

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 170**

51 Int. Cl.:

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 303/32 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07C 49/233 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2008** **PCT/EP2008/009440**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2009** **WO09065503**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2008** **E 08852223 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2234979**

54 Título: **5-[(3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-arilpropil)amino]-1H-quinolin-2-onas, procedimiento para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios**

30 Prioridad:

22.11.2007 EP 07076019

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.10.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein, DE y
ASTRAZENECA AB (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BERGER, MARKUS;
REHWINKEL, HARTMUT;
ZOLLNER, THOMAS;
MAY, EKKEHARD;
HASSFELD, JORMA y
SCHÄCKE, HEIKE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 588 170 T3

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).

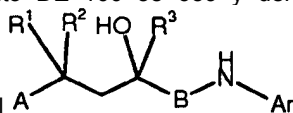
DESCRIPCIÓN

5-[(3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-arylpropil)amino]-1H-quinolin-2-onas, procedimiento para su producción y su uso como agentes antiinflamatorios

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, a un procedimiento para su producción y a su uso como agentes antiinflamatorios.

Los agentes antiinflamatorios más comunes son todavía los glucocorticoides (GC) que son pequeñas moléculas que tienen una estructura esteroidea que interacciona con el receptor de glucocorticoide (RG), bien endógenas, como el cortisol, o sintéticas, como la dexametasona y otras. Sin embargo, la aplicación de GC muy potentes, especialmente durante largos periodos de tratamiento, lleva a la aparición de efectos no deseados. Algunos de estos efectos, son graves y algunas veces irreversibles tales como por ejemplo diabetes, osteoporosis, atrofia de piel y músculo, glaucoma (Schäcke y col., 2002 Pharmacol. & Therapeutics (2002) 96(1):23-43., Miner y col., 2005 Expert Opin. Investig. Drugs (2005) 14(12):1527-1545). Los GC inhiben potentemente a las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias en el sitio de administración, mientras sólo provocan efectos sistémicos limitados (O'Connell, 2003 Clin. Ther. (2003) 25(Supl. C):C42-60; Welker y col. Int. Arch. Allergy Immunol. (1996) 109(2):110-115, 1996, Günther y col., 1998. Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. (1998) 11(1):35-42). Aunque los GC localmente activos parecían ser los fármacos antiinflamatorios ideales, su aplicación es limitada debido a los efectos secundarios locales y a la insuficiente eficiencia en estados de enfermedad grave.

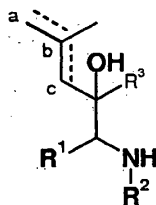
Por lo tanto, hay una gran necesidad médica de nuevos compuestos que tengan actividad antiinflamatoria/inmunomoduladora similar a los GC comerciales y que sean menos propensos a provocar efectos indeseados. Se conocen de la técnica anterior del documento DE 100 38 639 y del documento WO 02/10143, los agentes



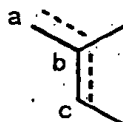
antiinflamatorios de la siguiente fórmula general

en los que el radical Ar comprende ftálicos, tioftálicos, benzoxacinonas o ftalazinonas. En el experimento, estos compuestos muestran disociaciones de acción entre acciones antiinflamatorias y acciones metabólicas indeseables y son superiores a los glucocorticoides no esteroideos descritos previamente o exhiben una acción al menos tan buena como ellos.

Los compuestos estructuralmente relacionados con aquellos descritos en la presente solicitud de patente se desvelan en el documento WO 2005/035518.



Debido al procedimiento de fabricación este compuesto siempre contiene un grupo

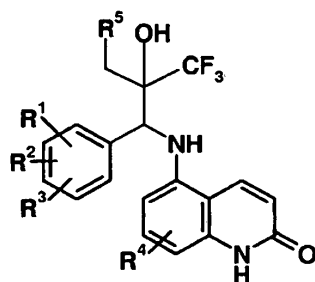


en el que la unión entre a y b o entre b y c puede ser insaturada y que por lo tanto debe contener un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, un $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ o un $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$.

A pesar de todos los esfuerzos, la selectividad de los compuestos de la técnica anterior hacia el receptor de glucocorticoides (RG) en comparación con los otros receptores de esteroides, así como su eficiencia o su potencia todavía requieren una mejora.

Por lo tanto el objeto de la presente invención era hacer disponibles compuestos antiinflamatorios adicionales. Este objeto se ha logrado con los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones.

La presente invención por lo tanto se refiere a compuestos de fórmula general I



(I),

en la que R¹ y R² son independientemente el uno del otro hidrógeno, flúor, cloro, un grupo metoxi, R³ es hidrógeno, flúor, cloro o un grupo metoxi, R⁴ es flúor, R⁵ es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -O-CH₃ u -O-CH₂-CH₃ y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

- 5 Otro aspecto de la presente invención son compuestos de acuerdo con la presente invención en forma enantioméricamente pura y sus sales, solvatos o sales de solvatos. Otro aspecto de la presente invención son compuestos de acuerdo con la presente invención seleccionados de la lista que consiste en

- 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 10 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 15 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 20 5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 25 5-[[1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

y sus sales, solvatos o sales de solvatos. Aún otro aspecto de la presente invención son compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la presente invención seleccionados de la lista que consiste en

- 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 30 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 35 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 40 5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

y sus sales, solvatos o sales de solvatos. Otro aspecto de la presente invención son compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la presente invención seleccionados de la lista que consiste en

- 5-((1*S*, 2*R*)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 45 5-((1*S*, 2*R*)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 5-((1*S*, 2*S*)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
 50 5-((1*S*, 2*S*)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5-((1S, 2S)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
 5-((1S, 2S)[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
 5-((1S, 2R)[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
 5-((1S, 2S)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

y sus sales, solvatos o sales de solvatos. Un aspecto adicional de la presente invención son compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la presente invención seleccionados de la lista que consiste en

5-((1S, 2R)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
 5-((1S, 2R)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
 5-((1S, 2S)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
 5-((1S, 2S)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
 5-((1S, 2S)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
 5-((1S, 2S)[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
 5-((1S, 2R)[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

y sus sales, solvatos o sales de solvatos. Los compuestos de fórmula general I, en la que al menos uno de R¹, R² o R³ es diferente de hidrógeno son una realización preferida de la presente invención.

En otra realización de la presente invención dos de R¹, R² o R³ de fórmula general I son diferentes de hidrógeno.

En aún otra realización los tres R¹, R² y R³ de fórmula general I son diferentes de hidrógeno.

Aún otro objeto de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula 1 en la que R⁴ es flúor.

Más particularmente los compuestos de acuerdo con la fórmula I en la que R⁴ es un sustituyente 7-fluoro y al menos uno de R¹, R² y R³ se selecciona de cloro, flúor, metoxi, hidroxi, R⁵ se selecciona de S-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -S-CH₃, -O-CH₃- y -Cl. Otro aspecto de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula I en la que R⁴ es un sustituyente 7-fluoro y al menos uno de R¹, R² y R³ se selecciona de cloro, flúor, metoxi, R⁵ se selecciona de S-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -S-CH₃, -O-CH₃-, -OH y -Cl. Un aspecto preferido de la presente invención son las subcombinaciones de todos los restos como se desvela en los ejemplos.

Un aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula general I de acuerdo con la presente invención, en la que el grupo fenilo está sustituido con 1-3 sustituyentes del mismo o diferentes R¹, R² y R³.

En otro aspecto el grupo fenilo puede estar sustituido con un grupo seleccionado de metoxi, flúor o cloro.

R⁵ más preferentemente es -OH, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -O-CH₃ u -O-CH₂-CH₃.

Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general I para la producción de agentes farmacéuticos así como su uso para la producción de agentes farmacéuticos para tratar enfermedades inflamatorias.

Definiciones Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas tales como enantiómeros o diastereoisómeros dependiendo de su estructura y sus restos tal como se define en la fórmula I. Por lo tanto en un aspecto de la presente invención se abarcan todos estos enantiómeros, diastereoisómeros o mezclas de los mismos. El aislamiento de isómeros enantiomérica o diastereoméricamente puros puede realizarse por procedimientos del estado de la técnica, por ejemplo usando una columna cromatográfica con una fase sólida quiral.

Debe ser posible que los compuestos de la presente invención también existan en formas tautoméricas, estas también son un aspecto de la presente invención.

En un aspecto de la presente invención se abarcan todos los compuestos definidos en la fórmula I así como sus sales, solvatos y solvatos de sales, especialmente las sales, solvatos y sales de solvatos de los compuestos desvelados en los ejemplos son un aspecto de la presente invención siempre que los compuestos desvelados no sean ya en sí mismos sales, solvatos o solvatos de las sales.

Las sales en el sentido de la presente invención no son sólo sales fisiológicamente inobjtables sino también sales

que pueden ser objetables para uso farmacéutico pero las cuales son útiles por ejemplo durante el procedimiento de aislamiento o purificación.

5 La frase sales fisiológicamente inobjetables incluye sales de adición de ácidos minerales, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluolsulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalinsulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido pivalico, ácido maleico, ácido succínico y ácido benzoico.

