria recomendada se encuentra en el intervalo 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 ej., esta dosis puede administrarse convenientemente en varias tomas diarias. Para el tratamiento de un choque agudo (p.ej., un choque anafiláctico), se pueden administrar dosis individuales que son significativamente superiores a las dosis mencionadas precedentemente.

La formulación de las preparaciones farmacéuticas basadas en los nuevos compuestos se efectúa de una manera que es conocida en la técnica, siendo tratado el ingrediente activo junto con los vehículos que se utilizan corrientemente en productos galénicos, tales como materiales de carga y relleno, sustancias que influyen sobre la descomposición, agentes aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes, diluyentes, correctores del sabor, agentes colorantes, etc., y convertido 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 por vía oral, son especialmente adecuadas las/los tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas rómbicas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

Para la administración por vía parenteral, se pueden emplear preparaciones para inyecciones y infusiones.

Para una inyección intra-articular, se pueden emplear suspensiones cristalinas preparadas de una manera correspondiente.

Para una inyección intramuscular, se pueden usar soluciones o suspensiones inyectables acuosas y oleosas y las correspondientes preparaciones de depósito (de liberación controlada).

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

- 5 Para una administración por vía pulmonar de los nuevos compuestos, estos últimos pueden emplearse en la forma de aerosoles y agentes de inhalación.

Para una aplicación por vía local en los ojos, los canales auditivos externos, los oídos medios, las cavidades nasales y los senos paranasales, los nuevos compuestos se pueden usar en forma de gotas, ungüentos y tinturas en las correspondientes preparaciones farmacéuticas.

- 10 Para una aplicación por vía tópica, son posibles formulaciones en geles, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, polvos, leche y tinturas. La dosificación de los compuestos de la fórmula general I debería ser de 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.

- 15 Además, los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención forman parte de la invención como ingredientes activos terapéuticos junto con adyuvantes y vehículos compatibles y aceptables para uso farmacéutico.

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

- 20 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.

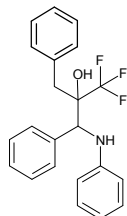
- 25 Por lo tanto, la invención también se relaciona con terapias en combinación o composiciones combinadas, en donde un compuesto de la fórmula general (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula general (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, es administrado ya sea simultáneamente (opcionalmente en la misma composición) o en sucesión 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 se ha de combinar puede seleccionarse entre la siguiente lista:

- Un agente inhibidor de PDE4, incluyendo un agente inhibidor de la isoforma PDE4D;
- Un agente agonista selectivo del adrenoceptor β .sub 2 tal como, por ejemplo, metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orcipresnalina, bitolterol mesilato, pirbuterol o indacaterol;
- Un agente antagonista de un receptor muscarínico (por ejemplo, un agente antagonista M1, M2 o M3, tal como, por ejemplo, un agente antagonista selectivo de M3) tal como, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- Un agente modulador de la función del receptor de quimiocinas (tal como, p.ej., un agente antagonista del receptor CCR1); o
- Un agente inhibidor de la función de la cinasa p38.

- 45 Para otro objeto de esta invención, dicha combinación con un compuesto de fórmula general (I) o con una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, se usa para el tratamiento de la COPD, del asma o de la rinitis alérgica y se puede administrar por inhalación o por vía oral en combinación con xantina (tal como, por ejemplo, aminofilina o tieofilina), que también se puede administrar por inhalación o por vía oral.

Parte experimental:

Los diversos aspectos de la invención que se describe en esta solicitud se ilustran por medio de los siguientes ejemplos que no pretende que limiten a la invención en modo alguno.

Ejemplo 1

5 α -Bencil- β -[(fenil)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

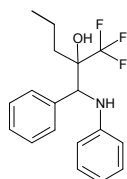
N-{Fenil[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}anilina

0,63 ml (7,4 mmol) de 1,1,1-trifluoroepoxipropano en 35 ml de THF se enfrían a -104°C y se añaden 5,1 ml de una solución 1,6 M de *n*-butil litio en hexano durante 3 horas mientras que la temperatura no excede de -99°C. 10 Minutos después de haberse completado la adición, se añaden 2,0 g (11 mmol) de *N*-benciliden-anilina en 10 ml de THF durante 0,5 horas mientras que la temperatura no excede de -99°C. Después de 10 minutos a -100°C se añaden 7,4 ml de dietil éter y la mezcla de reacción se calienta a 20°C durante una hora. La reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con dietil éter, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y luego se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 30 a 40 %) proporciona 1,8 g del epóxido deseado.

¹H-RMN (CDCl₃); 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 les añaden 0,9 mg (3,1 mmol) de *N*-{fenil[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}anilina en 3 ml de benceno. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 25°C y luego se vierte en una solución saturada de carbonato ácido de sodio y hielo. La mezcla se agita vigorosamente, las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 25 %) proporciona 250 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

25 ¹H-RMN (CD₃OD); 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).

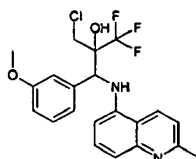
Ejemplo 2 (que no es de acuerdo con la invención)

30 α -Propil- β -[(fenil)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

A 175 mg (0,92 mmol) de yoduro de cobre(I) en 4 ml de THF a -30°C se les añaden 4 ml de una solución 3 M de bromuro de etil magnesio en dietil éter. Después de 30 minutos a -30°C se añaden 0,9 g (3,1 mmol) de *N*-{fenil[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}anilina en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a -30°C y luego se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 5 % a 30 %) proporciona 335 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

35 ¹H-RMN (CD₃OD); δ = 0,86 (t, 3H), 1,44-1,53 (m, 3H), 1,70 (ddd, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 6,58 (d, 2H), 6,68 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,26-7,57 (m, 5H).

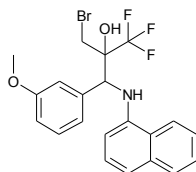
Ejemplo 3



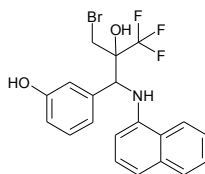
α-Clorometil-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol
{[3-Metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

- 5 A 1,17 g (7,4 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 1 g (7,4 mmol) de 3-metoxibenzaldehído en 39 ml de tolueno se les añade 1 ml de ácido acético. La mezcla se calienta durante 3 horas bajo reflujo mientras se captura el agua en un aparato de Dean Stark. El disolvente se evapora y el residuo se separa azeotrópicamente dos veces con porciones pequeñas de tolueno. Se obtienen 2,1 g de [(3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina como producto. 0,31 ml (3,6 mmol) de 1,1,1-trifluoroepoxipropano en 17 ml de THF se enfrían a -104°C y se añaden 1,59 ml de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano durante 3 horas mientras que la temperatura no excede de -99°C.
- 10 10 Minutos después de haberse completado la adición se añaden 1,5 g (5,4 mmol) de [(3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en 5 ml de THF durante 0,5 horas mientras que la temperatura no excede de -99°C. Después de 0,5 horas a -100°C se añaden 4 ml de dietil éter y la mezcla de reacción se calienta a 20°C durante una hora. La reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con dietil éter, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y luego se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 30 a 40 %) proporciona 800 mg del epóxido deseado.
- 15 ¹H-RMN (CDCl₃); 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).
- 20 A 128 mg (0,96 mmol) de cloruro de aluminio en 4 ml de benceno a 5°C se les añaden 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 agita durante 3 a 25°C y luego se vierte en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agita vigorosamente, las fases se separan, la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 % a 35 %) proporciona 140 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.
- 25 ¹H-RMN (CD₃OD); 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

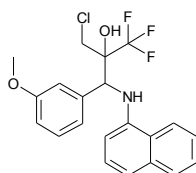


- 30 α-Bromometil-3-metoxi-β-[(naft-1-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol
{[3-Metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-1-amina
- De manera análoga al Ejemplo 3, se produce la imina correspondiente comenzando a partir de 5,0 g (34,9 mmol) de 1-aminonaftaleno y de 4,24 ml (34,9 mmol) de 3-metoxibenzaldehído en tolueno. A 2,11 g (8,1 mmol) de [(3-metoxifenil)metilen]naftalen-1-amina en THF se añaden 0,63 ml (7,4 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 3. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 5 %) proporcionan 1,29 g de {[3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-5-amina como un aceite amarillo.
- 35 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).
- 40 A 30 mg (0,16 mmol) de yoduro de cobre(I) en 2 ml de THF a -30°C se les añaden 0,71 ml de una solución 3 M de bromuro de etil magnesio en dietil éter. Después de 30 minutos a -30°C se añaden 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 agita durante 2 horas a 0°C, durante 14 horas a 25°C y luego se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 5 %) proporciona 50 mg del compuesto del título y 4 mg de α-clorometil-3-metoxi-β-[(naft-1-il)amino]-β-(trifluorometil)bencenoetanol (Ejemplo 6).
- 45 ¹H-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 5α-Bromometil-3-hidroxi-β-[(naft-1-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

- 5 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 les añaden 0,44 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas en un intervalo de temperaturas comprendido entre 0°C y 25°C. La mezcla de reacción se mezcla a 0°C con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la dilución con acetato de etilo la tanga se deja alcanzar la temperatura ambiente, se agita durante 10 minutos y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de NaCl y se secan sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 33 %). Se aíslan 6,5 mg del compuesto deseado.

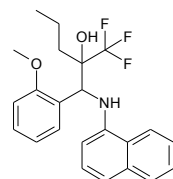
¹H-RMN (CDCl₃); δ = 3,56 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 4,98 (br, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,14-7,30 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,96 (d, 1H).

Ejemplo 6

- 15 α-Clorometil-3-metoxi-β-[(naft-1-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

Se aísla como un producto secundario en el Ejemplo 4.

¹H-RMN (CDCl₃); 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 (que no es de acuerdo con la invención)

- 20 1-(2-Metoxifenil)-1-[(naft-1-il)amino]-2-(trifluorometil)pentan-2-ol

{[2-Metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-1-amina

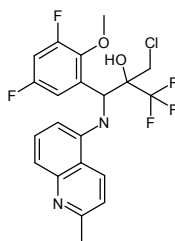
- De manera análoga al Ejemplo 3, se produce la imina correspondiente comenzando a partir de 1-aminonaftaleno y de 2-metoxibenzaldehído en tolueno. A 2,11 g (8,1 mmol) de [(2-metoxifenil)metilen]naftalen-1-amina en THF se les añaden 0,63 ml (7,4 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 3. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 % a 20 %) proporcionan 438 mg de {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-5-amina como un 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 les añaden 0,71 ml de una solución 3 M de bromuro de etil magnesio en dietil éter. Después de 30 minutos a -30°C se añaden 200 mg (0,54 mmol) de {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}naftalen-5-amina en 0,5 ml de THF. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas mientras que se calienta a -10°C y luego se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 % a 50 %) proporciona 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-Chlorometil-3,5-difluoro-2-metoxi-β-(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol
 {[3,5-Difluoro-2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

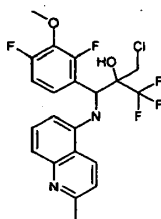
A 2,0 g (12,6 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 2,2 g (12,6 mmol) de 3,5-difluoro-2-metoxibenzaldehído en 38 ml de tolueno se les añaden 0,1 ml de ácido acético y 5 g de un tamiz molecular. La mezcla se calienta durante 5 horas bajo reflujo y se filtra a través de una almohadilla de celite después de enfriar. El disolvente se evapora y el residuo se separa azeotrópicamente dos veces con porciones pequeñas de tolueno. Se obtienen 3,43 g de [(3,5-difluoro-2-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina como un sólido amarillo. 1,93 ml (22,3 mmol) de 1,1,1-trifluoroepoxipropeno en 40 ml de THF y 10 ml de hexano se enfrían a -100°C y se añaden 14 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano durante 2 horas mientras que la temperatura no excede de -96°C. 10 Minutos después de haberse completado la adición se añaden 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 que la temperatura no excede de -95°C. Después de una hora a -100°C la mezcla de reacción se calienta a 0°C durante dos horas. La reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con dietil éter, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y luego se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 5 % a 20 %) proporciona 1,68 g del epóxido deseado.