10 Además la frase sales fisiológicamente inobjetables incluye sales de bases comúnmente adecuadas, por ejemplo sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivatizadas de NH_3 o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, por ejemplo etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

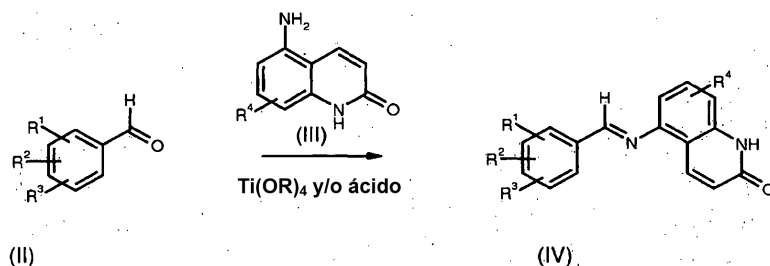
15 Los solvatos en el sentido de la presente invención son tales formas de los compuestos de las presentes combinaciones que forman complejos por coordinación de moléculas de disolvente en una fase líquida o sólida. Los hidratos son formas especiales de un solvato en los que las moléculas de agua se coordinan.

Las sales en el sentido de la presente invención no sólo son sales fisiológicamente inobjetables sino también que pueden ser objetables para uso farmacéutico pero las cuales son útiles por ejemplo durante el procedimiento de aislamiento o purificación.

20 Los compuestos pueden producirse por los dos procedimientos que se describen a continuación (a-b).

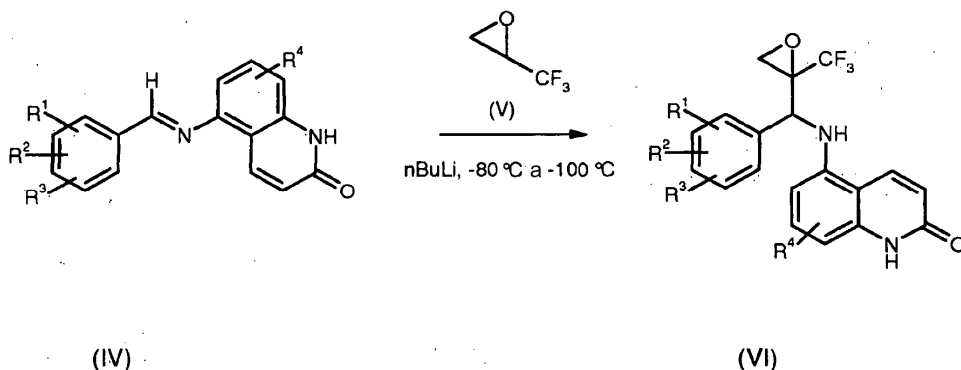
Procedimiento a)

etapa a)

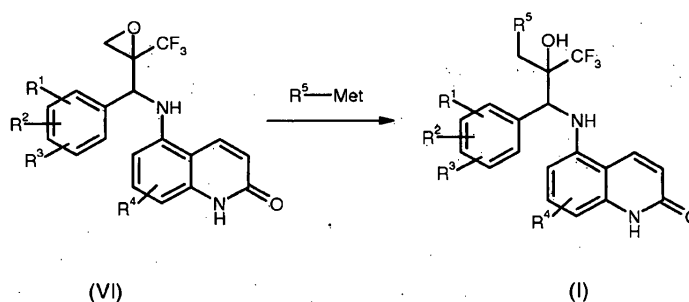


25 Los benzaldehídos de tipo (II) pueden condensarse con aminoquinolonas sustituidas de tipo (III) a iminas de tipo (IV) usando ácidos de Lewis, preferentemente alcoholatos de titanio $\text{Ti}(\text{OR})_4$ en los que R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, tal como por ejemplo ortotitanato de tetraetilo o tetra ortotitanato de *tert*-butilo y/o condiciones ácidas, por ejemplo ácidos orgánicos tales como ácido acético como reactivos. Los disolventes adecuados son por ejemplo tolueno, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos.

Etapa b)



Etapa c)

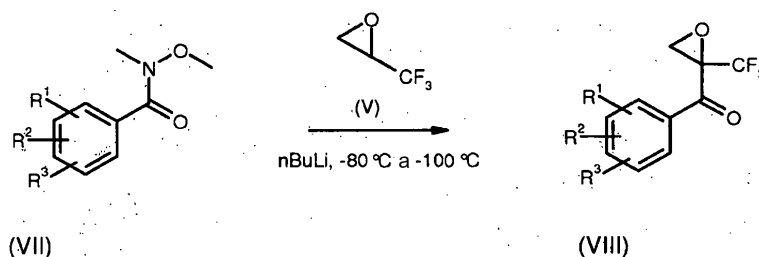


- 5 Las iminas de tipo (IV) se tratan a bajas temperaturas de -80° a -100°C con el epóxido litiado (V) para obtener compuestos de tipo (VI). Los disolventes adecuados son, por ejemplo, tetrahidrofurano, hexano, dietiléter o mezclas de los mismos. Los epóxidos (VI) pueden abrirse mediante nucleófilos de tipo $\text{R}^5\text{-Met}$ para ofrecer el compuesto (I). Met significa metal e incluye metales alcalinos por ejemplo sodio o litio, metales alcalinotérreos tales como por ejemplo magnesio, cesio; aluminio, cobre, silicio o estaño (Sn) que se une al resto nucleofílico R^5 de $\text{R}^5\text{-Met}$ dependiendo de su valencia y de acuerdo con el conocimiento de una persona experta en la materia. Los posibles reactivos nucleofílicos resultantes $\text{R}^5\text{-Met}$ son por ejemplo alquilocupratos, vinilcupratos, tioles, alilsilanos, vinilsilanos, vinilestanos, compuestos de Grignard en los que R^5 se define como en la reivindicación 1, que reaccionan en presencia de ácidos de Lewis como por ejemplo BF_3 o AlMe_3 , AlCl_3 . Los disolventes adecuados son por ejemplo dietiléter, dimetilformamida, tetrahidrofurano. Los epóxidos (VI) también pueden abrirse directamente mediante cianuros, aminas, alcoholatos, tioalcoholatos, halogenuros e incluso agua o $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ en presencia de bases o ácidos próticos fuertes.

Las bases adecuadas en el sentido de la presente invención son por ejemplo Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaOH . Los ácidos próticos fuertes adecuados son por ejemplo HClO_4 , HCl o HBr .

Procedimiento b)

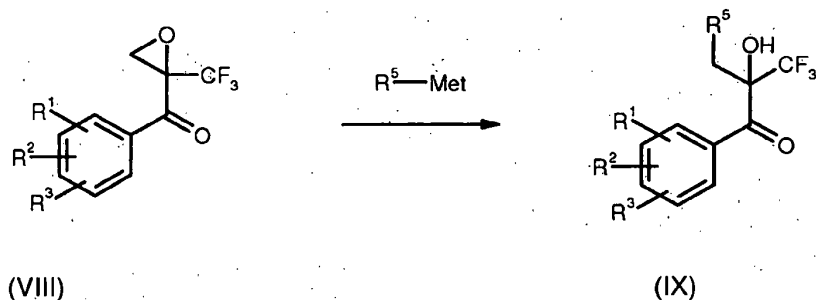
20 etapa a)



Las metoximetilamidas de tipo (VII) se tratan a bajas temperaturas de -80° a -100°C con el epóxido litiado (V) para producir compuestos de tipo (VIII). Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con Branca y col., *Chimia* 49, 10; 1995, 381-385.

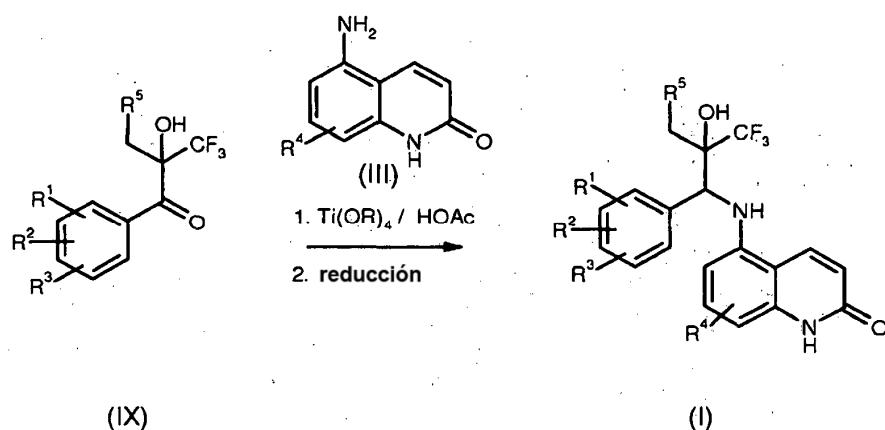
25

etapa b)



Los epóxidos (VIII) pueden abrirse mediante nucleófilos del tipo $R^5\text{-Met}$ para ofrecer el compuesto (IX). Los nucleófilos posibles son los alquiltratos, viniltratos, tioles, alilsilanos, vinilsilanos, vinilestanatos, compuestos de Grignard, en presencia de ácidos de Lewis tales como BF_3 o AlMe_3 , AlCl_3 , o directamente mediante cianuros, aminas, alcoholes, tioalcoholes, halogenuros y agua en presencia de bases o ácidos próticos fuertes.

Etapa c)



Las cetonas de tipo (IX) pueden condensarse con aminoquinolonas sustituidas de tipo (III) en iminas y posterior o simultáneamente reducirse al aminoalcohol I mediante una aminación reductiva usando hidruros complejos como por ejemplo NaBH_4 o LiAlH_4 (Katritzky y col. J.Org.Chem. 1995, 60, 7631-7640) o hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de paladio o platino o mediante la aplicación de una hidrogenación de transferencia organocatalítica asimétrica (List y col. Angew. Chem. 2005, 117, 7590-7593).

Este procedimiento descrito anteriormente puede llevarse a cabo de forma enantioselectiva mediante el uso de epóxido enantiopuro de fórmula (V) para producir compuestos enantiopuros de fórmula (VI), (VIII), (IX) y (I). La última etapa reductiva de b) puede llevarse a cabo de forma diastereoselectiva para dar el compuesto I enantiopuro cuando se usa el compuesto IX enantiopuro como material de partida. Alternativamente durante el procedimiento de producción de los compuestos de fórmula I pueden llevarse a cabo diferentes etapas de purificación para obtener intermediarios enantiomérica o diastereoméricamente puros por ejemplo los intermediarios de fórmula VI, VIII, IX pueden purificarse en la etapa en la que se obtienen o los compuestos de fórmula I pueden purificarse para obtener productos finales enantiomérica o diastereoméricamente puros después de completar la cascada de reacción. Los ejemplos de procedimientos para obtener compuestos enantiopuros (enantioméricamente puros) se describen a continuación. La separación de los isómeros ópticos puede llevarse a cabo mediante la separación de uno o más de los intermediarios y/o la separación de los productos finales. Generalmente la separación de los intermediarios y la separación de los productos finales son alternativas siempre y cuando no haya tenido lugar una racemización durante el procedimiento de producción.

Si los compuestos de acuerdo con la presente invención están presentes como mezclas racémicas, pueden separarse en formas puras, ópticamente activas de acuerdo con los procedimientos de separación de racematos que son familiares para el experto en la materia. Por ejemplo, las mezclas racémicas pueden separarse por cromatografía sobre un material transportador ópticamente activo uniforme (CHIRALPAK AD®) en los isómeros puros. También es posible usar agentes auxiliares quirales como ácidos ópticamente puros. Para tal fin, se esterifica el grupo hidroxilo libre para dar un compuesto racémico de fórmula general I con un ácido ópticamente activo y para separar los ésteres diastereoisoméricos que se obtienen mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía y para saponificar los ésteres separados en cada caso para dar los isómeros ópticamente puros. Como un ácido ópticamente activo puede usarse, por ejemplo, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico o ácido tartárico.

De esta manera un aspecto de la presente invención es el procedimiento para obtener compuestos de fórmula I en forma diastereoméricamente pura, opcionalmente usando cromatografía con columnas que contienen material quiral o usando agentes auxiliares quirales.

Se examina la unión de las sustancias al receptor de glucocorticoides (RG) y a otros receptores de hormonas esteroideas (receptor de mineralocorticoides (RM), receptor de progesterona (RP) y receptor de andrógenos (RA)) con la ayuda de receptores producidos de forma recombinante. Para los estudios de unión se usan preparaciones citosólicas de células Sf9, que habían sido infectadas con baculovirus recombinantes que codifican para el RG. En comparación con la sustancia de referencia [³H]-dexametasona, las sustancias muestran una afinidad de alta a muy alta por el RG. De esta manera se midió IC₅₀ (RG) = 5,7 nM, IC₅₀(RG) = 3,1 nM y IC₅₀(RG) = 7,1 nM para los compuestos de los Ejemplos 2, 3 y 5, respectivamente.

La inhibición mediada por el RG de la transcripción de las citocinas, de las moléculas de adhesión, de las enzimas y de otros factores pro-inflamatorios se considera como un mecanismo molecular esencial para la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides. Esta inhibición se produce por la interacción de un RG con otros factores de transcripción, por ejemplo, AP-1 y NF-kappa-B (para un estudio, véase Cato, A. C. B. y Wade, E., BioEssays 18, 371-378, 1996).

Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la presente invención inhiben la secreción de la citocina IL-8 en la línea celular de monocitos humanos THP-1 que se desencadena por el lipopolisacárido (LPS). La concentración de las citocinas se determinó en el sobrenadante por medio de kits de ELISA disponibles en el mercado. Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 5 y 6 mostraron una inhibición IC₅₀(IL8) = 0,61 nmol, IC₅₀(IL8) = 0,19 nmol, IC₅₀(IL8) = 0,44 nmol e IC₅₀(IL8) = 3,1 nmol con eficiencias del 97 %, 98 %, 98 % y 80 % respectivamente en comparación con dexametasona como referencia.

La acción antiinflamatoria de los compuestos de fórmula general I se ensayó en experimentos con animales mediante pruebas de inflamación inducida por aceite de crotón en ratas y ratones (J. Exp. Med. 1995, 182, 99-108). Para este fin, se aplicó aceite de crotón en solución etanólica tópicamente sobre las orejas de los animales. Las sustancias de ensayo también se aplicaron tópicamente o sistémicamente al mismo tiempo o dos horas antes del aceite de crotón. Después de 16-24 horas, se midió el peso de la oreja como un indicativo de edema inflamatorio, la actividad peroxidasa como indicativo de invasión de granulocitos y la actividad elastasa como indicativo de invasión de granulocitos neutrofílicos. En este ensayo, los compuestos de fórmula general I inhiben los tres parámetros de inflamación mencionados previamente tanto después de la administración tópica como después de la administración sistémica.

Una de las acciones indeseadas más frecuentes de una terapia con glucocorticoides es la denominada "diabetes esteroidea" [véase, Hatz, H. J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoides: Bases Immunológicas, Farmacología y Directrices 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 a partir de la degradación de proteínas (acción catabólica de los glucocorticoides). Una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado es la tirosinamino transferasa (TAT). La actividad de esta enzima puede determinarse a partir de homogenatos de hígado por fotometría y representa una buena medida de las acciones metabólicas indeseadas de los glucocorticoides. Para medir la inducción de TAT, se sacrifican los animales 8 horas después de que se administran las sustancias de ensayo, se retiran los hígados y se mide la actividad TAT en el homogenato. En este ensayo, a las dosis en las que tienen acción antiinflamatoria, los compuestos de fórmula general I inducen poco o nada a la tirosinamino transferasa.

Debido a su acción antiinflamatoria y, además, antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la presente invención pueden usarse como medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de las siguientes afecciones patológicas en mamíferos y seres humanos: en este caso, el término "ENFERMEDAD" representa las siguientes indicaciones: (i) Enfermedades pulmonares, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier origen, principalmente asma bronquial Bronquitis de diferentes orígenes Síndrome de distrés respiratorio adulto (SDRA), síndrome de distrés respiratorio agudo

- Bronquiectasia
- Todas las formas de enfermedades restrictivas de pulmón, principalmente alveolitis alérgica Todas las formas de edema pulmonar, edema pulmonar tóxico primario; por ejemplo, neumonitis radiogénica
- Sarcoidosis y granulomatosis, especialmente la enfermedad de Boeck (ii) Enfermedades reumáticas/enfermedades autoinmunes/enfermedades de las articulaciones, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: Todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, enfermedad de Behçet
- 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
- Vitíligo

- Colagenosas de cualquier origen, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Feltz
 - Sarcoidosis y granulomatosis
 - Reumatismo de tejidos blandos
- 5 (iii) Alergias o enfermedades pseudoalérgicas, que coinciden con procesos inflamatorios y/o proliferativos:
- Todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, edema de Quincke, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a agentes farmacéuticos, derivados sanguíneos, medios de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto alérgica e irritante, enfermedades vasculares alérgicas
 - Vasculitis alérgica
- 10 (iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis) Panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso
- Poliarteritis nodosa
 - Granulomatosis de Wegner
 - Arteritis de células gigantes
- 15 (v) Enfermedades dermatológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: Dermatitis atópica (principalmente en niños)
- Todas las formas de eccema, tales como, por ejemplo, eccema atópico (principalmente en niños)
 - Erupciones de cualquier origen o dermatosis
 - Psoriasis y grupos de parapsoriasis
 - Pitiriasis rubra pilaris
- 20 - Enfermedades eritematosas, desencadenadas por diferentes noxas, por ejemplo radiación, químicos, quemaduras, etc.
- Dermatitis ampulosa, tales como, por ejemplo, pénfigo vulgar autoinmune, penfigoide ampuloso
 - Enfermedades del grupo liquenoide,
 - Prurito (por ejemplo, de origen alérgico)
- 25 - Eccema seborreico
- Grupo de rosácea
 - Eritema exudativo multiforme
 - Balanitis
 - Vulvitis
- 30 - Manifestación de enfermedades vasculares
- Caída del cabello inflamatoria tal como alopecia areata
 - Linfoma cutáneo
- (vi) Enfermedades renales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: Síndrome nefrótico
- 35 - Todas las nefritis, por ejemplo, glomerulonefritis
- (vii) Enfermedades hepáticas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: Descomposición aguda de células hepáticas
- Hepatitis aguda de diferentes orígenes, por ejemplo, viral, tóxica o inducida por agentes farmacéuticos
 - Hepatitis crónica agresiva y/o hepatitis intermitente crónica
- 40 (viii) Enfermedades gastrointestinales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: Enteritis regional (enfermedad de Crohn)
- Colitis ulcerosa
 - Gastritis
 - Esofagitis por reflujo
- 45 - Colitis ulcerosa de otros orígenes, por ejemplo, esprue nativo
- (ix) Enfermedades proctológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: Eccema anal
- Fisuras
 - Hemorroides
- 50 - Proctitis idiopática
- (x) Enfermedades oftalmológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: Queratitis alérgica, uveítis, iritis
- Conjuntivitis
 - Blefaritis
- 55 - Neuritis óptica
- Corioiditis
 - Oftalmia simpática
- (xi) Enfermedades del área oído-nariz-garganta, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o

proliferativos: Rinitis alérgica, fiebre del heno

- Otitis externa, por ejemplo, causada por dermatitis de contacto, infección, etc.
- Otitis media