¹H-RMN (CDCl₃); 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 les añaden 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 agita durante 3 horas a 25°C y luego se vierte en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agita vigorosamente, las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 20 % a 50 %) proporciona 53 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

¹H-RMN (CDCl₃); 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-Chlorometil-2,4-difluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol
 {[2,4-Difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]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-metoxibenzaldehído en 38 ml de tolueno se les añaden 36 µl de ácido acético y 5 g de un tamiz molecular. La mezcla se calienta durante 4 horas bajo reflujo y se filtra a través de una almohadilla de celite después de enfriar. El disolvente se evapora y el residuo se separa azeotrópicamente dos veces con porciones pequeñas de tolueno. Se obtienen 3,74 g de [(2,4-difluoro-3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina como un sólido de color amarillo. 2,06 ml de 1,1,1-trifluoroepoxipropeno en 35 ml de THF y 10 ml de hexano se enfrían a -100°C y se añaden 15 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano durante 2 horas mientras que la temperatura no excede de -95°C. 10 Minutos después de haberse completado la adición se añaden 3,74 g (12 mmol) de [1-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en 45 ml de THF durante una hora mientras que la temperatura no excede de -95°C. Después de una hora a -100°C se añaden 11 ml de dietil éter y la mezcla de reacción se calienta a -10°C durante una hora. La reacción se extingue mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con dietil éter, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y luego se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetato de etilo en

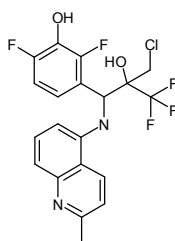
hexano 10 a 50 %) proporciona 3,66 g de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-quinolin-5-amina como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃); 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 les añaden 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 agita durante 16 horas a 25°C y luego se vierte en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agita vigorosamente, las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 %) proporciona 184 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

¹H-RMN (CDCl₃); 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

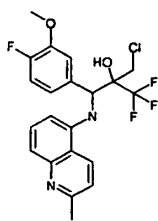


α-Clorometil-2,4-difluoro-3-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

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 de diclorometano a 0°C se les añaden 2,1 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas en un intervalo de temperaturas comprendidas entre 0°C y 25°C. La mezcla de reacción se mezcla a 0°C con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la dilución con acetato de etilo, la tanda se deja alcanzar la la temperatura ambiente, se agita durante 10 minutos y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de NaCl y se secan sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora parcialmente y el residuo restante se hace pasar a través de una almohadilla corta de gel de sílice (acetato de etilo 100 %). Se aíslan 43 mg del compuesto deseado.

¹H-RMN (CD₃OD); 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 produce la imina correspondiente comenzando a partir de 2,0 g (12,6 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y de 1,95 g (13,6 mmol) de 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído en tolueno. A 3,49 g de {[4-fluoro-3-metoxifenil]metil}-2-metilquinolin-5-amina en THF se les añaden 2,04 ml del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 10 % a 20 %) proporcionan 3,59g de {[4-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}quinolin-5-ilamina como un sólido amarillo.

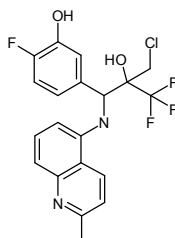
¹H-RMN (CDCl₃); δ = 2,63 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,16 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,14 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

A 98 mg (0,74 mmol) de cloruro de aluminio en 3 ml de benceno a 5°C se les añaden 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 agita durante 16 horas a 25°C y luego se vierte en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agita vigorosamente, las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La

cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 %) proporciona 125 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^1H -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).

5 Ejemplo 12

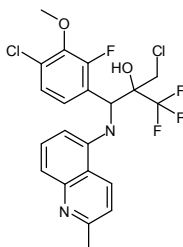


α -Clorometil-4-fluoro-3-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)-bencenoetanol

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 de diclorometano a -20°C se les añaden 1,9 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas en un intervalo de temperaturas comprendidas entre -20°C y 25°C . La mezcla de reacción se mezcla a 0°C con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la dilución con acetato de etilo la tanda se deja alcanzar la la temperatura ambiente, se agita durante 15 minutos y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de NaCl y se secan sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %). Se aíslan 19 mg del compuesto deseado.

^1H -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



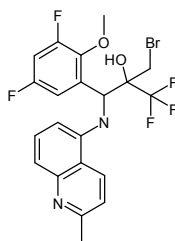
α -Clorometil-4-cloro-2-fluoro-3-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)-bencenoetanol {[4-Cloro-2-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

De manera análoga al Ejemplo 9, se produce la imina correspondiente comenzando a partir de 0,84 g (5,3 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y de 1,0 g (5,0 mmol) de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído en tolueno. 1,35 g de {[4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil]metil}-2-metilquinolin-5-amina en THF se añaden a 0,71 ml del 1,1,1-trifluoroepoxi-propano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 % a 50 %) proporcionan 1,11 g de {[4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}quinolin-5-ilamina como un sólido amarillo.

^1H -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).

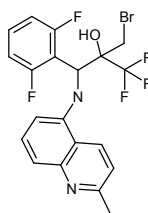
A 90 mg (0,68 mmol) de cloruro de aluminio en 2,8 ml de benceno a 5°C se les añaden 250 mg (0,57 mmol) de {[4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-(2-metilquinolin-5-il)amina en 2 ml de benceno. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 25°C y luego se vierte en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agita vigorosamente, las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 %) proporciona 115 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

^1H -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 14α-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 les añaden 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 agita durante 3 horas a 25°C y luego se vierte en una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se agita vigorosamente, las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 20 % a 50 %) proporciona 44 mg del producto deseado como un único diastereoisómero.

¹H-RMN (CDCl₃); 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).

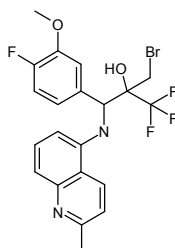
Ejemplo 15α-Bromometil-2,6-difluoro-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol{(2,6-Difluorofenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina

De manera análoga al Ejemplo 9, se produce la imina correspondiente comenzando a partir de amino-2-metilquinolina y de 2,6-difluorobenzaldehído en tolueno. A 3,08 g (10,9 mmol) de [(2,6-difluorofenil)metil]-2-metilquinolin-5-amina en THF se les añaden 1,88 ml (21,8 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 % a 50 %) proporcionan 3,1 g de [(2,6-difluorofenil)[2-(trifluoro-metil)oxiranil]metil]quinolin-5-amina como un sólido marrón.

¹H-RMN (CDCl₃); 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, 250 mg (0,63 mmol) de [(2,4-difluorofenil)[2-(trifluorometil) oxiranil]metil]-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 203 mg (0,76 mmol) de bromuro de aluminio en benceno. El tratamiento típico después de 3 horas y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 a 50 %) proporcionan 141 mg del compuesto del título como un solo diastereoisómero.

¹H-RMN (CDCl₃); 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).

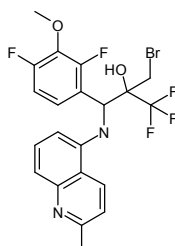
Ejemplo 16α-Bromometil-4-fluoro-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 13, 250 mg (0,62 mmol) de {[4-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 197 mg (0,74 mmol) de bromuro de aluminio en benceno. El

tratamiento típico después de 3 horas y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 a 50 %) proporciona 112 mg del compuesto del título como un solo diastereoisómero.

$^1\text{H-RMN}$ (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).

5 Ejemplo 17

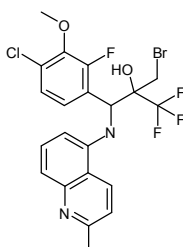


α -Bromometil-2,4-difluoro-3-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)-bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 14, 261 mg (0,63 mmol) de {[2,4-difluorofenil][2-(trifluorometil)-oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 197 mg (0,76 mmol) de bromuro de aluminio en benceno. El tratamiento típico después de 3 horas y la cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 5 a 20 %) proporciona 121 mg del compuesto del título como un solo diastereoisómero.

$^1\text{H-RMN}$ (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

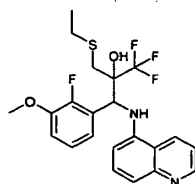


α -Bromometil-4-cloro-2-fluoro-3-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)-bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 14, 250 mg (0,57 mmol) de {[4-cloro-2-fluorofenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 181 mg (0,68 mmol) de bromuro de aluminio en benceno. El tratamiento típico después de 3 horas y la cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 10 a 50 %) proporciona 129 mg del compuesto del título como un solo diastereoisómero.

$^1\text{H-RMN}$ (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 produce la imina correspondiente comenzando a partir de 2,0 g (12,6 mmol) de 5-aminoquinolina y de 1,95 g (13,6 mmol) de 2-fluoro-2-metoxi-benzaldehído en tolueno, lo cual se hizo reaccionar con el 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C .

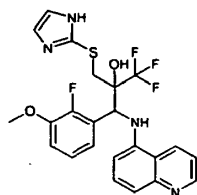
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6); δ = 2,92 (m, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,64 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,59 (d, 1H, NH), 7,07-7,23 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,76 (dm, 1H), 8,83 (dd, 1H).

Se disuelve [(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(2-trifluorometil-oxiranil)etil]quinolin-5-il-amina (97 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añade carbonato de cesio (161 mg, 0,5 mmol) seguido por etanotiol (75 μl , 1 mmol). La mezcla se agita vigorosamente a la temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se reparte entre dietil éter y

agua. La fase orgánica se lava tres veces con agua y luego con salmuera y se evapora. El residuo se disuelve en cloruro de metileno, se filtra a través de un tapón de lana de vidrio para eliminar el NaCl residual y se evapora nuevamente. El producto crudo se disuelve en cloruro de metileno y se somete a cromatografía de resolución rápida (flash) en una columna de sílice usando un gradiente de heptano-acetato de etilo (10→90 % de acetato de etilo) para dar el producto del título (60 mg, 53 %) como un sólido amorfo.

^1H -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

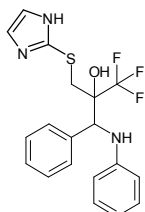


2-Fluoro-α-[(imidazol-2-yl)sulfanil]metil]-3-metoxi-β-[(quinolin-5-yl)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

Se disuelve {[2-(2-fluoro-3-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metil]quinolin-5-amina (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añade carbonato de cesio (136 mg, 0,4 mmol) seguido por 1H-imidazol-2-tiol (98 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agita durante 90 min y luego se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua, seguida por salmuera y luego se evapora. La cromatografía de resolución rápida (flash) usando SiO_2 y un gradiente de heptano-acetato de etilo (10→90 % de acetato de etilo) proporciona el producto del título algo impuro (113 mg). Parte del material (75 mg) se somete a una HPLC preparativa (columna RP C-18, gradiente de CH_3CN /agua, ácido trifluoroacético 0,1 %) que seguida por una liofilización proporciona la sal de ácido di-trifluoroacético de compuesto del título puro amorfo como un único diastereoisómero (77 mg, 55%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , D_2O añadido); 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 añadido); δ = -73,2, -74,1, -138,5.

Ejemplo 21

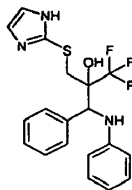


α-[(Imidazol-2-yl)sulfanil]metil]-β-(fenilamino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

La N-{fenil[2-(trifluorometil)oxiranil]metil]anilina (73 mg, 0,25 mmol) se disuelve en DMF (0,5 ml). Se añaden carbonato de cesio (135 mg, 0,4 mmol) y 1H-imidazol-2-tiol (100 mg, 0,5 mmol), la mezcla se agita durante 90 min a la temperatura ambiente y luego se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua, seguida por salmuera y luego se evapora para dar el compuesto del título puro como un polvo blanco amorfo (mezcla de diastereoisómeros, relación 1:3,3).

^1H -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).

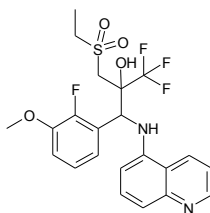
^{19}F -RMN (DMSO- d_6 , D_2O añadido); δ = -72,2, -72,5.

Ejemplo 22α-[(imidazol-2-il)sulfonil]metil-β-[(fenil)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

El α-[(imidazol-2-il)sulfonil]metil-β-(fenilamino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol (mezcla de diastereoisómeros 1:3,3) 50 mg, 0,13 mmol) se disuelve en acetato de etilo (10 ml). Se añade carbonato ácido de sodio acuoso saturado (2,4 ml) seguido por ácido m-cloroperbenzoico (74 %, 70 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 h y luego se añade sulfuro de dimetilo (100 µl). La agitación se continúa durante un par de minutos y luego las fases se separan. La fase orgánica se lava dos veces con agua, una vez con salmuera y luego se evapora. La cromatografía de resolución rápida (flash) (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) proporciona el compuesto del título puro como un sólido amarillo pálido (45 mg, 83 %, relación de diastereoisómeros 1:3,3)

¹H-RMN (DMSO-d₆); 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).

¹⁹F-RMN (DMSO-d₆); δ = -71,5, -71,7.

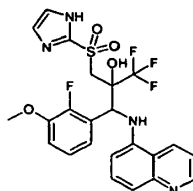
Ejemplo 23α-[(Etilsulfonil)metil]-2-fluoro-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

Se disuelve el α-[(etilsulfonil)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 añade carbonato ácido de sodio acuoso saturado (2,5 ml) seguido por ácido m-cloroperbenzoico (74 %, 51 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2,5 h y se les añaden sulfuro de dimetilo (100 µl). La agitación se continúa por 20 minutos y las fases luego se separan. La fase orgánica se lava tres veces con agua, una vez con salmuera y luego se evapora. La cromatografía de resolución rápida (flash) (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) y la relación de liofilización a partir de dioxano proporciona el compuesto del título como un único diastereoisómero (15 mg, 39 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆); 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).

¹H-RMN (DMSO-d₆, D₂O añadido); 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).

¹⁹F-RMN (DMSO-d₆, D₂O añadido); δ = -73,7, -138,0.

Ejemplo 242-Fluoro-α-[(imidazol-2-il)sulfonil]metil-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

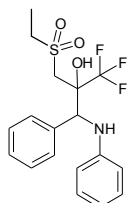
La sal del ácido di-trifluoroacético de 2-fluoro-α-[(imidazol-2-il)sulfonil]metil-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol (52 mg, 0,07 mmol) se disuelve en acetato de etilo (10 ml). Se añade carbonato ácido de sodio acuoso saturado (2,5 ml) y la mezcla se enfría a 0°C. Se añade ácido m-cloroperbenzoico (74 %, 35 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 h y luego se añade sulfuro de dimetilo (100 µl). Se retira el baño de hielo y la agitación se continúa durante otros 10 minutos. Se añade acetato de etilo y las fases se separan. La fase

orgánica se lava tres veces con agua, una vez con salmuera y luego se evapora. La cromatografía de resolución rápida (flash) (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) y la relación de liofilización a partir de dioxano proporciona el compuesto del título como un único diastereoisómero (24 mg, 63 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆); 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).

¹⁹F-RMN (DMSO-d₆); δ = -74,6, -137,9.

Ejemplo 25



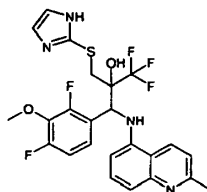
α-[(Etilsulfonil)metil]-β-(fenilamino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

El α-[(Etilsulfonil)metil]-β-(fenilamino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol (46 mg, 0,13 mmol, mezcla de diastereoisómeros, relación 1:5) se disuelve en acetato de etilo (10 ml). Se añade carbonato ácido de sodio acuoso saturado (2,5 ml) seguido por ácido m-cloroperbenzoico (74 %, 70 mg, 0,3 mmol). Después de agitar durante 70 min a la temperatura ambiente, se añade una cantidad adicional de ácido m-cloroperbenzoico (10 mg) y la mezcla se agita durante otros 10 min adicionales. Se añade sulfuro de dimetilo (100 µl) y la agitación se continúa durante 5 min. Las fases se separan y la fase orgánica se lava tres veces con agua, una vez con salmuera y luego se evapora. La cromatografía de resolución rápida (flash) (SiO₂, gradiente heptano-acetato de etilo) proporciona el compuesto del título como un mezcla de diastereoisómeros (19 mg, 38%, relación de diastereoisómeros 1:5).

¹H-RMN (DMSO-d₆); 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).

¹⁹F-RMN (DMSO-d₆); δ = -70,9, -71,7.

Ejemplo 26

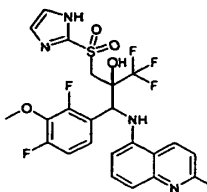


2,4-Difluoro-α-[(imidazol-2-il)sulfanil]metil-3-metoxi-β-[(quinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

200 mg (0,47 mmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-quinolin-5-amina (Ejemplo 9) se disuelven en 2,0 ml de DMF. Se añaden 307 mg (0,94 mmol) de carbonato de cesio seguidos por 189 mg (1,89 mmol) de 2-mercaptoimidazol. La mezcla se agita vigorosamente a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera y se evapora. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 % a 50 %) proporciona 132 mg del compuesto del título como un único diastereoisómero.

¹H-RMN (CDCl₃); 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).

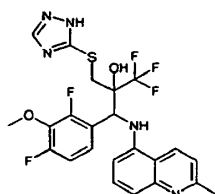
Ejemplo 27



2,4-Difluoro- α -{[(imidazol-2-il)sulfonil]metil}-3-metoxi- β -[(quinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

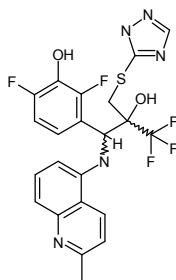
30 mg (0,06 mmol) de 2,4-difluoro- α -{[(imidazol-2-il)sulfonil]metil}-3-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol se disuelven en 6 ml de acetato de etilo y se añaden 1,5 ml de carbonato ácido de sodio acuoso saturado seguidos por 32 mg (0,14 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla de dos fases se agita vigorosamente durante una hora a la temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua, las fases se separan y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. Después de la evaporación el residuo se purifica 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.

$^1\text{H-RMN}$ (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 282,4-Difluoro- α -{[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}-3-metoxi- β -[(quinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

200 mg (0,47 mmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina (Ejemplo 9) se disuelven en 2,0 ml de DMF. Se añaden 307 mg (0,94 mmol) de carbonato de cesio seguidos por 190 mg (1,89 mmol) de 3-mercapto-1,2,4-triazol. La mezcla se agita vigorosamente a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera y se evapora. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 % a 50 %) proporciona 66 mg del compuesto del título como un único diastereoisómero.

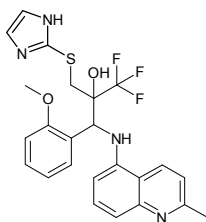
$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO } d_6$); δ = 2,57 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,31 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,45 (d, 1H).

Ejemplo 292,4-Difluoro-3-metoxi- α -{[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

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 se disuelven en 10 ml de acetato de etilo y se añaden 2,5 ml de carbonato ácido de sodio acuoso saturado seguidos por 53 mg (0,24 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla de dos fases se agita vigorosamente durante una hora a la temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua, las fases se separan y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. Después de la evaporación, el residuo se purifica 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.

$^1\text{H-RMN}$ (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).

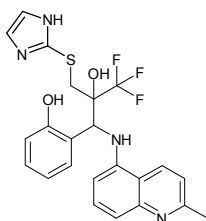
Ejemplo 30



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

- 5 A 1,74 g (11 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y 1,33 ml (11 mmol) de 2-metoxibenzaldehído en 33 ml de tolueno se les añaden 50 µl de ácido acético y 2 g de un tamiz molecular. La mezcla se calienta durante 2 horas bajo reflujo y se filtra a través de una almohadilla de celite después de enfriar. El disolvente se evapora y el residuo se separa azeotrópicamente dos veces con porciones pequeñas de tolueno. Se obtienen 3,6 g de [1-(2-metoxifenil)metiliden]-
- 10 (2-metilquinolin-5-il)amina como un aceite amarillo. 2,25 ml (26 mmol) de 1,1,1-trifluoroepoxipropano en 38 ml de THF y 11 ml de hexano se enfrían a -100°C y se añaden 15 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano durante una hora mientras que la temperatura no excede de -95°C. 10 minutos después de haberse completado la adición, se añaden 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 que la temperatura no excede de -95°C. Después de una hora a -100°C se añaden 12 ml de dietil éter y la mezcla de reacción se calienta a -10°C durante una hora. La reacción se extingue mediante la
- 15 adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con dietil éter, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y luego se evaporan. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 a 30 %) proporciona 4,27 g de {(2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metil]-2-metilquinolin-5-amina como una mezcla de diastereoisómeros.
- 20 Diastereoisómero 1: ¹H-RMN (CDCl₃); 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).
- Diastereoisómero 2: ¹H-RMN (CDCl₃); 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).
- 25 260 mg (0,67 mmol) de [2-(2-metoxifenil)-2-(2-trifluorometiloxiranil)etil]-(2-metilquinolin-5-il)amina se disuelven en 2,8 ml de DMF. Se añaden 436 mg (1,34 mmol) de carbonato de cesio seguidos por 268 mg (2,68 mmol) de 2-mercaptoimidazol. La mezcla se agita vigorosamente a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera y se evapora. La cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 a 65%) proporciona 286 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros la cual se puede separar mediante cromatografía
- 30 preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).
- Diastereoisómero 1: ¹H-RMN (CDCl₃); 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).
- Diastereoisómero 2: ¹H-RMN (CDCl₃); 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).
- 35

Ejemplo 31



α-[(Imidazol-2-il)sulfanil]metil]-3-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

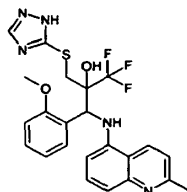
- 40 De manera análoga al Ejemplo 10, 266 mg (0,54 mmol) de β-[(Imidazol-2-il)sulfanil]metil]-3-metoxi-α-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 22 ml de diclorometano se tratan con 4,3 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C. El tratamiento típico después de 21 horas a la

temperatura ambiente y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo 100 %) proporcionan 78 mg y 16 mg de dos diastereoisómeros.

Diastereoisómero 1: ^1H -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).

Diastereoisómero 2: ^1H -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

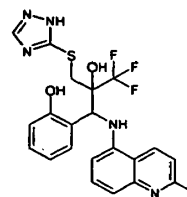


3-Metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 30, 257 mg de (0,66 mmol) {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)-oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 3-mercapto-1,2,4-triazol en la presencia de 431 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 1,5 horas y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 - 75 %) proporcionan 293 mg del compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros. El diastereoisómero mayoritario se puede purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

^1H -RMN ($\text{DMSO } d_6$); 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

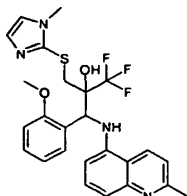


3-Hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10, 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 se hacen reaccionar con 4,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C. El tratamiento típico después de 22 horas a la temperatura ambiente y la cromatografía sobre gel de sílice (metanol en diclorometano 10 %) proporcionan 14 mg del diastereoisómero mayoritario.

^1H -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



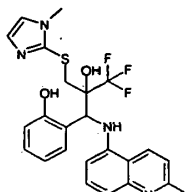
3-Metoxi-α-[(1-metilimidazol-2-il)sulfanil]metil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 30, 264 mg (0,68 mmol) de {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)-oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 310 mg (2,7 mmol) de 2-mercapto-1-metilimidazol en la presencia de 443 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 1,5 horas y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 - 65 %) proporcionan 294 mg del compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros la cual se puede purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

Diastereoisómero 1: $^1\text{H-RMN}$ (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).

Diastereoisómero 2: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_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



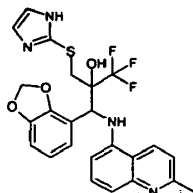
3-Hidroxi-α-(((1-metilindazol-2-il)sulfanil)metil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10, 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 se tratan con 4,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C . El tratamiento típico después de 5 horas a la temperatura ambiente proporciona cuantitativamente el compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros, la cual se puede purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

Diastereoisómero 1: $^1\text{H-RMN}$ (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).

Diastereoisómero 2: $^1\text{H-RMN}$ (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-(((1-metilindazol-2-il)sulfanil)metil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol {[1,3-Benzodioxol-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil]-2-metilquinolin-5-amina

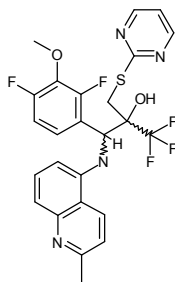
De manera análoga al Ejemplo 9, se produce la imina correspondiente comenzando a partir de 1,08 g (6,8 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y de 1,02 g (6,8 mmol) de 4-formil-1,3-benzodioxol en tolueno. 1,9 g de [(1,3-benzodioxol-4-il)metil]-2-metilquinolin-5-amina en THF se añaden a 1,14 ml (13,2 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 % a 50 %) proporcionan 2,32 g de {[1,3-benzodioxol-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil]-2-metilquinolin-5-amina como una mezcla de dos diastereoisómeros.

Diastereoisómero 1: $^1\text{H-RMN}$ (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).

Diastereoisómero 2: $^1\text{H-RMN}$ (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).

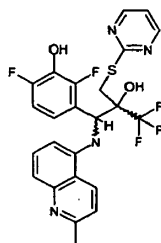
De manera análoga al Ejemplo 30, 203 mg (0,50 mmol) de {[1,3-benzodioxol-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil]-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 202 mg (2,0 mmol) de 2-mercaptoindazol en la presencia de 329 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 1,5 horas y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 – 50 %) proporciona 294 mg del compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros. El diastereoisómero mayoritario se puede purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (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**

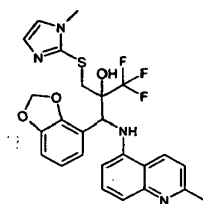
De manera análoga al Ejemplo 30, 200 mg (0,47 mmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 211 mg (1,9 mmol) de 2-mercaptopirimidina en la presencia de 307 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 4 horas y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 -50 %) proporcionan 179 mg del compuesto del título como un solo diastereoisómero.

¹H-RMN (CD₃OD); 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-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol**

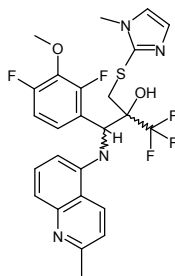
De manera análoga al Ejemplo 10, 59 mg de 2,4-difluoro-α-((pirimidin-2-il)sulfanil)metil)-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 5 ml de diclorometano se tratan con 4,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C. El tratamiento típico después de 22 horas a la temperatura ambiente y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 - 50 %) proporcionan 44 mg del producto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃); 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, 206 mg (0,51 mmol) de {[1,3-benzodioxol-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 234 mg (2,1 mmol) de 2-mercapto-1-metilimidazol en la presencia de 334 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 1,5 horas proporciona 230 mg de el compuesto del título crudo como una mezcla de dos diastereoisómeros. El diastereoisómero mayoritario se puede purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

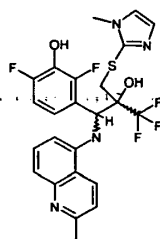
¹H-RMN (CDCl₃); δ = 2,74 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 5,13 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 8,25 (d, 1H).

Ejemplo 40

2,4-Difluoro-3-metoxi-α-[(1-metilimidazol-2-il)sulfanil]metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

5 De manera análoga al Ejemplo 30, 200 mg (0,47 mmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 215 mg (1,9 mmol) de 2-mercapto-1-metilimidazol en la presencia de 307 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 4 horas y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 - 50 %) proporcionan 132 mg del compuesto del título como un solo diastereoisómero.