(xii) Enfermedades neurológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: Edema cerebral, principalmente edema cerebral inducido por tumores

- Esclerosis múltiple
- Encefalomiелitis aguda
- Meningitis
- Diversas formas de convulsiones, por ejemplo espasmos infantiles de cabeceo
- Lesión aguda de la médula espinal
- Ictus

(xiii) Enfermedades de la sangre, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como, por ejemplo: linfomas de Hodgkins o No de Hodgkins, trombocitemias, eritrocitosis

- Anemia hemolítica adquirida
- Trombocitopenia idiopática

(xiv) Enfermedades tumorales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como, por ejemplo: carcinomas o sarcomas

- Leucemia linfática aguda
- Linfoma maligno
- Linfogranulomatosis
- Linfosarcoma
- Metástasis extensivas, principalmente en cánceres de mama, bronquiales y de próstata

(xv) Enfermedades del sistema endocrino, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, tales como, por ejemplo: Orbitopatía endocrina

- Crisis tirotóxica
- Tiroiditis de Quervain
- Tiroiditis de Hashimoto
- Enfermedad de Basedow
- Tiroiditis granulomatosa
- Bocio linfadenóide

(xvi) Trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto frente a hospedador (xvii) Condiciones de choque graves, por ejemplo, choque anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (xviii) Terapia de sustitución en: Insuficiencia suprarrenal primaria innata, por ejemplo síndrome adrenogenital congénito

- Insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, tumores meta-infecciosos, metástasis, etc.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria innata, por ejemplo hipopituitarismo congénito
- Insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo tumores meta-infecciosos, etc.

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

- por ejemplo, en combinación con un antagonista de 5-HT₃ en vómitos inducidos por un agente citostático.

(xx) Dolores de origen inflamatorio, por ejemplo, lumbago (xxi) Otras fases diferentes de enfermedades seleccionadas de diabetes de tipo I (diabetes insulino dependiente), osteoartritis, síndrome de Guillain-Barré, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, arteriosclerosis, lesión por reperfusión, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión múltiple de órganos secundaria a un traumatismo, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados a hemodiálisis, leucoféresis y transfusión granulocítica.

Además, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la presente invención pueden usarse para el tratamiento y la profilaxis de afecciones patológicas que no se mencionaron anteriormente, para las cuales actualmente se emplean glucocorticoides sintéticos (véase con respecto a esto, Hatz, H.J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Todas las indicaciones (i) a (xx) mencionadas previamente se describen con mayor detalle en Hatz, H. J., Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998. Todas las enfermedades anteriormente mencionadas tienen en común que se piensa que están causadas por procesos inflamatorios, alérgicos, inmunosupresores o antiproliferativos. De esta manera la presente invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas, inmunosupresoras o antiproliferativas y al uso de los compuestos de fórmula I o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las mismas. Un aspecto especial es el tratamiento de las enfermedades inflamatorias.

Se sabe que el receptor de glucocorticoides está involucrado en el proceso de inflamación. Por lo tanto otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para tratar un estado de enfermedad mediada por el receptor de glucocorticoides en un mamífero, el cual comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la presente invención, para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un estado de enfermedad mediada por el receptor de glucocorticoides.

Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la presente invención para usar en terapia.

Para las acciones terapéuticas en las afecciones patológicas anteriormente mencionadas, la dosis adecuada varía y depende, por ejemplo, de la fuerza activa del compuesto de fórmula general I, del hospedador, del tipo de administración y del tipo y la gravedad de las condiciones a tratarse, así como del uso como un agente profiláctico o un agente terapéutico.

Además, la presente invención proporciona:

(i) El uso de uno de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención o una mezcla de los mismos para la producción de una medicación para tratar una ENFERMEDAD;

(ii) Un procedimiento para tratar una ENFERMEDAD, dicho procedimiento comprende una administración de una cantidad del compuesto de acuerdo con la presente invención, en el que la cantidad suprime la enfermedad y en el que la cantidad de compuesto se da a un paciente que requiere una medicación tal;

(iii) Una composición farmacéutica para tratar una ENFERMEDAD, comprendiendo dicho tratamiento uno de los compuestos de acuerdo con la presente invención o una mezcla de los mismos y al menos un adyuvante y/o vehículo farmacéutico.

En general, pueden esperarse resultados satisfactorios en animales cuando las dosis diarias comprenden un intervalo de 1 µg a 100.000 µg del compuesto de acuerdo con la presente invención por kg de peso corporal. En el caso de mamíferos más grandes, por ejemplo el humano, una dosis diaria recomendada radica en el intervalo de 1 µg a 100.000 µg por kg de peso corporal. Se prefiere una dosis de 10 a 30.000 µg por kg de peso corporal y más preferida aún es una dosis de 10 a 10.000 µg por kg de peso corporal. Por ejemplo, esta dosis se administra adecuadamente varias veces al día. Para tratar el choque agudo (por ejemplo, choque anafiláctico), pueden darse dosis individuales que son significativamente superiores a las dosis anteriormente mencionadas.

La formulación de las preparaciones farmacéuticas a base de los nuevos compuestos se lleva a cabo de una manera que se conoce en la técnica procesándose el principio activo con los vehículos que se usan comúnmente en productos galénicos, rellenos, sustancias que influyen en la descomposición, agentes aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes, diluyentes, saborizantes, correctores, agentes colorantes, etc. y convirtiéndose en la forma de administración deseada. En este caso, se hace referencia a Remington's Pharmaceutical Science, 15a Edición, Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Para la administración oral, son adecuados especialmente comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

Para la administración parenteral, son posibles las inyecciones y las preparaciones para infusión.

Para una inyección intra-articular, pueden usarse suspensiones cristalinas preparadas correspondientemente.

Para la inyección intramuscular, pueden usarse soluciones o suspensiones inyectables acuosas y oleaginosas y las correspondientes preparaciones de depósito.

Para la administración rectal, los nuevos compuestos pueden usarse en forma de supositorios, cápsulas, soluciones (por ejemplo, en forma de enemas) y ungüentos tanto para tratamiento sistémico como para local.

Para una administración pulmonar de los nuevos compuestos, los últimos pueden emplearse en la forma de aerosoles e inhalantes.

Para una aplicación local en los ojos, en los canales auditivos externos, en el oído medio, en las cavidades nasales y en los senos paranasales, los nuevos compuestos pueden usarse como gotas, ungüentos y tinturas en las correspondientes preparaciones farmacéuticas.

Para una aplicación tópica son posibles las formulaciones en geles, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, polvos, leche y tinturas. La dosificación de los compuestos de fórmula general I debe ser un 0,01 %-20 % en estas

preparaciones para lograr una acción farmacológica suficiente.

La presente invención también comprende los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la presente invención como principios activos terapéuticos.

Además, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la presente invención forman parte de la presente invención como principios activos terapéuticos junto con adyuvantes y vehículos farmacéuticamente compatibles y aceptables.

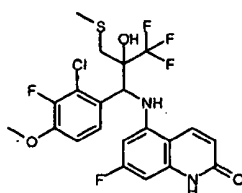
La presente invención también comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los compuestos farmacéuticamente activos de acuerdo con la presente invención o mezclas de los mismos o una sal farmacéuticamente compatible de los mismos y una sal farmacéuticamente compatible o adyuvantes y vehículos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

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención también pueden formularse y/o administrar opcionalmente en combinación con otros principios activos.

Por lo tanto la presente invención también se refiere a terapias de combinación o composiciones combinadas, en las que un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra bien simultáneamente (de forma opcional en la misma composición) o bien en sucesión junto con uno o más agentes farmacéuticos para tratar una de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas. Por ejemplo, para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma o rinitis alérgica, puede combinarse un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención con uno o más agentes farmacéuticos para tratar una afección tal. Cuando una combinación tal se administra por inhalación, el agente farmacéutico que ha de combinarse puede seleccionarse de la siguiente lista:

- Un inhibidor de PDE4 incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D; Un agonista selectivo del adrenoceptor $\beta_{\text{sub}2}$, tal como, por ejemplo, metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orcipresnalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol; Un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo, un antagonista M1, M2 o M3, tal como, por ejemplo, un antagonista de M3 más selectivo) tal como, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina; Un modulador de la función del receptor de quimiocinas (tal como, por ejemplo, un antagonista del receptor CCR1); o Un inhibidor de la función de la quinasa p38. Para otro objeto de la presente invención, una combinación tal con un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica y puede administrarse por inhalación u oralmente en combinación con xantina (tal como, por ejemplo, aminofilina o tiofilina), que también puede administrarse por inhalación u oralmente. **Parte experimental:** Los diversos aspectos de la presente invención descritos en la presente solicitud se ilustran con los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la presente invención en modo alguno.