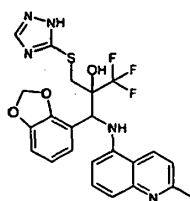
10 ¹H-RMN (CD₃OD); δ = 2,65 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 41

2,4-Difluoro-3-hidroxi-α-[(1-metilimidazol-2-il)sulfanil]metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

15 De manera análoga al Ejemplo 10, 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 se tratan con 0,7 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -10°C. El tratamiento típico después de 22 horas a la temperatura ambiente y cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) proporciona 4 mg del producto deseado.

20 ¹H-RMN (CD₃OD); 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).

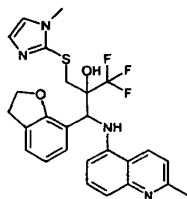
Ejemplo 42

β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino]-α-[(1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

25 De manera análoga al Ejemplo 30, 209 mg (0,52 mmol) de {[1,3-benzodioxol-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 210 mg (2,1 mmol) de 3-mercapto-1,2,4-triazol en la presencia de 338 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 1,5 horas proporciona 250 mg del compuesto del título crudo como una mezcla de dos diastereoisómeros. El diastereoisómero mayoritario se puede purificar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

30 ¹H-RMN (DMSO d₆); 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 produce la imina correspondiente comenzando a partir de 1,05 g (6,6 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y de 0,98 g (6,6 mmol) de 7-formilbenzo-2,3-dihidrofurano en tolueno. 1,85 g (6,4 mmol) de [(benzo-2,3-dihidrofuran-7-il)metilen]-2-metilquinolin-5-amina en THF se añaden a 1,11 ml (13,2 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 10 % a 50 %) proporcionan 2,37 g de {[benzo-2,3-dihidrofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina como una mezcla de dos diastereoisómeros.

Diastereoisómero 1: $^1\text{H-RMN}$ (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).

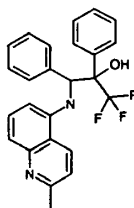
Diastereoisómero 2: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3); δ = 2,73 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 3,22 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 30, 204 mg (0,51 mmol) de {[1,3-benzo-2,3-dihidro-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 232 mg (2,0 mmol) de 2-mercapto-1-metilindazol en la presencia de 332 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 1,5 horas proporciona 220 mg del compuesto del título crudo como una mezcla de dos diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo).

Diastereoisómero 1: $^1\text{H-RMN}$ (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).

Diastereoisómero 2: $^1\text{H-RMN}$ (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



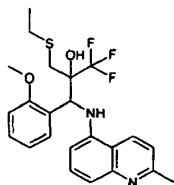
β -[(2-Metilquinolin-5-il)amino]- α -fenil- α -(trifluorometil)bencenoetanol

Se agitan 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 durante 3 horas (Demir y colaboradores *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10584-87). La purificación cromatográfica directa sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 33 %) proporciona 580 mg del éster (1-benzoil-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)dietílico de ácido fosfórico. 250 mg (0,6 mmol) del éster de ácido fosfórico se agitan durante 18 horas en 10 ml de dietil amina y 1 ml de agua. La evaporación y la cromatografía de resolución rápida (flash) sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 33 %) proporcionan 80 mg de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,2-difenilpropan-1-ona. 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 se someten a reflujo durante 18 horas en 3 ml de tolueno y 0,1 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se vierte en agua después de haber enfriado y se filtra a través de una almohadilla de celite después de haber agitado durante 15 minutos y diluido con acetato de etilo. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y luego se evaporan 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 les añaden 20 mg de borohidruro de sodio en dos porciones. La mezcla se agita durante 2 horas, después de ese período de tiempo se extingue mediante la adición de acetona y de una solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con acetato de etilo. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y luego se evaporan. La

cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 50 %) proporciona 2 mg del compuesto del título y 8 mg del material inicial.

^1H -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).

5 Ejemplo 45

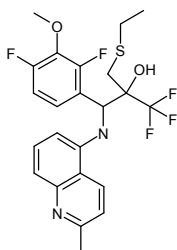


α -[(Etilsulfanil)metil]-2-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)-bencenoetanol

100 mg (0,26 mmol) de {[2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina (Ejemplo 29) se disuelven en 1 ml de DMF. Se añaden 168 mg (0,51 mmol) de carbonato de cesio seguidos por 0,26 ml de una solución 1 M de etanotiol en DMF. La mezcla se agita vigorosamente a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (tres placas de 20x20 cm, acetona en hexano 50 %). Se obtienen 51 mg del compuesto del título como un único diastereoisómero.

^1H -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

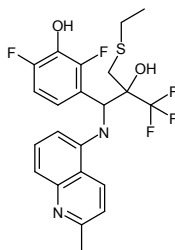


2,4-Difluoro- α -[(etilsulfanil)metil]-3-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

100 mg (0,24 mmol) de {[2,4-difluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se disuelven en 2 ml de DMF. Se añade carbonato de cesio (161 mg, 0,5 mmol) seguido por 0,26 ml de una solución 1M de etanotiol en DMF. La mezcla se agita vigorosamente a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua y luego con salmuera y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (cinco placas de 20x20 cm, acetona en hexano 50 %). Se obtienen 50 mg del compuesto del título como un único diastereoisómero.

^1H -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).

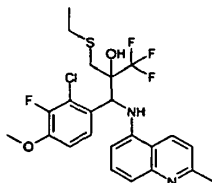
Ejemplo 47



2,4-Difluoro- α -(etilsulfanil)metil]-3-hidroxi- β -(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

De manera análoga al Ejemplo 10, 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 se tratan con 0,8 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -20°C. El tratamiento típico después de 22 horas a la temperatura ambiente y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) proporcionan 26 mg del producto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃); 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).

Ejemplo 482-Cloro-3-fluoro- α -(etilsulfanil)metil]-4-metoxi- β -(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

[[2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil]-2-metilquinolin-5-amina

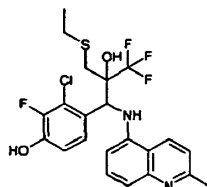
1 g (6,2 mmol) de 3-cloro-2-fluoroanisol en 20 ml de THF se enfría a -70°C y se añaden 2,7 ml de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. Después de una hora a -70°C se añaden 3,93 ml de DMF en 7 ml de THF a -70°C y la mezcla se agita durante otra hora a -70°C. Se añaden 15 ml de una solución acuosa 1 M de HCl y la reacción se calienta a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se reparte entre dietil éter y agua. La fase acuosa se extrae con dietil éter, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar 0,25 g de 2-cloro-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído. De manera análoga al Ejemplo 9, se produce la imina correspondiente comenzando a partir de 411 mg (2,6 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y de 490 mg (2,6 mmol) de 2-cloro-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído en tolueno. 800 mg (2,4 mmol) de [[2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil]metil]-2-metilquinolin-5-amina en THF se añaden a 0,42 ml (4,8 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 % a 50 %) proporcionan 796 mg y 100 mg de dos diastereoisómeros de [[2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil]-2-metilquinolin-5-amina.

Diastereoisómero 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).

Diastereoisómero 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).

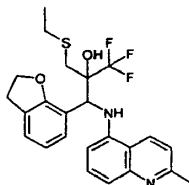
De manera análoga al Ejemplo 45, 100 mg (0,23 mmol) de [[2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil]-2-metilquinolin-5-amina (diastereoisómero 1) se hacen reaccionar con 0,22 ml de la solución 1 M de etanotiol en la presencia de 148 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 18 horas proporciona 47 mg del compuesto del título crudo después de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %).

¹H-RMN (CD₃OD); 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 492-Cloro-3-fluoro- α -(etilsulfanil)metil]-4-hidroxi- β -(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

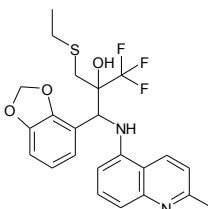
De manera análoga al Ejemplo 10, 100 mg (0,20 mmol) de 2-cloro-3-fluoro- α -(etilsulfanil)metil]-4-metoxi- β -(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol en 8 ml de diclorometano se tratan con 2 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -30°C. El tratamiento típico después de 22 horas a la temperatura ambiente y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) proporcionan 26 mg del producto deseado.

¹H-RMN (CD₃OD); 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 50α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-etanol

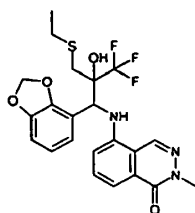
De manera análoga al Ejemplo 45, 100 mg (0,25 mmol) de {[benzo-2,3-dihidrofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina (Ejemplo 43) se hacen reaccionar con 0,24 ml de la solución 1 M de etanotiol en la presencia de 162 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 18 horas proporciona 50 mg del compuesto del título después de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %).

¹H-RMN (CD₃OD); 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 51α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

De manera análoga al Ejemplo 45, 100 mg (0,25 mmol) de {[1,3-benzodioxol-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina (Ejemplo 36) se hacen reaccionar con 0,24 ml de la solución 1 M de etanotiol en la presencia de 148 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 18 horas proporciona 41 mg del compuesto del título (después de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %)).

¹H-RMN (CD₃OD); 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).

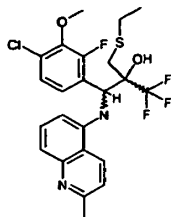
Ejemplo 525-([1-(1,3-Benzodioxol-4-il)-3-(etilsulfanil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-propan-1-il]amino)-2-metilftalazin-1-ona
5-([1,3-Benzodioxo-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil)amino)-2-metilftalazin-1-ona

De manera análoga al Ejemplo 9, se produce la imina correspondiente comenzando a partir de 1,2 g (6,8 mmol) de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona y de 1,03 g (6,8 mmol) de 4-formil-1,3-benzodioxol en tolueno. 2,07 g (6,7 mmol) de 5-([1,3-benzodioxol-4-il]metil)amino)-2-metilftalazin-1-ona en THF se añaden a 1,16 ml (13,5 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 0 % a 50 %) proporcionan 2,0 g de 5-([1,3-benzodioxo-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil)amino)-2-metilftalazin-1-ona como un único diastereoisómero.

¹H-RMN (CDCl₃); 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).

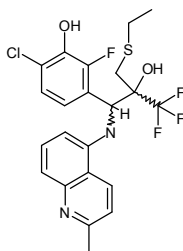
De manera análoga al Ejemplo 45, 100 mg (0,24 mmol) de 5-([1,3-benzodioxo-4-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil)amino)-2-metilftalazin-1-ona se hacen reaccionar con 0,24 ml de una solución 1 M de etanotiol en la presencia de 155 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 18 horas proporciona 47 mg del compuesto del título (después de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %)).

¹H-RMN (CD₃OD); 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**

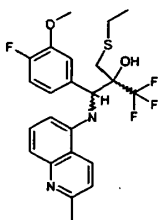
De manera análoga al Ejemplo 45, 100 mg (0,25 mmol) de {[4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-(2-metilquinolin-5-il)amina (Ejemplo 13) se hacen reaccionar con 0,24 ml de la solución 1 M de etanotiol en la presencia de 148 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 2 horas proporciona 54 mg del compuesto del título (después de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %)).

¹H-RMN (CDCl₃); 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**

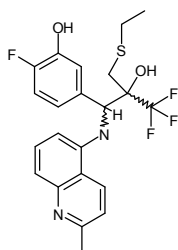
De manera análoga al Ejemplo 10, 44 mg (0,087 mmol) de 4-cloro-2-fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol en 1,7 ml de diclorometano se tratan con 0,87 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -20°C. El tratamiento típico después de 22 horas a la temperatura ambiente y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) proporciona 30 mg del producto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃); 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**

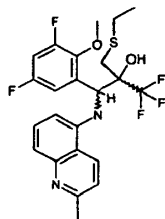
De manera análoga al Ejemplo 45, 100 mg (0,25 mmol) de {[4-fluoro-3-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-(2-metilquinolin-5-il)amina (Ejemplo 11) se hacen reaccionar con 0,27 ml de la solución 1 M de etanotiol en la presencia de 160 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 2 horas proporciona 53 mg del compuesto del título (después de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %)).

¹H-RMN (CDCl₃); 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**

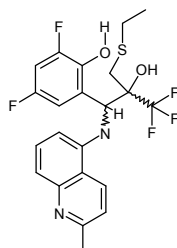
De manera análoga al Ejemplo 10, 42 mg (0,09 mmol) de 4-fluoro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol en 1,7 ml de diclorometano se tratan con 0,9 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -20°C. El tratamiento típico después de 22 horas a la temperatura ambiente y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) proporciona 28 mg del producto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃); 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, 100 mg (0,24 mmol) de {[3,5-difluoro-2-metoxifenil][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina (Ejemplo 14) se hacen reaccionar con 0,25 ml de la solución 1 M de etanotiol en la presencia de 148 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 2 horas proporciona 49 mg del compuesto del título (después de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %)).

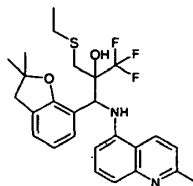
¹H-RMN (CDCl₃); δ = 1,13 (t, 3H), 2,39 (dq, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 5,40 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

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, 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 se tratan con 0,82 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano a -20°C. El tratamiento típico después de 22 horas a la temperatura ambiente y la cromatografía sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %) proporcionan 29 mg del producto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃); 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

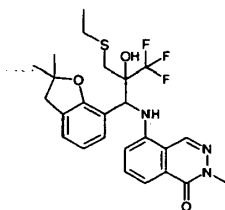
De manera análoga al Ejemplo 9, se produce la imina correspondiente comenzando a partir de 0,9 g (5,7 mmol) de 5-amino-2-metilquinolina y de 1,0 g (5,7 mmol) de 7-formil-2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofurano en tolueno. 1,72 g (5,44 mmol) de {[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzo-furan-7-il]metilen}-2-metilquinolin-5-amina en THF se añaden a 0,94 ml (10,9 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 % a 50 %) proporcionan 1,07 g de {[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il][2-(trifluoro-metil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina como un único diastereoisómero.

¹H-RMN (CDCl₃); 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, 100 mg (0,23 mmol) de {[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil}-2-metilquinolin-5-amina se hacen reaccionar con 0,26 ml de la solución 1 M de etanotiol en la presencia de 152 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 2 horas proporciona 53 mg del compuesto del título (después de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (acetona en hexano 50 %)).

¹H-RMN (CDCl₃); 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

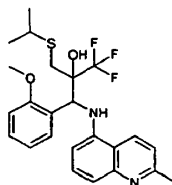
De manera análoga al Ejemplo 9, se produce la imina correspondiente comenzando a partir de 0,99 g (5,7 mmol) de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona y de 1,0 g (5,7 mmol) de 7-formil-2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofurano en tolueno. 1,95 g (5,7 mmol) de 5-[[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il]metilen]amino)-2-metilftalazin-1-ona en THF se añaden a 1,01 ml (11,7 mmol) del 1,1,1-trifluoroepoxipropano litiado a -100°C de manera análoga al Ejemplo 9. El tratamiento típico y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 10 % a 50 %) proporcionan 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.

¹H-RMN (CDCl₃); 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, 100 mg (0,22 mmol) de 5-([2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il][2-(trifluorometil)oxiranil]metil)amino)-2-metilftalazin-1-ona se hacen reaccionar con 0,25 ml de una solución 1 M de etanotiol en la presencia de 146 mg de carbonato de cesio en DMF. El tratamiento típico después de 2 horas proporciona 20 mg del compuesto del título (después de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (isopropanol en hexano 10 %)).

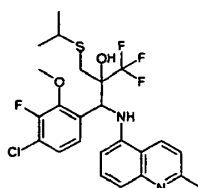
¹H-RMN (CDCl₃); δ = 1,13 (t, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,40 (dq, 2H), 2,91 (d, 1H), 3,02 (s, 2H), 3,04 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 5,06 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

De manera análoga a los Ejemplos que se han descrito más arriba, los compuestos de los siguientes Ejemplos se pueden sintetizar a partir de la amina y del aldehído aromático correspondientes pasando por el amino trifluorometil oxirano, el cual se abre en el último paso mediante compuestos nucleófilos tales como metanol, agua etanol, tiometanol, tioetanol, isopropiltiol, dietilamina o nitrilo mediando catálisis con bases.

Ejemplo 61

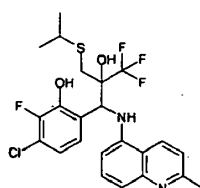
α-[(isopropilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

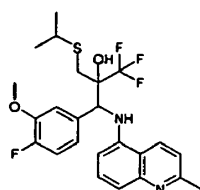
4-Cloro-3-fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

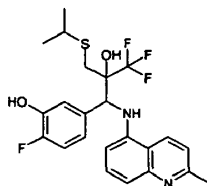
4-Cloro-3-fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

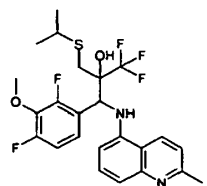
4-Fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

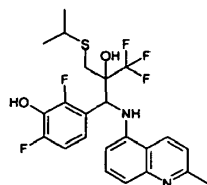
4-Fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-3-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

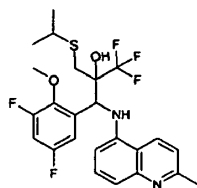
2,4-Difluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

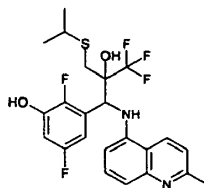
2,4-Difluoro-3-hidroxi-α-[(isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

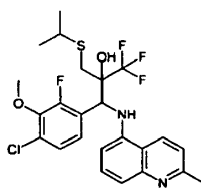
3,5-Difluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

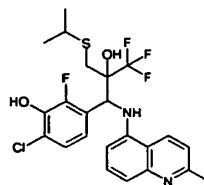
3,5-Difluoro-2-hidroxi-α-[(isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

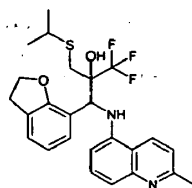
4-Cloro-2-fluoro-α-[(isopropilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

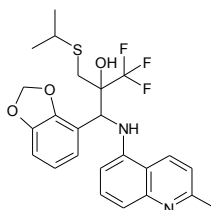
4-Cloro-2-fluoro-3-hidroxi-α-[(isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

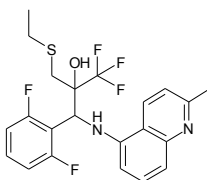
α-[(Isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-etanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

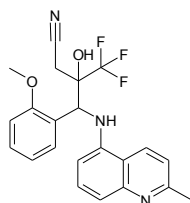
α-[(Isopropilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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).

5 Ejemplo 74

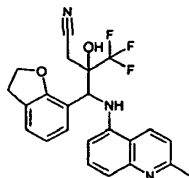
2,6-Difluoro-α-(etilsulfanil)metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

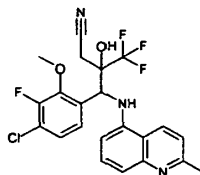
3-Hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-3-(trifluorometil)butironitrilo

¹H-RMN (CDCl₃); 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

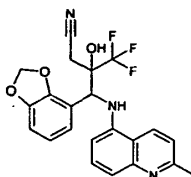
3-Hidroxi-4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-3-(trifluorometil)butironitrilo

¹H-RMN (CDCl₃); 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

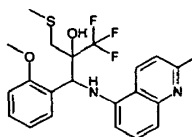
4-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-3-(trifluorometil)-7-il-3-hidroxibutironitrilo

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (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

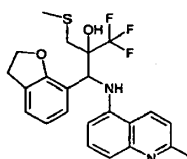
4-(1,3-Benzodioxol-4-il)-4-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-3-(trifluorometil)-3-hidroxibutironitrilo

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (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

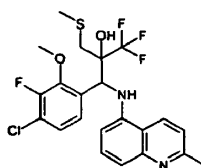
2-Metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (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 80

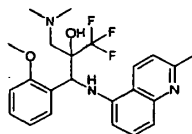
β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobencofuran-7-etanol

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (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

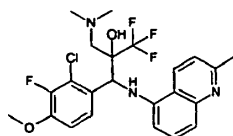
4-Cloro-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (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

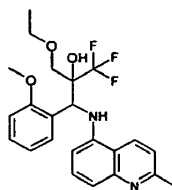
α-[(Dimetilamino)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

5 $^1\text{H-RMN}$ (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

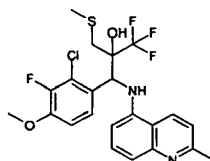
2-Cloro-α-[(dimetilamino)metil]-3-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

10 $^1\text{H-RMN}$ (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

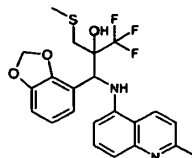
2-Metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(etoximetil)-α-(trifluorometil)bencenoetanol

15 $^1\text{H-RMN}$ (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

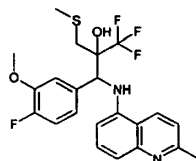
2-Cloro-3-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

20 $^1\text{H-RMN}$ (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

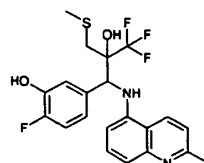
α-[(Metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-4-etanol

25 $^1\text{H-RMN}$ (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

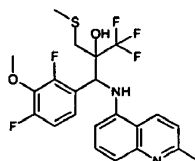
4-Fluoro-α-[(metilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

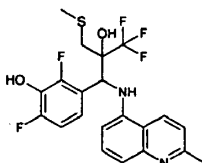
4-Fluoro-3-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

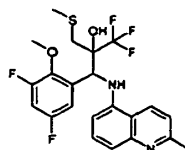
2,4-Difluoro-α-[(metilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

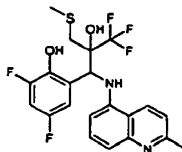
2,4-Difluoro-3-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

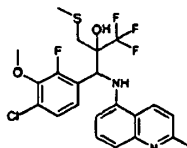
3,5-Difluoro-α-[(metilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

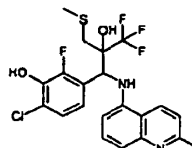
3,5-Difluoro-2-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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 94

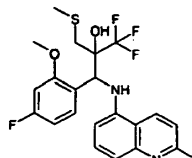
4-Cloro-2-fluoro-α-[(metilsulfanil)metil]-3-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

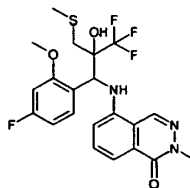
4-Cloro-2-fluoro-3-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

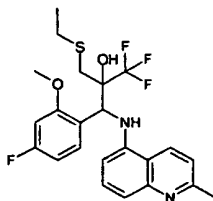
4-Fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

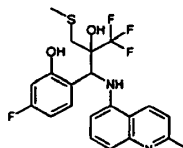
5-[[1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(metilsulfanil)metil]propil]amino]-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

¹H-RMN (CDCl₃); 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

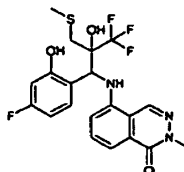
4-Fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(etilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

- 5 ^1H -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 100

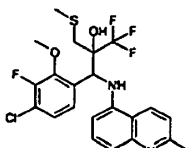
4-Fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

- 10 ^1H -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

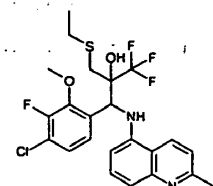
5-[[1-(4-Fluoro-2-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(metilsulfanil)metil]propil]amino]-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

- 15 ^1H -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 103

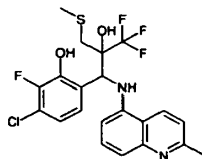
4-Cloro-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

- 20 ^1H -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

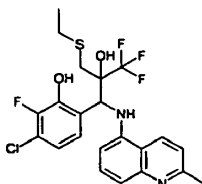
4-Cloro-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(etilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

- 25 ^1H -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

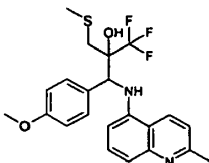
4-Cloro-3-fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

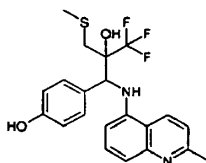
4-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-3-fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

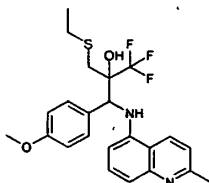
4-Metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

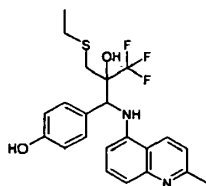
4-Hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

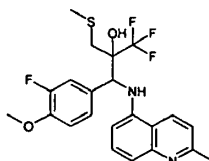
α-[(Etilsulfanil)metil]-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

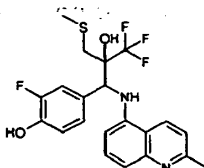
α-[(Etilsulfanil)metil]-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

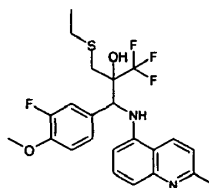
3-Fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

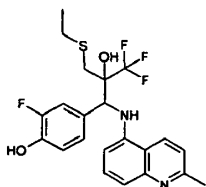
3-Fluoro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

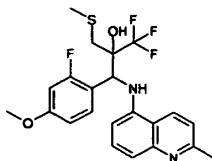
α-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

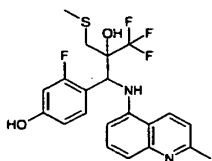
α-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluoro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

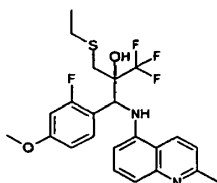
3-Fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

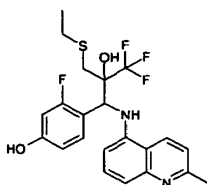
2-Fluoro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

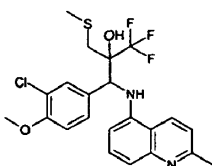
α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

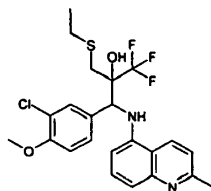
α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

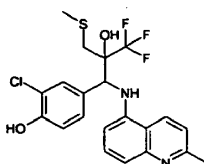
3-Cloro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

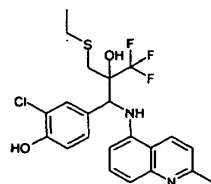
3-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

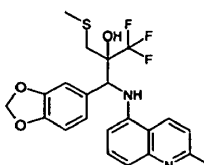
3-Cloro-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

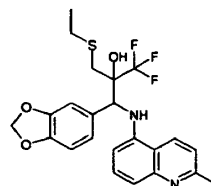
3-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-4-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

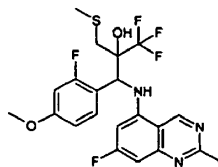
β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-5-etanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

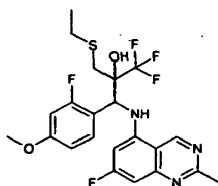
α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-1,3-benzodioxol-5-etanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

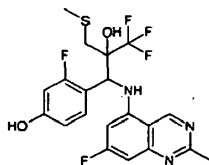
2-Fluoro-β-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4-metoxi-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

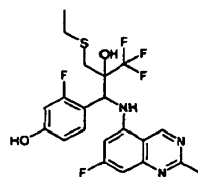
α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-β-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4-metoxi-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

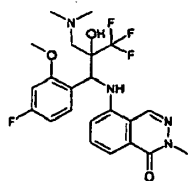
2-Fluoro-β-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4-hidroxi-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

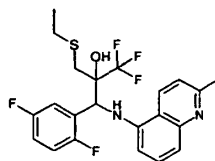
α-[(Etilsulfanil)metil]-2-fluoro-β-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4-hidroxi-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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).