Ejemplo 1



5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona 2-Cloro-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído

Se enfría 1 g (6,2 mmol) de 3-cloro-2-fluoroanisol 3 en 20 ml de THF a -70°C y se añaden 2,7 ml de una solución de n-butil litio 2,5 M 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 otra hora a -70°C . Se añaden 15 ml de una solución acuosa de HCl 1 M y la reacción se calienta a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se reparte entre éter de dietilo y agua. La fase acuosa se extrae con éter de dietilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice para producir 0,25 g de 2-cloro-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído. RMN ^1H (CDCl_3); δ = 3,98 (s, 3H), 6,98 (dd, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

A una solución de 2-bromo-3-fluoroanilina (6,5 g, 34,17 mmol) y piridina (2,7 g, 34,17 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 , se añade gota a gota cloruro de cinnamoilo (5,95 g, 35,88 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla se dejó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , la capa orgánica se lava con HCl diluido, con solución de Na_2CO_3 saturada, con agua y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se retira al vacío para dar 10,5 g de N-(2-bromo-3-fluorofenil)-3-fenilacrilamida. A una solución de N-(2-bromo-3-fluorofenil)-3-fenilacrilamida (10,5 g, 32,8 mmol) en 70

ml de clor-benceno a 130 °C se añade porción a porción AlCl_3 (21,9 g, 0,164 mol), la mezcla se agita a esta temperatura 2 h y se vierte en agua helada. El precipitado se filtra y se seca. Rendimiento de 6,05 g (76 %). 6 g (24,8 mmol) de 8-bromo-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona se dejan a reflujo en 30 ml de POCl_3 durante 2 h, después se vierte en hielo, se extrae con benceno. El extracto de benceno se seca (Na_2SO_4) para producir 6,1 g de 8-bromo-2-cloro-7-fluoroquinolina después de la retirada de disolvente. A una mezcla de 10 ml de óleum al 10 % y 1,4 g (22,2 mmol) de HNO_3 humeante se añade porción a porción 8-bromo-2-cloro-7-fluoroquinolina (4,8 g, 18,5 mmol). La mezcla se calienta a 100 °C durante 2 h. Se añade HNO_3 (0,17 g) adicional y se agita durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se vierte en agua helada, se extrae con EtOAc, se filtra a través de gel de sílice y se cristaliza a partir de heptano-tolueno para producir 2,3 g (50 %) de 8-bromo-2-cloro-7-fluoro-nitroquinolina. Se calientan 2,3 g (7,54 mmol) de 8-bromo-2-cloro-7-fluoro-nitroquinolina a 100 °C durante 5 h en una solución que contiene 16 ml de CH_3COOH , 3,2 ml de H_2O y 5 ml de HCl concentrado. La mezcla se vierte en agua, el precipitado formado se filtra, se agita en EtOAc y se filtra para producir 1,71 g de 8-bromo-7-fluoro-5-nitro-1H-quinolin-2-ona. A una suspensión se añaden 1,7 g (5,92 mmol) de 8-bromo-7-fluoro-5-nitro-1H-quinolin-2-ona y 2,3 g (35,5 mmol) de HCOONH_4 en 10 ml de etanol 0,1 g de Pd-C al 10 % y se agita durante 2 h a 60 °C. Un sólido desapareció y después se formó de nuevo. El precipitado se filtra, se disuelve en 3 ml de DMSO y se filtra a través de gel de sílice. Se añaden 15 ml de agua al eluato, el precipitado se filtra y se seca para producir 0,5 g (47 %) de 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona. RMN ^1H (DMSO- d_6); δ = 6,14 (dd, 1 H), 6,20 (dd, 1 H), 6,23 (d, 1 H), 6,27 (a, 2H), 8,06 (d, 1 H), 11,50 (a, 1 H).

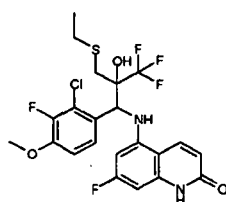
5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

A 1,6 g (9 mmol) de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 1,69 g (9 mmol) de 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído en 27 ml de tolueno y 8 ml de 1,4-dioxano se añaden 1,96 ml de ácido acético y 7 ml de ortotitanato de tetrabutilo. La mezcla se calienta a lo largo de 20 horas a 110 °C, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en una solución acuosa de fluoruro de amonio. Se añade acetato de etilo y la mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora. Las fases se separan y la adición de etilacetato se repite dos veces mientras se realiza agitación a reflujo y las fases se separan mientras todavía están calientes. Las fases orgánicas combinadas se concentran y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo, después metanol en diclorometano del 15 % al 20 %) para producir 2,5 g de 5-[[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-metiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona. Se lavaron 465 mg de NaOH (55 % en aceite mineral, 9,7 mmol) con THF seco y se suspendieron junto con 2,6 g (7,5 mmol) de 5-[[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-metiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona en 90 ml de THF. Se añade cloruro de *t*-butildimetilsililo como sólido y la mezcla se agita durante 3,5 horas mientras se vuelve una solución transparente. En paralelo 0,96 ml de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano en 24 ml de THF y 7 ml de hexano se enfrían a -100 °C y se añaden 4,5 ml de una solución de *n*-butilitio 2,5 M en hexano a lo largo de 10 minutos mientras que la temperatura no excede -95 °C. 10 minutos después de la adición completa se añade la solución previamente preparada de 1-*t*-butildimetilsilil-5-[[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-metiliden]amino]-7-fluoroquinolin-2-ona en THF a lo largo de 30 minutos mientras que la temperatura no excede -95 °C. Después de 3 horas a -100 °C se añaden 7,5 ml de éter de dietilo y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se inactiva por adición de solución saturada de cloruro de amonio. Después de agitar durante 30 minutos las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y después se evapora. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo en hexano 50 a 100 %) produce 2,14 g de 5-[[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometiloxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona que se usa para algunos de los siguientes ejemplos para abrir el anillo de oxirano con diferentes nucleófilos. RMN ^1H (DMSO- d_6); δ = 2,62 (m, 1 H), 3,29 (d, 1 H), 3,87 (s, 3H), 5,49 (d, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 6,34 (d, 1 H), 6,37 (d, 1H), 7,04 (d, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 11,63 (s, 1 H).

A 65 mg (0,14 mmol) de 5-[[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 92 mg (0,28 mmol) de Cs_2CO_3 en 0,5 ml de DMF se añaden 0,21 ml de una solución 1 M de mercaptano de metilo en DMF. La mezcla se agita vigorosamente durante 20 horas y se añade agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente la cromatografía en capa fina en gel de sílice (acetato de etilo) produce 22 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3); δ = 1,91 (s, 3H), 2,68 (d, 1 H), 3,04 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,21 (d, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 5,94 (d, 1 H), 6,38 (dd, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 7,24 (dd, 1H), 7,84 (d, 1 H).

Ejemplo 2

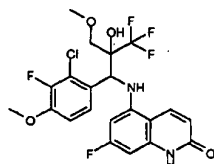


5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-((etilsulfanil)metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

A 66 mg (0,14 mmol) de 5-[[[(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona obtenidos en el ejemplo 1 y 93 mg (0,29 mmol) de Cs₂CO₃ en 0,6 ml de DMF se añaden 16 µl (0,22 mmol) de mercaptano de etilo en DMF. La mezcla se agita vigorosamente durante 20 horas y se añade agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente la cromatografía en capa fina en gel de sílice (acetato de etilo) produce 14 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃); δ = 1,07 (t, 3H), 2,27 (dc, 2H), 2,69 (d, 1 H), 3,06 (d, 1 H), 3,88 (s, 3H), 5,20 (d, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 5,92 (d, 1 H), 6,37 (dd, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,84 (d, 1 H).

Ejemplo 3

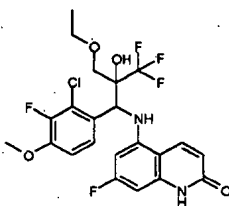


5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

2,14 g (4,64 mmol) de 5-[[[(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona obtenidos en el ejemplo 1 se agitan con 2,57 g (7,9 mmol) de carbonato de cesio en 37 ml de etanol. Después de 3 días se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (metanol en diclorometano 0 al 5 %) produce 0,98 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CD₃OD); δ = 3,07 (d, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 6,02 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H).

Ejemplo 4

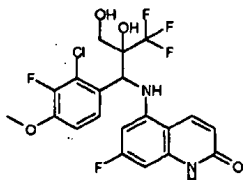


5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

Se agitan 70 mg (0,15 mmol) de 5-[[[(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona obtenida en el Ejemplo 1 con 84 mg (0,26 mmol) de carbonato de cesio en 0,67 ml de etanol. Después de 40 horas se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente la cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (acetato de etilo) produce 22 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃); δ = 1,15 (t, 3H), 3,39 (dq, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,51 (dq, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,26 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo 5

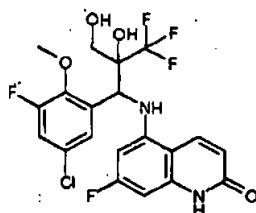


5-[[1-(2-Chloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

Se agitan 250 mg (0,54 mmol) de 5-[[[(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona con 353 mg (1,1 mmol) de carbonato de cesio en 3 ml de DMF, 1,9 ml de agua y 0,5 ml de DMSO. Se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (metanol en diclorometano 0 al 5 %) produce 0,98 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CD₃OD); δ = 3,60 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,96 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H).

Ejemplo 6



5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-Cloro-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído

- 5 A 5 g (34 mmol) de 4-Cloro-2-fluorofenol y 416 mg (3,41 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 18 ml de THF se añaden 3,7 ml (37,5 mmol) de isocianato de isopropilo y la mezcla se calienta durante 20 horas a 60 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añade HCl 2 M y la fase acuosa se extrae con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar 7,2 g de éster 4-cloro-2-fluorofenílico de ácido isopropilcarbámico como el producto bruto. A 7,2 g (31 mmol) de éster 4-cloro-2-fluorofenílico de ácido isopropilcarbámico y 5,1 ml de tetrametilendiamina en 300 ml de éter de dietilo se añaden 5,9 ml (32,5 mmol) de (trimetilsilil)(trifluorometan)sulfonato a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla se enfría hasta -70 °C, se añaden 10,2 ml de tetrametilendiamina y 27 ml de una solución de n-BuLi 2,5 M sucesivamente. Después de una hora a -70 ° se añaden 24 ml de DMF a -70 °C y la mezcla se agita durante otra hora a -70 °C. Se añaden 130 ml de etanol y 36 ml de una solución acuosa de NaOH 2 M y la reacción se calienta a temperatura ambiente a lo largo de 18 horas. La mezcla de reacción se ajusta ácida por adición de 100 ml de HCl acuoso 2 M y se reparte entre éter de dietilo y agua. La fase acuosa se extrae con éter de dietilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice para producir 1,1 g de 5-cloro-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído. Se agitan vigorosamente 1,1 g (6,1 mmol) de 5-cloro-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído y 1,56 g (11,3 mmol) de carbonato potásico en 11 ml de DMF mientras se añaden 0,7 ml de yoduro de metilo. Se continúa la agitación durante 18 horas y se añade agua. La fase acuosa se extrae con éter de dietilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 al 10 %) para producir 570 mg de 5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído. RMN ¹H (CDCl₃); δ = 4,10 (d, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 10,35 (s, 1H).

25 5-[[[(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

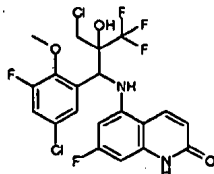
- A 0,54 g (3 mmol) de 5-amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 0,57 g (3 mmol) de 5-cloro-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído en 9 ml de tolueno y 2,6 ml de 1,4-dioxano se añaden 0,65 ml de ácido acético y 2,4 ml de ortotitanato de tetrabutilo. La mezcla se calienta durante 17 horas a 110 °C, se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en una solución acuosa de fluoruro de amonio. Se añade acetato de etilo y la mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora. Se separan las fases y la adición de acetato de etilo se repite dos veces mientras se agita bajo reflujo y se separan las fases cuando todavía están calientes. Las fases orgánicas combinadas se concentran y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo, después metanol en diclorometano 10 % al 20 %) para producir 0,63 g de 5-[[1-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)metiliden]-amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona. Se lavaron 57 mg de NaH (55 % en aceite mineral, 1,4 mmol) con THF seco y se suspendieron junto con 0,63 g (1,8 mmol) de 5-[[1-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)metiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona en 22 ml de THF. Se añade cloruro de *t*-butildimetilsililo como sólido y la mezcla se agita durante 2,5 horas mientras se vuelve una solución transparente. En paralelo se enfrían 0,24 ml de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropeno en 6 ml de THF y 2 ml de hexano a -100 °C y se añaden 1,1 ml de una solución de *n*-butilitio 2,5 M en hexano durante 10 minutos mientras que la temperatura no exceda -95 °C. Después de 10 minutos de la adición completa se añade la solución previamente preparada de 1-{*t*-butildimetilsilil}-5-[[1-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)metiliden]amino]-7-fluoroquinolin-2-ona en THF durante 20 minutos mientras que la temperatura no exceda -95 °C. Después de 3,5 horas a -100 °C se añaden 2 ml de éter de dietilo y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se interrumpe por adición de solución saturada de cloruro de amonio. Después de agitar durante 30 minutos las fases se separan y la capa acuosa se extrae con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y después se evaporan. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 al 100 %) produce 152 mg de 5-[[[(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)(2-trifluorometiloxiranil)metil]-amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona RMN ¹H (CDCl₃); δ = 2,48 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 4,11 (s, 3H), 5,13 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,88 (d, 1H) y 87 mg de 5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

Se agitan 50 mg (0,11 mmol) de 5-[[[(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)(2-trifluorometil-oxiranil)metil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona con 67 µl de ácido perclórico (70 %) en 0,55 ml de DMF durante 24 horas a 40 °C. Se añaden 67 µl adicionales de ácido perclórico (70 %) y la mezcla se agita durante 48 horas adicionales a 40 °C. Se añade solución acuosa saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan

con salmuera y se secan sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente la cromatografía en capa fina en gel de sílice (acetato de etilo) produce 39 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CD₃OD); δ = 3,49 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,14 (d, 3H), 5,48 (s, 1H), 6,12 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,10 (d, 1H).

5 Ejemplo 7

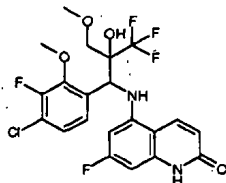


5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

Puede aislarse como un producto de la síntesis de epóxido del ejemplo 6 después del tratamiento posterior con cloruro de amonio acuoso.

¹H-RMN (DMSO-d₆); δ = 3,88 (d, 1H), 4,00 (d, 3H), 4,19 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,37 (d, 2H), 6,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

Ejemplo 8



5-[[1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metanona.

Se enfría 1 g (6,2 mmol) de 3-Cloro-2-fluoroanisol en 10 ml de THF a -70 °C y se añaden 2,7 ml de una solución de n-butilitio 2,5 M en hexano. Después de 1,5 horas a -70 ° se añade 1 g (6,9 mmol) de N,N'-dimetoxi-N,N'-dimetilurea en 6 ml de THF a -70 °C y la mezcla se agita otra hora a -70 °C. Se añaden 7,5 ml de un HCl acuoso 2 M y la reacción se calienta a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se reparte entre éter de dietilo y agua. La fase acuosa se extrae con éter de dietilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 al 30 %) para dar 0,59 g de 4-cloro-3-fluoro-2,N-dimetoxi-N-metilbenzamida. RMN ¹H (CDCl₃); δ = 3,35 (ancho, 3H), 3,49 (ancho, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,99 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H).

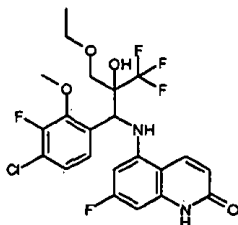
Se enfrían 0,44 ml (5,1 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano en 7,5 ml de THF y 2,2 ml de hexano a -100 °C y se añaden 2,03 ml de una solución de n-butilitio 2,5 M (5,1 mmol) en hexano durante 15 minutos mientras que la temperatura no exceda -95 °C. Después de 10 minutos de la adición completa se añaden 0,57 g (2,3 mmol) de 4-cloro-3-fluoro-2,N-dimetoxi-N-metilbenzamida en 10 ml de THF durante 15 minutos mientras que la temperatura no exceda -95 °C. Después de 3 horas a -100 °C se añaden 2,3 ml de éter de dietilo y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se inactiva por adición de solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con éter de dietilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y luego se evaporan para producir 570 mg de (4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metanona. RMN ¹H (CDCl₃); δ = 2,99 (dq, 1H), 3,37 (d, 1H), 4,14 (d, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H).

Se agitan 285 mg (0,95 mmol) de (4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)oxiranil]metanona con 622 mg (1,9 mmol) de carbonato de cesio en 6,7 ml de metanol. La reacción se inactiva por adición de agua después de un día. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y luego se evaporan para producir 262 mg de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metoximetilpropan-1-ona. A 27 mg (0,15 mmol) de 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 50 mg (0,15 mmol) de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metoximetilpropan-1-ona en 0,45 ml de tolueno y 0,13 ml de 1,4-dioxano se añaden 33 µl de ácido acético y 0,12 ml de ortotitanato de tetra butilo. La mezcla se calienta durante 20 horas hasta 110 °C, se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en una solución acuosa de fluoruro de amonio. Se añade acetato de etilo y la mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos. Se separan las fases y se extraen dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentran para producir cuantitativamente 5-[[1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metoximetilpropiliden]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona. La imina sin tratar en 4,2 ml de metanol se enfría hasta 5 °C y se añaden 120 mg de borohidruro de sodio en varias porciones durante el periodo de 72 horas. La reacción se inactiva por adición de solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con agua y acetato de etilo. Las fases se separan, la capa

acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente la cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (acetona en cloruro de metileno, 30 %) produce 9,5 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CD₃OD); δ = 3,44 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 4,05 (d, 3H), 5,44 (s, 1H), 6,03 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H).