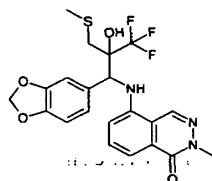
Ejemplo 130

5-{[2-[(Dimetilamino)metil]-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil]amino}-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

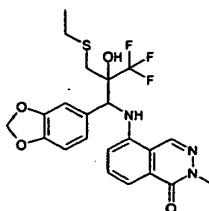
¹H-RMN (CD₃OD); δ = 2,22 (s, 6H), 2,59 (d, 1H), 2,65 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,32 (s, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ejemplo 1312,5-Difluoro-α-(etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-bencenoetanol

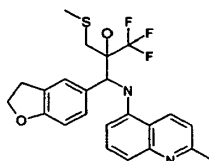
5 ^1H -RMN (CD_3OD); δ = 1,19 (t, 3H), 2,55 (q, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,79 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,51 (ddd, 1H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo 1325-{[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(metilsulfanil)metil]propil]amino}-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

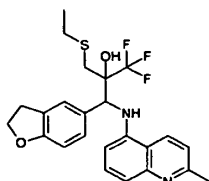
10 ^1H -RMN (CDCl_3); δ = 2,12 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,61 (s, 1H), 4,77 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 1335-{[1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-[(etilsulfanil)metil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino}-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

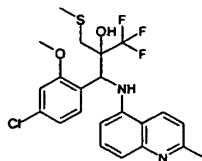
15 ^1H -RMN (CDCl_3); δ = 1,19 (t, 3H), 2,48 (q, 2H), 2,87 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,46 (s, 1H), 4,73 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 134β-[(2-Metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-etanol

20 ^1H -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).

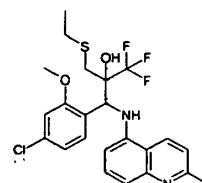
Ejemplo 135α-[(Etilsulfanil)metil]-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-etanol

25 ^1H -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

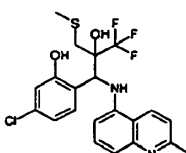
4-Cloro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

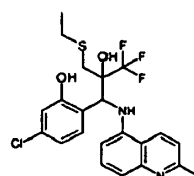
4-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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 139

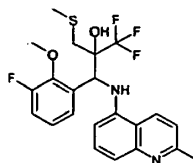
4-Cloro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

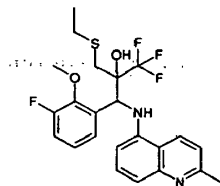
4-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

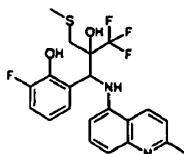
3-Fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

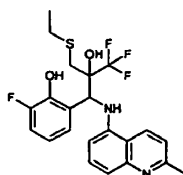
α-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

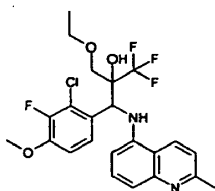
3-Fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(etilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

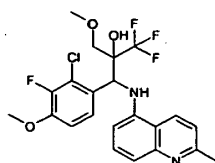
α-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluoro-2-hidroxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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 146

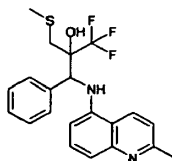
2-Cloro-α-(etoximetil)-3-fluoro-4-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

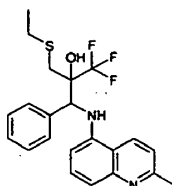
2-Cloro-3-fluoro-4-metoxi-α-(metoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

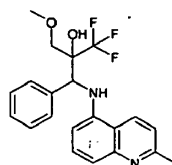
β -[(2-Metilquinolin-5-il)amino]- α -[(metilsulfanil)metil]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

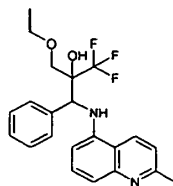
α -[(Etilsulfanil)metil]- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

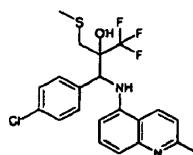
α -(Metoximetil)- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

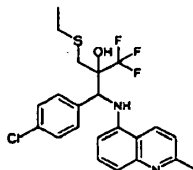
α -(Etoximetil)- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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 153

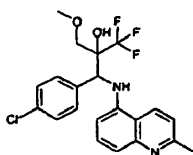
4-Cloro- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -[(metilsulfanil)metil]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

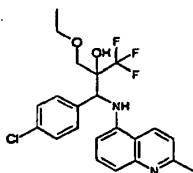
4-Cloro-α-(etilsulfanil)metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

5 $^1\text{H-RMN}$ (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

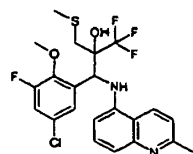
4-Cloro-α-(metoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

10 $^1\text{H-RMN}$ (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

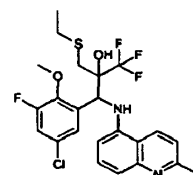
4-Cloro-α-(etoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

15 $^1\text{H-RMN}$ (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 158

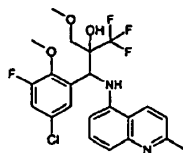
5-Cloro-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(metilsulfanil)metil-α-(trifluorometil)bencenoetanol

20 $^1\text{H-RMN}$ (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

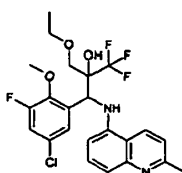
5-Cloro-α-(etilsulfanil)metil-3-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

25 $^1\text{H-RMN}$ (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

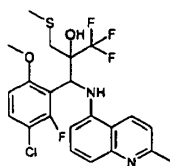
5-Chloro-3-fluoro-2-metoxi- α -(metoximetil)- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

$^1\text{H-RMN}$ (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

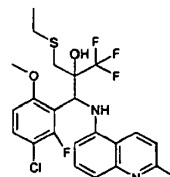
5-Chloro- α -(etoximetil)-3-fluoro-2-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

$^1\text{H-RMN}$ (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 163

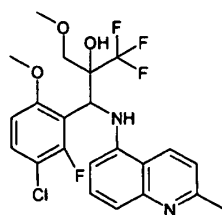
3-Chloro-2-fluoro-6-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -[(metilsulfanil)metil]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

$^1\text{H-RMN}$ (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

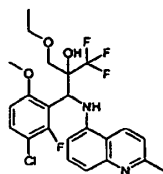
3-Chloro- α -[(etilsulfanil)metil]-2-fluoro-6-metoxi- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3); mezcla de dos diastereoisómeros 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

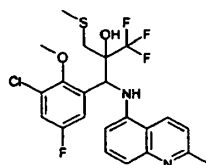
3-Chloro-2-fluoro-6-metoxi- α -(metoximetil)- β -[(2-metilquinolin-5-il)amino]- α -(trifluorometil)bencenoetanol

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3); δ = 2,73 (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

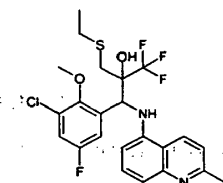
3-Cloro-α-(etoximetil)-2-fluoro-6-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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 168

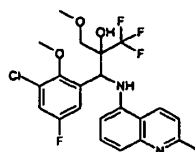
3-Cloro-5-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

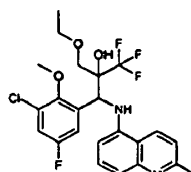
3-Cloro-α-[(etilsulfanil)metil]-5-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

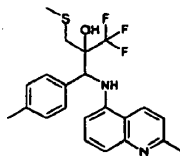
3-Cloro-5-fluoro-2-metoxi-α-(metoximetil)-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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

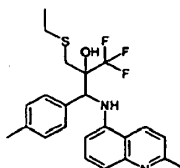
3-Cloro-α-(etoximetil)-5-fluoro-2-metoxi-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CDCl₃); 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 173

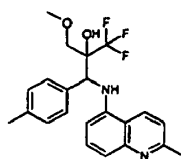
4-Metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-[(metilsulfanil)metil]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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

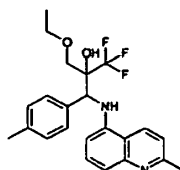
α-[(Etilsulfanil)metil]-4-metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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).

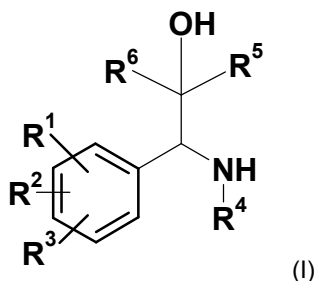
Ejemplo 176

α-(Etoximetil)-4-metil-β-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-α-(trifluorometil)bencenoetanol

¹H-RMN (CD₃OD); 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).

REIVINDICACIONES

1. Estereoisómeros de fórmula general I



5 en la cual

R^1 y R^2 en forma independiente entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi de (C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio de (C_1 - C_{10}), un grupo perfluoroalquilo de (C_1 - C_5), un grupo ciano, un grupo nitro, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N$ -(alquil de C_1 - C_3)- $(CH_2)_{p+1}-$, 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 están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo, o NR^7R^8 , en la cual R^7 y R^8 , en forma independiente entre sí, significan hidrógeno, alquilo de C_1 - C_5 o (CO)-alquilo de (C_1 - C_5),

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

R^4 significa un sistema anular 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 está sustituido en una o más posiciones con un radical que se selecciona entre el conjunto formado por carbonilo, halógeno, hidroxilo, o alquilo de (C_1 - C_5), el cual opcionalmente puede estar sustituido con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos alcoxi de (C_1 - C_5) y/o 1-3 grupos $COOR^6$, alcoxi de (C_1 - C_5), alquiltio de (C_1 - C_5), perfluoroalquilo de (C_1 - C_5), ciano, nitro, o

dos sustituyentes juntos forman un grupo que se selecciona entre los grupos

$-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N$ -(alquil de C_1 - C_3)- $(CH_2)_{p+1}-$, 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 están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo, NR^7R^8 , en donde R^7 y R^8 , en forma independiente entre sí, pueden ser hidrógeno, alquilo de C_1 - C_5 o (CO)-alquilo de C_1 - C_5

$-(CO)NR^{11}R^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} , en forma independiente entre sí, significan hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_5 , o un grupo (alquilen de C_1 - C_5)- O -(CO)-alquilo de C_1 - C_5 ,

R^5 significa un grupo alquilo de C_1 - C_3 completa o parcialmente fluorado,

R^6 significa un grupo seleccionado entre alquilo de (C_1 - C_{10}), el cual está parcial o completamente halogenado alquiltio de (C_2 - C_{10}), alquil de (C_1 - C_8)-cicloalquilo de (C_3 - C_7), alqueniil de (C_2 - C_8)-cicloalquilo de (C_3 - C_7), alquil de (C_1 - C_8)-heterociclilo,

- alquenil de (C₂-C₈)-heterociclilo,
 -R⁹,
 alquil de (C₁-C₈)-R⁹,
 alquenil de (C₂-C₈)-R⁹,
 alquiniil de (C₂-C₈)-R⁹,
 -CH₂-S-alquilo de (C₁-C₁₀),
 -CH₂-S-R⁹,
 -CH₂-SO₂-R⁹,
 -(CH₂)_n-R⁹,
 -CH₂-SO₂-alquilo de (C₁-C₁₀),
 -(CH₂)_n-CN
 -(CH₂)_n-Hal, en donde Hal significa F, Cl o I
 -CH₂-O-alquilo de (C₁-C₁₀),
 -(CH₂)_n-NR⁷R⁸ en donde R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado precedentemente
 -CH₂-O-R⁹,
- en donde
- R⁹ significa un arilo el cual puede estar sustituido opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o alcoxi de C₁-C₅ o un grupo heteroarilo en donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o alcoxi de C₁-C₅,
- n significa un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5.
2. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de los grupos R¹-R³ se selecciona entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₅, alcoxi de C₁-C₅, alquiltio de C₁-C₅, perfluoroalquilo de C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, -O-(CH₂)_p-O-, -O-(CH₂)_p-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{p+2}-, -NH-(CH₂)_{p+1}-, N-(alquil de C₁-C₃)-(CH₂)_{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 átomos de carbono directamente adyacentes del anillo, o NR⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸, en forma independiente entre sí, pueden ser hidrógeno, alquilo de C₁-C₅ o (CO)-alquilo de C₁-C₅.
3. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de los grupos R¹-R³ se selecciona entre el conjunto formado por hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, o en donde 2 grupos R¹-R³ adyacentes forman un grupo -O-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O- o -CH₂-C(CH₃)₂-O-.
4. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ significa un grupo ftalidilo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, indolonilo, isoindolonilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, bencimidazolilo, cumarinilo, isocumarinilo, pirazolopirimidinilo o indolilo opcionalmente sustituido que está unido a través de cualquier posición.
5. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sistema anular contenido en R⁴ está sustituido con 1 a 3 de los radicales iguales o diferentes seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₃, hidroxilo, carbonilo o halógeno.
6. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el sistema anular contenido en R⁴ está sustituido con metilo, cloro o flúor.
7. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R⁴ es fenilo, naftilo, quinolin-5-ilo, ftalazinilo, quinazolinilo que puede estar sustituido opcionalmente en forma independiente con 1-3 radicales seleccionados entre el conjunto formado por carbonilo, alquilo de C₁-C₃, cloro o flúor.
8. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵ se selecciona entre -CF₃ y -C₂F₅.
9. Estereoisómeros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁶ se selecciona entre bencilo, 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, metoximetilo, 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,

5 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 puede estar sustituido en forma independiente una o dos veces con carbonilo, metilo o flúor

R^5 es $-CF_3$

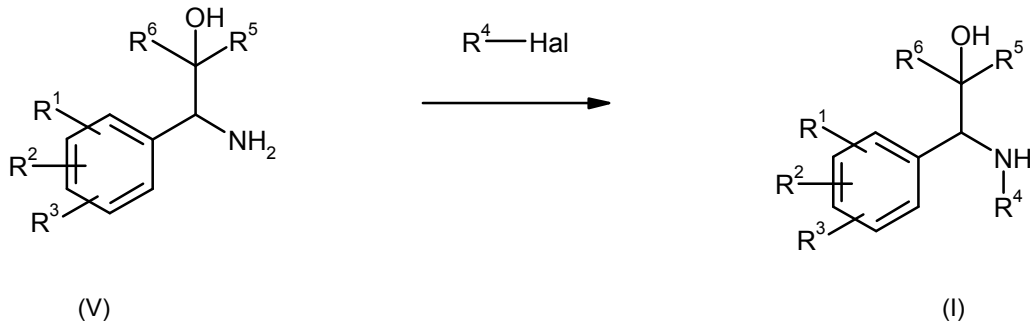
10 R^6 se selecciona entre bencilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-il-sulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, metoximetilo, etoximetilo.

15 11. Compuestos de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1-10 en forma enantioméricamente pura.

12. Uso de los estereoisómeros de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1-11 para la producción de agentes farmacéuticos.

20 13. Uso de los estereoisómeros de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1-11 para la producción de agentes farmacéuticos para tratar enfermedades inflamatorias.

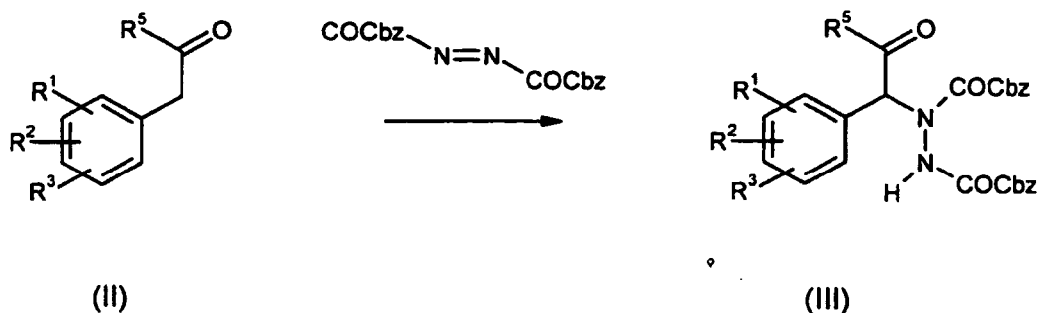
14. Proceso para la producción de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque unas aminas de fórmula general V se hacen reaccionar en condiciones de aminación aromática con unos arilhalógenos de fórmula R^4-Hal



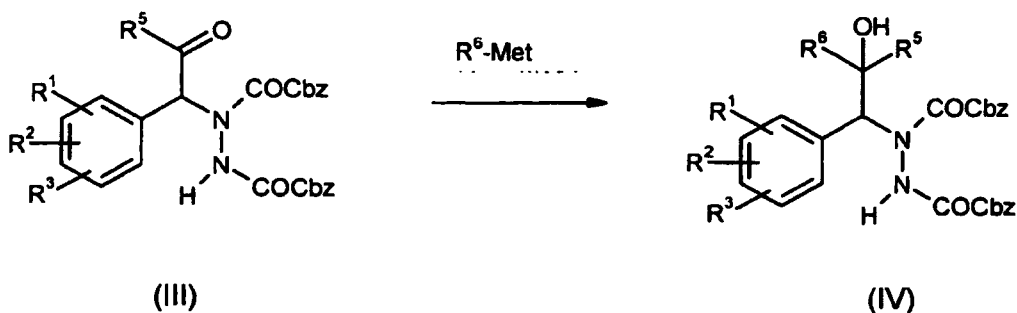
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1 y Hal tiene el significado de cloro, bromo o yodo.

15. Proceso para la producción de compuestos intermedios de fórmula general V, en un proceso para la producción de compuestos de fórmula general I

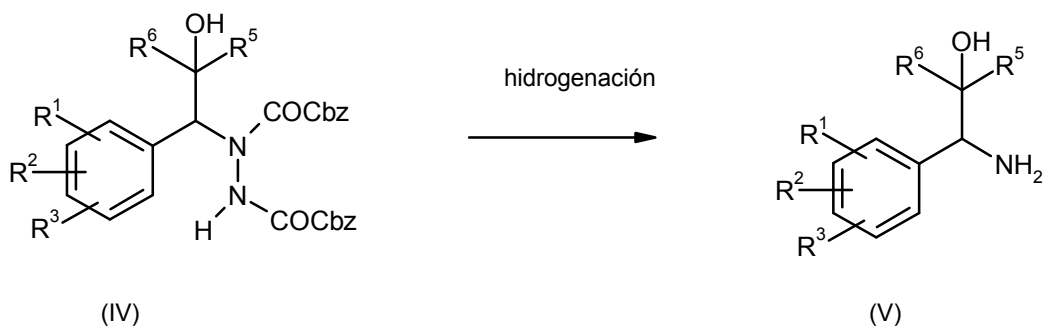
30 caracterizado porque unas cetonas de fórmula general II se hacen reaccionar con unos azadicarboxilatos utilizando LDA o una catálisis por (L) o (D)-prolina para dar compuestos de fórmula III



unos compuestos de fórmula III se hacen reaccionar ulteriormente con reactivos de Grignard, órgano-litio u órgano-indio de fórmula R^6 -Met para proporcionar hidrazino alcoholes de fórmula (IV)

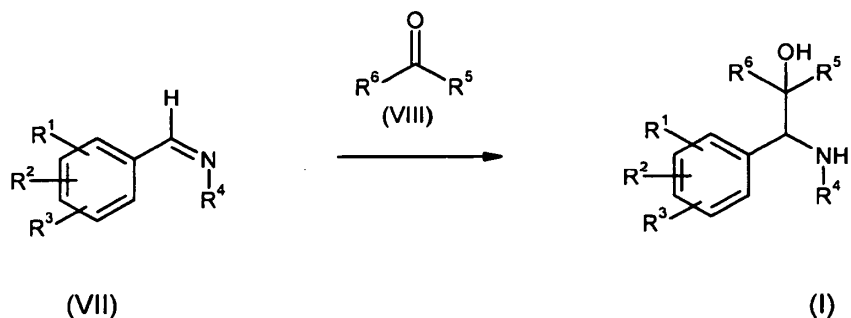


5 y subsiguientemente se realiza una hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula IV para proporcionar un compuesto de fórmula V



10 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, Met tiene el significado de Mg-Hal, Li, InR^6 Hal o $InHal_2$, Hal tiene el significado de cloro, bromo o yodo y COCbz tiene el significado de un grupo carboxibencilo.

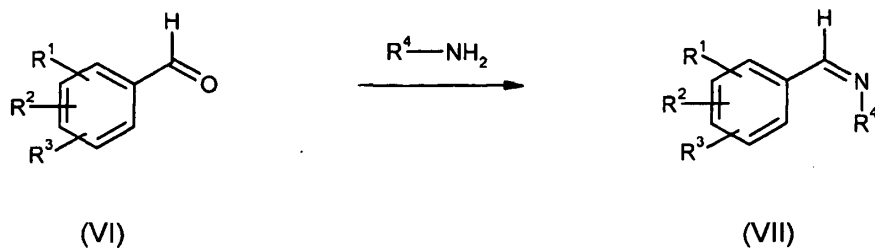
16. Proceso para la producción de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque unas iminas de fórmula general VII se hacen reaccionar con unas cetonas de fórmula VIII mediante el uso de sales de metales de transición de baja valencia como catalizadores



15 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.

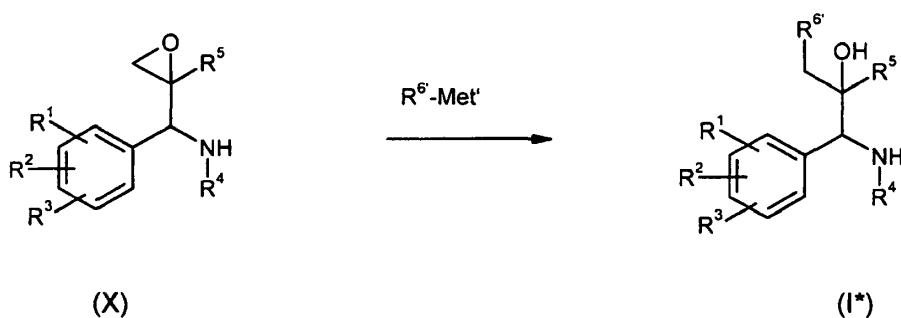
17. Proceso para la producción de compuestos intermedios de fórmula general VII, en un proceso para la producción de compuestos de fórmula general I

20 caracterizado porque unos benzaldehídos de fórmula general VI se hacen reaccionar con unas aminas de fórmula R^4 -NH₂ para dar unas iminas de fórmula general VII



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.

18. Proceso para la producción de compuestos de fórmula general I*, caracterizado porque unos epóxidos de fórmula general X se hacen reaccionar con unos compuestos de fórmula general R^6 -Met'



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1 y en donde el grupo R^6 significa un grupo seleccionado entre

hidrógeno, alquilo de (C₁-C₉), el cual está opcionalmente parcial o totalmente halogenado

alquínilo de (C₂-C₉),

alquil de (C₁-C₇)-cicloalquilo de (C₃-C₇),

alquenil de (C₂-C₇)-cicloalquilo de (C₃-C₇),

alquil de (C₁-C₇)-heterociclilo,

alquenil de (C₂-C₇)-heterociclilo,

alquil de (C₁-C₇)-R⁹,

alquenil de (C₂-C₇)-R⁹,

alquínil de (C₂-C₇)-R⁹,

-S-alquilo de (C₁-C₁₀),

-S-R⁹,

-SO₂-R⁹,

-R⁹,

-(CH₂)_{n-1}-R⁹,

-SO₂-alquilo de (C₁-C₁₀),

-(CH₂)_{n-1}-CN,

-(CH₂)_{n-1}-Hal, en donde Hal significa F, Cl o I

-O-alquilo de (C₁-C₁₀),

-(CH₂)_{n-1}-NR⁷R⁸

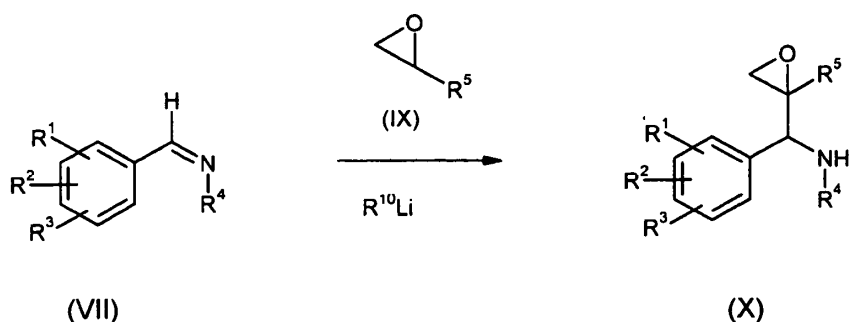
-O-R⁹

en donde R⁷, R⁸, R⁹ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1

y Met' tiene el significado de un alquicuprato, vinilcuprato, tiol, alilsilano, vinilsilano, vinilestannano o de un compuesto de Grignard.

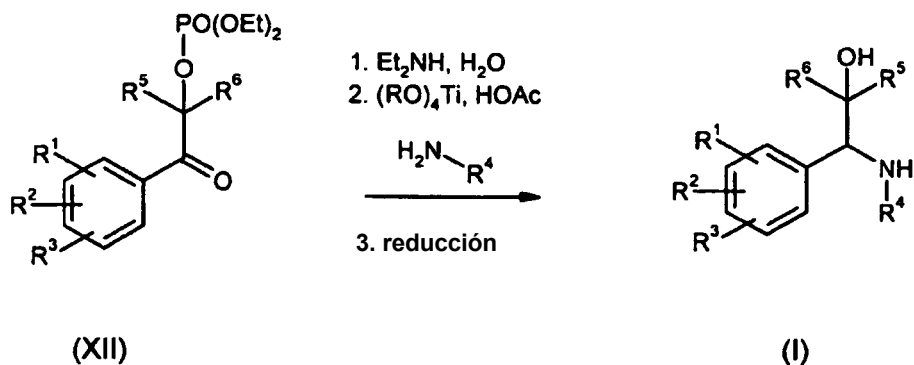
19. Proceso para la producción de compuestos intermedios de fórmula general X, en un proceso para la producción de compuestos de fórmula general I* caracterizado porque

unas iminas de fórmula general VII se hacen reaccionar con unos epóxidos de fórmula IX que se han hecho reaccionar con unos compuestos orgánicos de litio (R¹⁰-Li) a unas temperaturas situadas por debajo de -80°C para proporcionar unos epóxidos de fórmula X



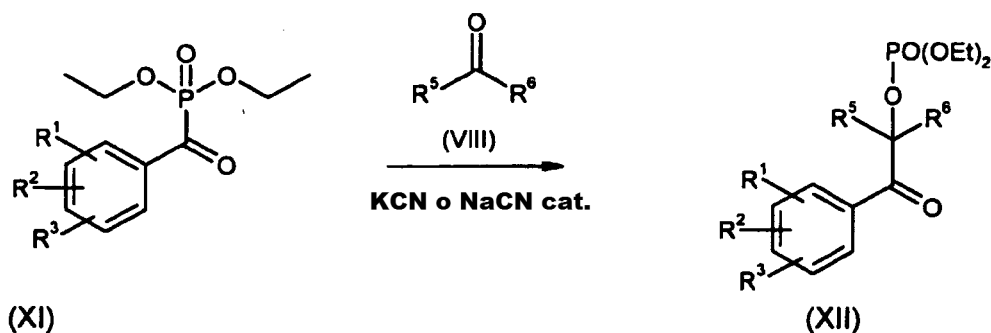
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1 y R^{10} significa un grupo alquilo de C_1 - C_4 .

- 5 20. Proceso para la producción de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque un éster de ácido α -ceto-fosfórico de fórmula XII se disocia para dar la α -hidroxicetona y ésta se condensa para dar una imina en la presencia de titanatos y de ácido acético y subsiguientemente ésta se reduce mediante borohidrato de sodio o mediante hidrógeno en condiciones catalíticas para dar un compuesto de fórmula I



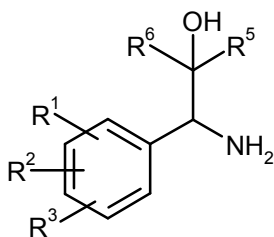
- 10 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1.

21. Proceso para la producción de compuestos intermedios de fórmula general XII, en un proceso para la producción de compuestos de fórmula general I caracterizado porque un α -cetofosfonato XI se condensa con una cetona de fórmula VIII mediando catálisis con un cianuro para dar un éster de ácido α -ceto-fosfórico XII

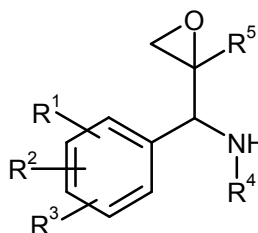


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1.

22. Compuestos de fórmula general V o X



(V)



(X)

en la cual

- 5 R^1 y R^2 en forma independiente entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi de (C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio de (C_1 - C_{10}), un grupo perfluoroalquilo de (C_1 - C_5), un grupo ciano, un grupo nitro, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N$ -(alquil de C_1 - C_3)- $(CH_2)_{p+1}-$, y $-NH-N=CH-$,
 10 en los cuales $p = 1$ o 2 , y los átomos de oxígeno y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno terminales están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo, o NR^7R^8 , en la cual R^7 y R^8 , en forma independiente entre sí, significan hidrógeno, alquilo de C_1 - C_5 o (CO)-alquilo de (C_1 - C_5),
 15 R^3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo de (C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi de (C_1 - C_{10}), un grupo alquiltio de (C_1 - C_{10}), o un grupo perfluoroalquilo de (C_1 - C_5),
 20 R^4 significa un sistema anular 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 está sustituido en una o más posiciones con un radical que se selecciona entre el conjunto formado por carbonilo, halógeno, hidroxilo, o alquilo de (C_1 - C_5), el cual opcionalmente puede estar sustituido con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos alcoxi de (C_1 - C_5) y/o 1-3 grupos $COOR^6$, alcoxi de (C_1 - C_5), alquiltio de (C_1 - C_5), perfluoroalquilo de (C_1 - C_5), nitro, o
 25 dos sustituyentes juntos forman un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N$ -(alquil de C_1 - C_3)- $(CH_2)_{p+1}-$ 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 están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo,
 30 NR^7R^8 , en donde R^7 y R^8 , en forma independiente entre sí, pueden ser hidrógeno, alquilo de C_1 - C_5 o (CO)-alquilo de C_1 - C_5 $-(CO)NR^{11}R^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} , en forma independiente entre sí, significan hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_5 , o un grupo (alquilen de C_1 - C_5)- O -(CO)-alquilo de C_1 - C_5 ,
 35 R^5 significa un grupo alquilo de C_1 - C_3 completa o parcialmente fluorado,
 40 R^6 significa un grupo seleccionado entre alquilo de (C_1 - C_{10}), el cual está parcial o completamente halogenado alquiltio de (C_2 - C_{10}), alquil de (C_1 - C_8)-cicloalquilo de (C_3 - C_7), alquilenil de (C_2 - C_8)-cicloalquilo de (C_3 - C_7), alquil de (C_1 - C_8)-heterociclilo, alquilenil de (C_2 - C_8)-heterociclilo, $-R^9$,

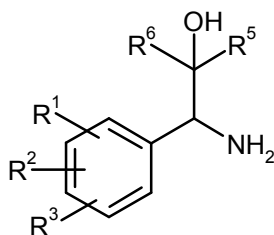
alquil de $(C_1-C_8)-R^9$,
 alquenil de $(C_2-C_8)-R^9$,
 alquinil de $(C_2-C_8)-R^9$,
 -CH₂-S-alquilo de (C_1-C_{10}) ,
 -CH₂-S-R⁹,
 -CH₂-SO₂-R⁹,
 -(CH₂)_n-R⁹,
 -CH₂-SO₂-alquilo de (C_1-C_{10}) ,
 -(CH₂)_n-CN
 -(CH₂)_n-Hal, en donde Hal significa F, Cl o I
 -CH₂-O-alquilo de (C_1-C_{10}) ,
 -(CH₂)_n-NR⁷R⁸ en donde R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado precedentemente
 -CH₂-O-R⁹,
 con la excepción de -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH=C(CH₃)₂ ó
 -CH₂-C(CH₃)=CH₂

en donde

R⁹ significa un arilo el cual puede estar sustituido opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o alcoxi de C₁-C₅, o un grupo heteroarilo en donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o alcoxi de C₁-C₅,

n significa un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5.

23. Compuestos de fórmula general V de acuerdo con la reivindicación 22,



(V)

en donde

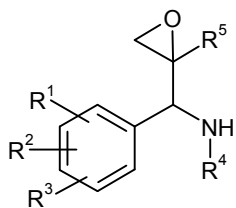
al menos uno de R¹, R², R³ se selecciona entre metoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo,

o R¹ y R² juntos significan un grupo -O-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O- o -CH₂-C(CH₃)₂-O- (formando junto con el grupo fenilo al cual se encuentran unidos un anillo de cinco miembros)

R⁵ es -CF₃

R⁶ se selecciona entre
 bencilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo,
 1,2,4-triazol-3-il-sulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo,
 pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, metoximetilo y
 etoximetilo.

24. Compuestos de fórmula general X de acuerdo con la reivindicación 22,



(X)

en donde

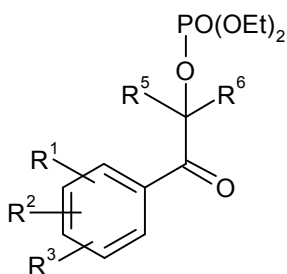
al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo,

- 5 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 puede estar sustituido en forma independiente una o dos veces con carbonilo, metilo o flúor

R^5 es $-CF_3$.

- 10 25. Compuestos de fórmula general XII



(XII)

en donde

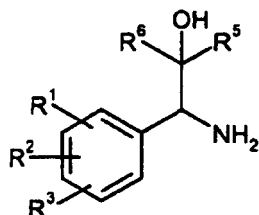
- 15 al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 se selecciona entre metoxi, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo,

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)

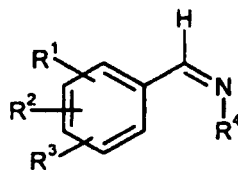
R^5 es $-CF_3$

- 20 R^6 se selecciona entre bencilo, clorometilo, bromometilo, etilsulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (imidazol-2-il)-sulfonilmetilo, 1,2,4-triazol-3-il-sulfanilmetilo, (1-metil-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, (1H-imidazol-2-il)-sulfanilmetilo, pirimidin-2-il-sulfanilmetilo, 2-propilsulfanilmetilo, cianometilo, metilsulfanilmetilo, dimetilaminometilo, metoximetilo, etoximetilo.

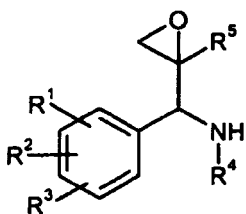
26. Uso de compuestos de fórmulas generales V, VII, X, XII



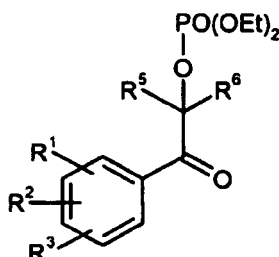
(V)



(VII)



(X)



(XII)

en las cuales

R^1 y R^2 en forma independiente entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi de (C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio de (C_1 - C_{10}), un grupo perfluoroalquilo de (C_1 - C_5), un grupo ciano, un grupo nitro, o R^1 y R^2 juntos significan un grupo que se selecciona entre los grupos $-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N-(alquil\ de\ C_1-C_3)-(CH_2)_{p+1}-$, 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 están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo, o NR^7R^8 , en la cual R^7 y R^8 , en forma independiente entre sí, significan hidrógeno, alquilo de C_1 - C_5 o (CO)-alquilo de (C_1 - C_5),

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

R^4 significa un sistema anular 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 está sustituido en una o más posiciones con un radical que se selecciona entre el conjunto formado por carbonilo, halógeno, hidroxilo, o alquilo de (C_1 - C_5), el cual opcionalmente puede estar sustituido con 1-3 grupos hidroxilo, 1-3 grupos alcoxi de (C_1 - C_5) y/o 1-3 grupos $COOR^6$, alcoxi de (C_1 - C_5), alquiltio de (C_1 - C_5), perfluoroalquilo de (C_1 - C_5), nitro, o

dos sustituyentes juntos forman un grupo que se selecciona entre los grupos

$-O-(CH_2)_p-O-$, $-O-(CH_2)_p-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{p+2}-$, $-NH-(CH_2)_{p+1}-$, $-N-(alquil\ de\ C_1-C_3)-(CH_2)_{p+1}-$ 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 están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo,

NR^7R^8 , en donde R^7 y R^8 , en forma independiente entre sí, pueden ser hidrógeno, alquilo de C_1 - C_5 o (CO)-alquilo de C_1 - C_5

$-(CO)NR^{11}R^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} , en forma independiente entre sí, significan hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_5 , o un grupo (alquilen de C_1-C_5)-O-(CO)-alquilo de C_1-C_5 ,

5 R^5 significa un grupo alquilo de C_1-C_3 completa o parcialmente fluorado,

R^6 significa un grupo seleccionado entre
 alquilo de (C_1-C_{10}) , el cual está parcial o completamente halogenado
 alquino de (C_2-C_{10}) ,
 alquil de (C_1-C_8) -cicloalquilo de (C_3-C_7) ,
 10 alqueno de (C_2-C_8) -cicloalquilo de (C_3-C_7) ,
 alquil de (C_1-C_8) -heterociclilo,
 alqueno de (C_2-C_8) -heterociclilo,
 $-R^9$,
 alquil de $(C_1-C_8)-R^9$,
 15 alqueno de $(C_2-C_8)-R^9$,
 alquino de $(C_2-C_8)-R^9$,
 $-CH_2-S$ -alquilo de (C_1-C_{10}) ,
 $-CH_2-S-R^9$,
 $-CH_2-SO_2-R^9$,
 20 $-(CH_2)_n-R^9$,
 $-CH_2-SO_2$ -alquilo de (C_1-C_{10}) ,
 $-(CH_2)_n-CN$
 $-(CH_2)_n-Hal$, en donde Hal significa F, Cl o I
 $-CH_2-O$ -alquilo de (C_1-C_{10}) ,
 25 $-(CH_2)_n-NR^7R^8$ en donde R^7 y 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 $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$

30 en donde

R^9 significa un arilo el cual puede estar sustituido opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o alcoxi de C_1-C_5 , o un grupo heteroarilo en donde el grupo heteroarilo puede contener 1-3 heteroátomos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-3 grupos alquilo, hidroxilo, halógeno, ciano o alcoxi de C_1-C_5 ,

35 n significa un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5

para la producción de un compuesto de fórmula general I.