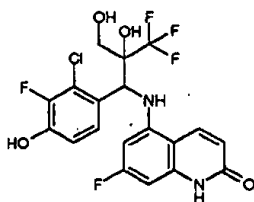
Ejemplo 9



5-([1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona 1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-etoximetil-2-hidroxiopropan-1-ona

Se agitan 285 mg (0,95 mmol) de (4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)[2-(trifluorometil)-oxiranil]metanona obtenida en el ejemplo 8 con 622 mg (1,9 mmol) de carbonato de cesio en 8 ml de etanol. La reacción se inactiva por adición de agua después de 1 día. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y luego se evaporan para dar 173 mg de 1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-etoximetil-2-hidroxiopropan-1-ona. RMN ¹H (CDCl₃); δ = 1,20 (t, 3H), 3,60 (dq, 1H), 3,62 (dq, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,97 (d, 3H), 4,09 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H). A 26 mg (0,15 mmol) de 5-Amino-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona y 50 mg (0,15 mmol) de 1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-etoximetil-2-hidroxiopropan-1-ona en 0,44 ml de tolueno y 0,13 ml de 1,4-dioxano se añaden 30 µl de ácido acético y 0,11 ml de ortotitanato de tetrabutilo. La mezcla se calienta durante 20 horas hasta 110 °C, se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte sobre una solución acuosa de fluoruro de amonio. Se añade acetato de etilo y la mezcla se agita vigorosamente durante 30 minutos. Se separan las fases y se extraen dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentran para producir cuantitativamente 5-([1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-etoximetil-2-hidroxiopropilidil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona. La imina sin tratar en 4,7 ml de metanol se enfría hasta 5 °C y se añaden 180 mg de borohidruro de sodio en múltiples porciones durante 72 horas. La reacción se inactiva por adición de solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con agua y acetato de etilo. Las fases se separan, la capa acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente la cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (acetona en cloruro de metileno al 30 %) produce 3,2 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD); δ = 1,25 (t, 3H), 3,58 (dq, 1H), 3,59 (dq, 1H), 3,68 (dq, 1H), 3,74 (d, 1H), 4,05 (d, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,02 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H).

Ejemplo 10



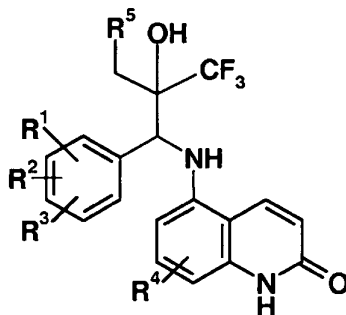
5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

A 100 mg (0,20 mmol) de 5-([1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona del ejemplo 3 en 8,6 ml de diclorometano a -30 °C se añaden 1,6 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano en argón. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas en un intervalo de temperatura entre 0 °C y 25 °C. La mezcla de reacción se mezcla a 0 °C con solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la dilución con acetato de etilo el lote se deja alcanzar la temperatura ambiente, se agita durante 10 minutos y se separan las fases. La fase acuosa se acidifica con HCl 4 M y se extrae con metanol al 10 % en diclorometano. Después de la retirada del disolvente la cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (acetato de etilo / metanol 4 : 1) produce 16 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (CD₃OD); δ = 3,62 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,99 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I



(I),

en la que

- 5 R^1 y R^2 son independientemente el uno del otro hidrógeno, flúor, cloro, un grupo metoxi;
 R^3 es hidrógeno, flúor, cloro o un grupo metoxi;
 R^4 es flúor;
 R^5 es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, $-S-CH_3$, $-S-CH_2-CH_3$, $-O-CH_3$ u $-O-CH_2-CH_3$;

y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

10 2. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados de la lista que consiste en

- 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
15 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
20 5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-[[1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
25 5-[[1-(4-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

30 3. Compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados de la lista que consiste en

- 5-((1S,2R)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-((1S,2R)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
35 5-((1S,2S)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-((1S,2S)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
40 5-((1S,2S)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona
5-((1S,2S)[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

5-((1*S*,2*R*)[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona
5-((1*S*,2*S*)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino)-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

5 y sus sales, solvatos o sales de solvatos.

4. Uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula I de al menos una de las reivindicaciones 1-3 para la fabricación de agentes farmacéuticos.

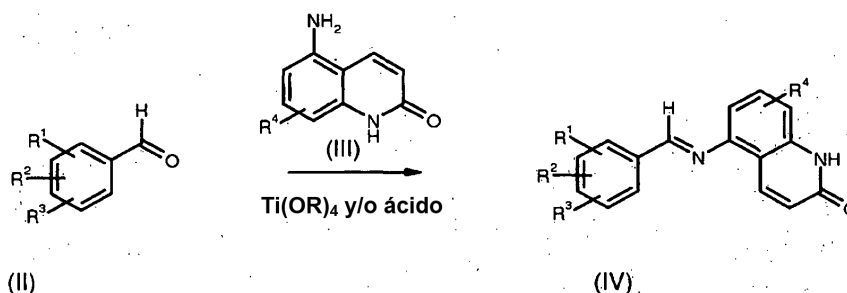
5. Uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula I de al menos una de las reivindicaciones 1-3 para la fabricación de agentes farmacéuticos para tratar enfermedades seleccionadas de:

- (i) enfermedades pulmonares, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (ii) enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades de las articulaciones, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (iii) alergias o enfermedades pseudoalérgicas, que coinciden con procesos inflamatorios y/o proliferativos,
- (iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis),
- (v) enfermedades dermatológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (vi) enfermedades renales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (vii) enfermedades hepáticas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (viii) enfermedades gastrointestinales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (ix) enfermedades proctológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (x) enfermedades oftalmológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (xi) enfermedades del área oído-nariz-garganta, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (xii) enfermedades neurológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (xiii) enfermedades de la sangre, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (xiv) enfermedades tumorales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (xv) enfermedades endocrinas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (xvi) trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto frente a hospedador,
- (xvii) condiciones de choque graves,
- (xviii) terapia de sustitución en insuficiencia suprarrenal primaria innata, insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, insuficiencia suprarrenal secundaria innata, insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida,
- (xix) emesis, que coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos,
- (xx) dolores de origen inflamatorio,
- (xxi) otras fases diferentes de enfermedades seleccionadas de diabetes de tipo I (diabetes insulino dependiente), osteoartritis, síndrome de Guillain-Barre, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, arteriosclerosis, lesión por reperfusión, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión múltiple de órganos secundaria a un traumatismo, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados a hemodiálisis, leucoféresis y transfusión granulocítica.

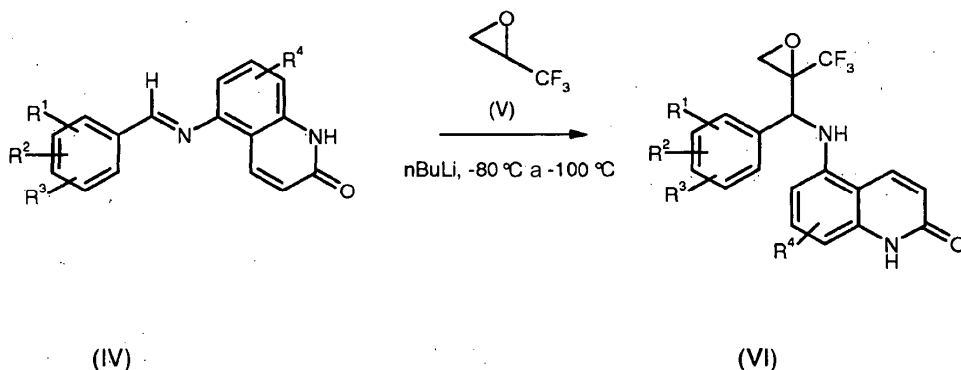
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones 1-3 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Procedimiento de fabricación de los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se realizan las siguientes etapas:

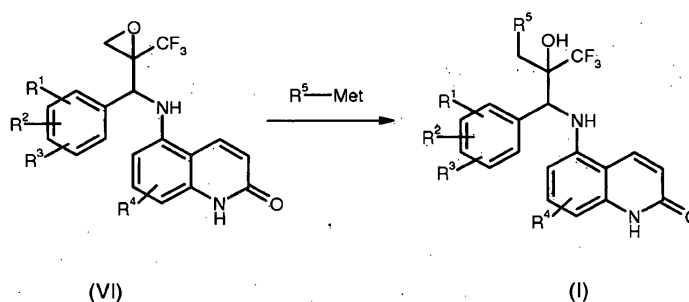
etapa a):



etapa b):

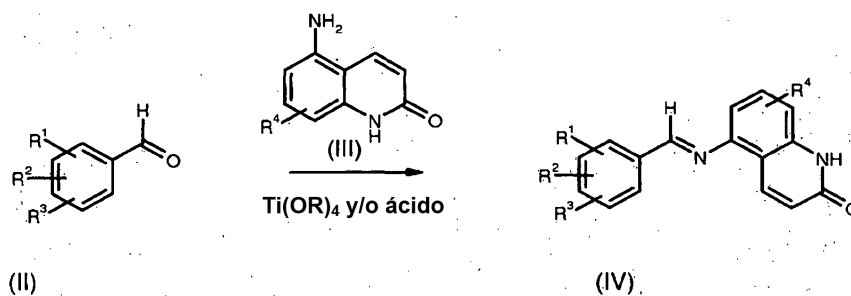


etapa c):



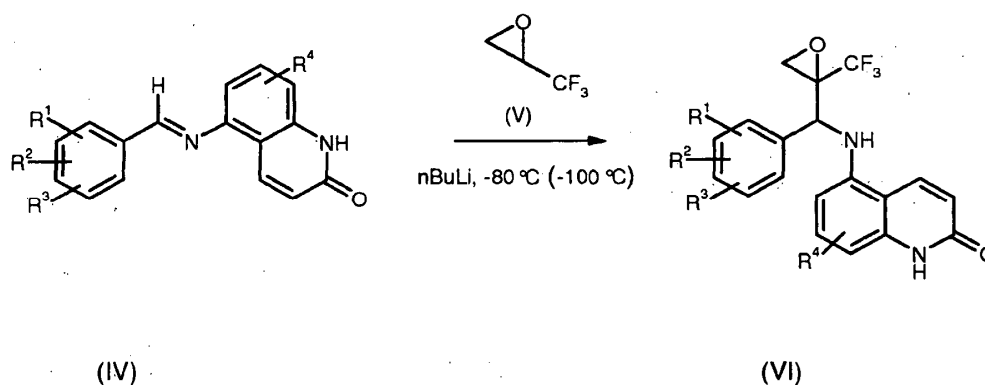
5 en las que todos los restos tienen las definiciones como se dan en la reivindicación 1 y R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y Met significa metales alcalinos, metales alcalinotérreos, aluminio, cobre, silicio o estaño.

8. La etapa a) del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 para la fabricación de intermedios de fórmula general IV, **caracterizada porque** los benzaldehídos de fórmula general II se hacen reaccionar con aminoquinolonas sustituidas de fórmula III en iminas de fórmula general IV en presencia de ácidos de Lewis y/o en
10 condiciones ácidas,



en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados que se definen en la reivindicación 1 y R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

9. La etapa b) del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 para la fabricación de intermedios de fórmula general VI, **caracterizada porque** se hace reaccionar trifluoroepoxipropano V metalizado, opcionalmente estando en su forma enantioméricamente pura, con iminas de fórmula IV a bajas temperaturas para dar epóxidos de fórmula
15 general VI

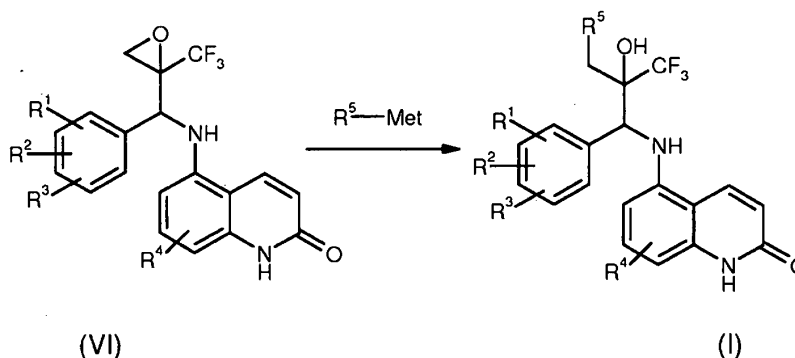


en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados que se definen en la reivindicación 1 y opcionalmente se realiza posteriormente una separación de los diastereoisómeros.

- 5 10. La etapa c) del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 para la fabricación de compuestos de fórmula general I, **caracterizada porque** los epóxidos de fórmula general VI opcionalmente en su forma enantioméricamente pura se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general R^5 -Met

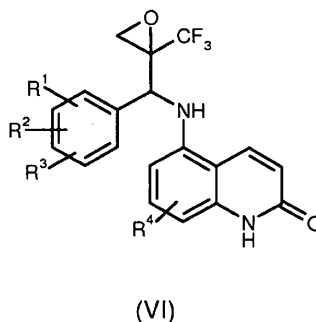
10 por lo cual Met significa metales alcalinos, metales alcalinotérreos, aluminio, cobre, silicio o estaño y R^5 tiene las definiciones como se definen en la reivindicación 1, en presencia de ácidos de Lewis, o

se abren directamente mediante cianuros, aminas, alcoholes, tioalcoholes, halogenuros y/o agua en presencia de bases o ácidos próticos fuertes, para producir compuestos de fórmula general I



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados que se definen en la reivindicación 1 y opcionalmente se realiza posteriormente una separación de los diastereoisómeros.

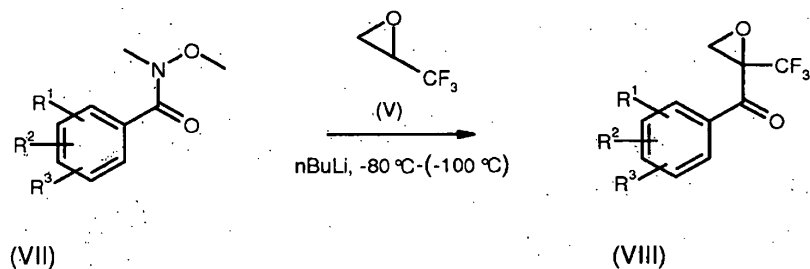
11. Compuestos de fórmula general VI de acuerdo con la reivindicación 9,



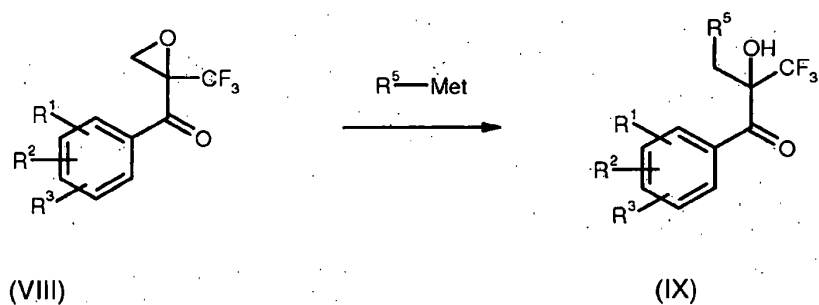
- 20 en forma de una mezcla racémica o como isómero enantioméricamente puro.

12. Procedimiento para la fabricación de los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que se realizan las siguientes etapas:

etapa a):

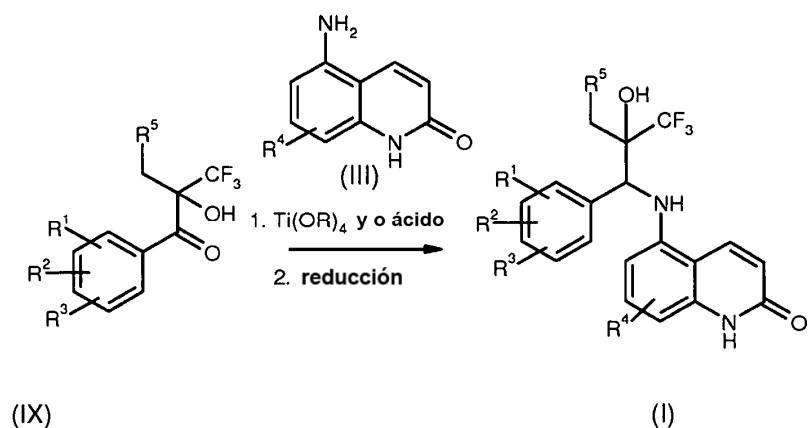


etapa b):



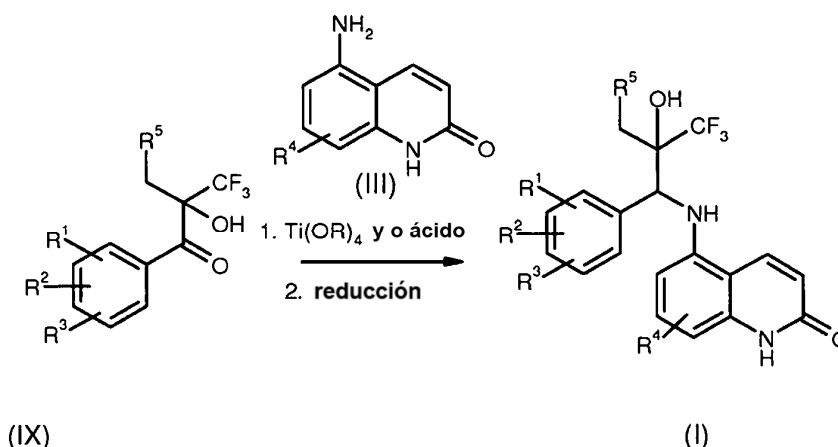
5

etapa c):



en las que todos los restos tienen el significado como se define en la reivindicación 1, Met significa metales alcalinos, metales alcalinotérreos, aluminio, cobre, silicio o estaño y R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

- 10 13. La etapa c) del procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 para la fabricación de compuestos de fórmula general I, **caracterizada porque** cetonas del tipo (IX) opcionalmente en su forma enantioméricamente pura pueden condensarse con aminoquinolonas sustituidas del tipo (III) en iminas y posterior o simultáneamente pueden reducirse para producir compuestos de fórmula I



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1 y R es como se define en la reivindicación 8 y opcionalmente puede realizarse posteriormente una separación de los diastereoisómeros.

14. Una composición que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

- un inhibidor de PDE4 que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un agonista selectivo del adrenoceptor β .sub2 tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol;
- un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- un modulador de la función del receptor de quimiocinas (tal como un antagonista del receptor CCR1); o
- un inhibidor de la función de la quinasa p38.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad es una enfermedad dermatológica, que coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad dermatológica se selecciona de dermatitis atópica, todas las formas de eccema, erupciones de cualquier origen o dermatosis, psoriasis y grupos de parapsoriasis, pitiriasis rubra pilaris, dermatosis ampulosa, enfermedades del grupo liquenoide, prurito, eccema seborreico, grupo de rosácea, eritema exudativo multiforme, balanitis, vulvitis, manifestación de enfermedades vasculares, pérdida del cabello, linfoma cutáneo.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad dermatológica es dermatitis atópica.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad dermatológica es psoriasis.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-[[1-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona.