

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/100100 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 239/74 (2006.01) C07C 69/732 (2006.01)
C07D 239/80 (2006.01) C07C 69/734 (2006.01)
C07D 309/36 (2006.01) C07D 215/22 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01) A61K 31/365 (2006.01)
C07D 209/46 (2006.01) A61K 31/4035 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 237/32 (2006.01) A61K 31/473 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)

61, 13469 Berlin (DE). **BUCHMANN, Bernd** [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, 16540 Hohenneuendorf (DE). **KROLIKIEWICZ, Konrad** [DE/DE]; Ehrenpreisweg 33, 12357 Berlin (DE). **MENGEL, Anne** [DE/DE]; Bredowstrasse 24, 10551 Berlin (DE).

(74) **Anwälte:** SEUSS, Thomas usw.; Albrecht, Lücke & Jungblut, Gelfertstrasse 56, 14195 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/002743

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. März 2006 (20.03.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 014 089.0 22. März 2005 (22.03.2005) DE

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Muellerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **BERGER, Markus** [DE/DE]; Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE). **BÄURLE, Stefan** [DE/DE]; Fischzug 21H, 10245 Berlin (DE). **SCHÄCKE, Heike** [DE/DE]; Gartenstrasse 105, 10115 Berlin (DE). **REHWINKEL, Hartmut** [DE/DE]; Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). **REHWINKEL, Hartmut** [DE/DE]; Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). **SCHMEES, Norbert** [DE/DE]; Bondickstrasse

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

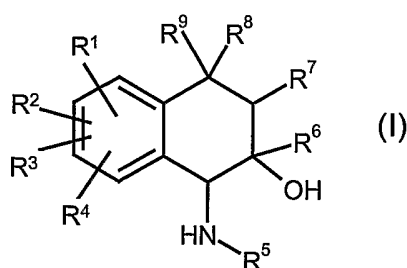
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) **Title:** TETRAHYDRONAPHTHALENE DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

(54) **Bezeichnung:** TETRAHYDRONAPHTHALINDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ENTZÜNDUNGSHEMMER



(57) **Abstract:** The invention relates to tetrahydronaphthalene derivatives of general formula (I), to a method for their production and to their use as anti-inflammatory agents.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Tetrahydronaphthalinderivate der allgemeinen Formel (I); Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

WO 2006/100100 A1

Tetrahydronaphthalinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer

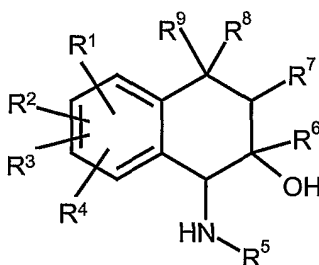
Die Erfindung betrifft Tetrahydronaphthalinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

- 5 Aus dem Stand der Technik WO 02/10143 sind offenkettige nicht steroidale Entzündungshemmer bekannt. Diese Verbindungen zeigen im Experiment Wirkdissoziationen zwischen antiinflammatorischen und unerwünschten metabolischen Wirkungen und sind den bisher beschriebenen, nichtsteroidalen Glucocorticoiden überlegen oder weisen zumindest eine ebenso gute Wirkung
10 auf.

Die Verbindungen des Standes der Technik weisen noch immer Nachteile auf, so dass der Fachmann motiviert ist, weiterhin nach neuen Verbindungen, die an den Glukokortikoidrezeptor binden, zu suchen.

- Es sind nun Verbindungen gefunden worden, die eine mindestens vergleichbare
15 Wirkung wie die im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



EPO -DG 1

20. 03. 2006

118

(I)

worin

- 20 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_{10})-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1 - C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1 - C_5)-Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe
25 oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-
(CH_2) $_n$ -O-, -O-(CH_2) $_n$ -CH $_2$ -, -O-CH=CH-, -(CH_2) $_{n+2}$ -, -NH-(CH_2) $_{n+1}$, N(C_1 - C_3 -alkyl)-
(CH_2) $_{n+1}$, -NH-N=CH-, wobei $n = 1$ oder 2 ist und die endständigen Atome mit
direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

- oder $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, wobei R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkyl oder $(\text{CO})\text{-C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl}$ sein können,
- R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte
- 5 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-Alkylgruppe}$, eine gegebenenfalls substituierte $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-Alkoxygruppe}$, eine $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-Alkylthiogruppe}$, eine $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Perfluoralkylgruppe}$, R^5 eine $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkylgruppe}$, eine durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, Halogenatome, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkoxygruppen}$ substituierte $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkylgruppe}$,
- 10 eine gegebenenfalls substituierte $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-Cycloalkylgruppe}$, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkylgruppen}$ (welche gegebenenfalls substituiert sein
- 15 können durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 COOR^{10} -Gruppen), $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkoxygruppen}$, Hydroxygruppen, Halogenatomen, 1-2 $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Exoalkylidengruppen}$ substituierte, gegebenenfalls 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bityklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position
- 20 mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann, R^6 eine $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkylgruppe}$ oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkylgruppe}$, eine $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-Cycloalkylgruppe}$, eine $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-Cycloalkyl}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkylgruppe}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-Cycloalkyl}(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkenylgruppe}$,
- 25 eine Heterocyclylgruppe, eine Heterocyclyl $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkylgruppe}$, Heterocyclyl $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkenylgruppe}$, eine Arylgruppe, eine Aryl $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkylgruppe}$, Aryl $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkenylgruppe}$, Aryl $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkinylgruppe}$, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Ketogruppen, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkylgruppen}$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkoxygruppen}$, Halogenatome, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Exoalkylidengruppen}$ substituierte, ein oder mehrere
- 30 Stickstoffatome und/oder Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome enthaltende mono- oder bityklische Heteroarylgruppe, eine Heteroaryl $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkylgruppe}$ oder eine Heteroaryl $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{alkenylgruppe}$ wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem

- Tetrahydronaphthalinsystem verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,
- R^7 ein Halogenatom, eine (C₁-C₁₀)-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch OR¹⁰, SR¹⁰, N(R¹⁰R¹¹) oder 1-3 Halogenatome substituiert sein kann,
- 5 R^8 und R^9 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe, die mit OR¹⁰, SR¹⁰, N(R¹⁰R¹¹) substituiert sein kann, eine Cyanogruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Ringsystems einen (C₃-C₆)-Cycloalkylring oder gemeinsam eine gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder Cyano substituierte (C₁-C₅)-Alkylidengruppe oder
- 10 R^7 und R^8 gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtegliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterozyklus, der gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-4 Halogenatome substituiert ist, bedeuten.
- 15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel (I), worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₁₀)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₁₀)-Alkoxygruppe, eine (C₁-C₁₀)-Alkylthiogruppe, eine (C₁-C₅)-Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe
- 20 oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2}-, wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Atome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind, oder NR¹⁰R¹¹, wobei R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl oder (CO)-C₁-C₅-Alkyl sein können,
- 25 R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₁₀)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₁₀)-Alkoxygruppe, eine (C₁-C₁₀)-Alkylthiogruppe, eine (C₁-C₅)-Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe,
- 30 R^5 eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe, eine durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C₁-C₅)-Alkoxygruppen substituierte C₁-C₁₀-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2

- (C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C₁-C₃)-Exoalkylidengruppen substituierte 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische
- 5 Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können
- R⁶ eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine
- 10 Aryl(C₁-C₈)alkylgruppe, Aryl(C₂-C₈)alkenylgruppe, eine (C₃-C₇)Cycloalkylgruppe, eine (C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₈)alkylgruppe, (C₃-C₇)Cycloalkyl(C₂-C₈)alkenylgruppe
- R⁷ ein Halogenatom, eine (C₁-C₁₀)-Alkylgruppe, die gegebenenfalls mit OR¹⁰, SR¹⁰, N(R¹⁰R¹¹) oder 1-3 Halogenatomen substituiert sein kann
- 15 R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die mit OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹¹ substituiert sein dürfen, eine Cyanogruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinringes einen (C₃-C₆)-Cycloalkylring oder zusammen eine (C₁-C₅)-Alkylidengruppe oder
- 20 R⁷ und R⁸ gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterozyklus, der gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-4 Halogenatome substituiert ist, bedeuten.
- 25 Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel (I), worin
- R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₅)-Alkoxygruppe, eine Cyanogruppe
- 30 oder R¹ und R² zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2}-, wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Atome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1 - C_{10})-Alkoxygruppe,

R^5 eine C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, eine durch eine oder mehrere Gruppen
5 ausgewählt aus 1-3 Hydroxygruppen oder Halogenatome substituierte C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1 - C_5)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1 - C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C_1 - C_3)-Exoalkylidengruppen substituierte

10 Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyll-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Chinolonyll-, Isochinolonyll-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyll-, Chinoxalinyll-, Cinnolinyll-, Phthalazinyll-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyll-, Dihydroindolonyll-, Dihydroisoindolonyll-, Benzimidazol- oder
15 Indolylgruppe,

wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können

R^6 eine (C_1 - C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder
20 vollständig fluorierte (C_1 - C_5)-Alkylgruppe

R^7 ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die mit OR^{10} , SR^{10} , $N(R^{10}R^{11})$ oder 1-3 Halogenatomen substituiert sein dürfen

R^8 und R^9 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die mit OR^{10} , SR^{10} , $N(R^{10})_2$ substituiert sein
25 dürfen, eine Cyanogruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinringes einen (C_3 - C_6)-Cycloalkylring oder zusammen eine (C_1 - C_5)-Alkylidengruppe oder

R^7 und R^8 gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterozyklus, der gegebenenfalls durch 1-2
30 Ketogruppen, 1-2 (C_1 - C_5)-Alkylgruppen, 1-2 (C_1 - C_5)-Alkoxygruppen, 1-4 Halogenatome substituiert ist, bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel (I), worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₅)-Alkoxygruppe, oder zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2}-, wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Atome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

R^3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₁₀)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₁₀)-Alkoxygruppe, R^4 ein Wasserstoffatom

R^5 eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2-(C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C₁-C₃)-Exoalkylidengruppen substituierte

Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinoliny-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe,

wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^6 eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe

R^7 ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R^8 und R^9 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinringes einen (C₃-C₆)-Cycloalkylring oder zusammen eine Methylen oder Ethylen, oder

R^7 und R^8 gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterozyklus,

bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel (I), worin

- R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-
5 Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_5)-
Alkylgruppe, eine (C_1 - C_5)-Alkoxygruppe, eine Cyanogruppe oder
 R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$
, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$,
wobei $n = 1$ oder 2 ist und die endständigen Atome mit direkt benachbarten
10 Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
 R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-
Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_5)-
Alkylgruppe, eine (C_1 - C_5)-Alkoxygruppe,
 R^5 eine C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, eine durch eine oder mehrere Gruppen
15 ausgewählt aus 1-3 Hydroxygruppen oder Halogenatome substituierte C_1 - C_{10} -
Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt
aus 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1 - C_5)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1 - C_5)-Alkoxygruppen, 1-3
Hydroxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C_1 - C_3)-Exoalkylidengruppen
substituierte
20 Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-,
Dihydroisochinolinyll-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-,
Chinolinyll-, Isocholinyll-, Chinolonyll-, Isocholonyll-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-,
, Chinazolinyll-, Chinoxalinyll-, Cinnolinyll-, Phthalazinyll-, Chromenyl-,
Isochromenyl-, Chromenonyll-, Isochromenonyll-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyll-,
25 Dihydroindolonyll-, Dihydroisoindolonyll-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe,
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des
Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an
einer oder mehreren Stellen hydriert sein können
 R^6 eine (C_1 - C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder
30 vollständig fluoriierte (C_1 - C_5)-Alkylgruppe
 R^7 ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die mit OR^{10} , SR^{10} ,
 $N(R^{10}R^{11})$ oder 1-3 Halogenatomen substituiert sein dürfen

- R^8 und R^9 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die mit OR^{10} , SR^{10} , $N(R^{10})_2$ substituiert sein dürfen, eine Cyanogruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinringes einen (C_3-C_6) -Cycloalkylring oder zusammen eine
5 (C_1-C_5) -Alkylidengruppe oder
 R^7 und R^8 gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterozyklus, der gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C_1-C_5) -Alkylgruppen, 1-2 (C_1-C_5) -Alkoxygruppen, 1-4 Halogenatome substituiert ist, bedeuten.
- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel (I), worin
 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_5) -Alkylgruppe, eine (C_1-C_5) -Alkoxygruppe, oder zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-$
15 $(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, wobei $n = 1$ oder 2 ist und die endständigen Atome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
 R^3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_5) -Alkylgruppe, eine (C_1-C_5) -Alkoxygruppe,
20 R^4 ein Wasserstoffatom
 R^5 eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus 1-2 Ketogruppen, 1-2- (C_1-C_5) -Alkylgruppen, 1-2- (C_1-C_5) -Alkoxygruppen, 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C_1-C_3) -Exoalkylidengruppen substituierte
25 Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyll-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chromenyl-, Isochromenyl-, Chromenonyl-, Isochromenonyl-, Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyll-, Chinoxalinyll-, Cinnolinyll-, Phthalazinyl-, 1,7- oder 1,8-
30 Naphthyridinyll-, Dihydroindolonyll-, Dihydroisoindolonyll-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe,
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des

Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R⁶ eine vollständig fluorierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe

R⁷ eine Methyl- oder Ethylgruppe,

- 5 R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder zusammen eine Methylen- oder Ethylidengruppe, oder R⁷ und R⁸ gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbozyklus, bedeuten.

- 10 Ein bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₅)-Alkoxygruppe, R³ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom,

- 15 R⁴ ein Wasserstoffatom

R⁵ eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C₁-C₃)-Exoalkylidengruppen substituierte 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen

- 20 enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können

R⁶ vollständig fluorierte (C₁-C₃)-Alkylgruppe

- 25 R⁷ eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder zusammen eine Methylen- oder Ethylidengruppe, oder R⁷ und R⁸ gemeinsam einen annelierten fünf- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbozyklus,

- 30 bedeuten.

Ein bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel (I), worin

- R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_5) -Alkylgruppe, eine (C_1-C_5) -Alkoxygruppe, R^3 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, R^4 ein Wasserstoffatom
- 5 R^5 eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus einer Ketogruppe, einer (C_1-C_5) -Alkylgruppe, 1-2 Halogenatomen substituierte Chinazolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Phthalazinonyl-, Phthalazinyl-, Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroindolonyll-,
- 10 Dihydroisoindolonyll-, Isochromenyl, Isochromenonylgruppe R^6 vollständig fluorierte (C_1-C_3) -Alkylgruppe R^7 eine Methyl- oder Ethylgruppe, R^8 und R^9 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder zusammen eine Methylen- oder Ethylidengruppe, oder
- 15 R^7 und R^8 gemeinsam einen annelierten fünf- bis sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbozyklus, bedeuten.

- Besondere Untergruppen der vorliegenden Erfindung sind gekennzeichnet durch die Definitionen der Ansprüche 1 bis 4 mit der Definition für R^7 worin R^7
- 20 eine (C_1-C_5) -Alkylgruppe oder ein Halogenatom und bevorzugt worin R^7 eine (C_1-C_3) -Alkylgruppe und besonders bevorzugt worin R^7 eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet.

Definitionen

- Die Bezeichnung Halogenatom oder Halogen bedeutet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom. Bevorzugt ist ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom. Als Substituent
- 25 für R^5 ist ganz besonders bevorzugt das Fluoratom.

- Die Alkylgruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^{10} und R^{11} können geradkettig oder verzweigt sein und beispielsweise für eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl- oder n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylbutyl- oder 3-Methylbutylgruppe stehen. Eine C_1-C_3 -Alkylgruppe ist bevorzugt.
- 30 Sie können gegebenenfalls substituiert sein durch eine Gruppe ausgewählt aus

1-3 Hydroxy-, 1-3 Halogenatome, 1-3 (C₁-C₃)Alkoxy-, und/oder 1-3- COOR¹¹ Gruppen. Bevorzugt sind Hydroxygruppen.

Die Alkylgruppe R⁵ hat die im vorstehenden Absatz genannte Bedeutung, jedoch sind die möglichen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, (C₁-C₅)-Alkyloxy.

Die Alkylgruppen R⁸ und R⁹ haben die im vorstehenden Absatz genannte Bedeutung, jedoch sind die möglichen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe OR¹⁰, SR¹⁰ und N(R¹⁰R¹¹), wobei R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl oder (CO)C₁-C₅-Alkyl bedeutet und Alkyl ebenfalls wie oben definiert ist.

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

Die Alkylthiogruppen können geradkettig oder verzweigt sein und für eine Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio-, iso-Propylthio-, n-Butylthio, iso-Butylthio, tert.-Butylthio- oder n-Pentylthio-, 2,2-Dimethylpropylthio-, 2-Methylbutylthio- oder 3-Methylbutylthiogruppe stehen. Eine Methylthio- oder Ethylthiogruppe ist bevorzugt.

Für eine teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, kommen beispielsweise die teilweise oder vollständig fluorierten folgenden Gruppen in Betracht: Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluorethyl, 1,1-Difluorethyl, 1,2-Difluorethyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Tetrafluorethyl, Pentafluorethyl, C₃F₇, C₃H₂F₅, C₄F₉, C₅F₁₁. Von diesen bevorzugt sind die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe. Die Reagenzien sind käuflich oder die publizierten Synthesen der entsprechenden Reagenzien gehören zum Stand der Technik.

Der aromatische Teil des Tetrahydronaphthalinsystems kann 1-4fach substituiert sein, bevorzugt 1-2fach. Als Substituenten kommen die für R¹, R², R³ und R⁴ aufgeführten Definitionen der Patentansprüche in Frage, für R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₁₀)-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₁₀)-Alkoxygruppe, eine (C₁-C₁₀)-

Alkylthiogruppe, eine (C₁-C₅)-Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, bevorzugt unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₅)-Alkoxygruppe, eine (C₁-C₅)-Alkylthiogruppe, eine (C₁-C₃)-Perfluoralkylgruppe, besonders bevorzugt unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₃)-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₃)-Alkoxygruppe, eine (C₁-C₃)-Alkylthiogruppe, eine (C₁-C₃)-Perfluoralkylgruppe, ganz besonders bevorzugt sind Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy-Gruppe, Halogenatom, (C₁-C₃)-Alkylgruppe und (C₁-C₃)-Alkoxygruppe.

Ein besonderer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Patentansprüche, worin R¹ und R² unabhängig voneinander besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₃)-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₃)-Alkoxygruppe, eine (C₁-C₃)-Alkylthiogruppe, eine (C₁-C₃)-Perfluoralkylgruppe, ganz besonders bevorzugt eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C₁-C₃)-Alkylgruppe oder eine (C₁-C₃)-Alkoxygruppe bedeuten.

Ist im Text von „Grundgerüst“ die Rede, so ist das Tetrahydronaphthalinsystem gemeint.

Die Arylsubstituenten R¹ und R² können einen Ring bilden, indem beide Arylsubstituenten gemeinsam eine Kette bedeuten ausgewählt aus den Gruppen -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2}-, -NH-(CH₂)_{n+1}, N(C₁-C₃-alkyl)-(CH₂)_{n+1}, -NH-N=CH-, wobei n = 1 oder 2 ist. Die endständigen Atome der oben aufgeführten Gruppen sind mit direkt benachbarten Aryl-Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft, so dass ein annelierter Ring entsteht.

Der Substituent NR¹⁰R¹¹ bedeutet beispielsweise NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(C₂H₅), N(C₂H₅)₂, NH(C₃H₇), N(C₃H₇)₂, NH(C₄H₉), N(C₄H₉)₂, NH(C₅H₁₁), N(C₅H₁₁)₂, NH(CO)CH₃, NH(CO)C₂H₅, NH(CO)C₃H₇, NH(CO)C₄H₉, NH(CO)C₅H₁₁.

Die Cycloalkylgruppe bedeutet eine durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, Halogenatomen, (C₁-C₅)-Alkylgruppen, (C₁-C₅)-Alkoxygruppen gegebenenfalls substituierte gesättigte zyklische Gruppe mit 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen wie beispielsweise Cyclopropyl, 5 Methylcyclopropyl, Cyclobutyl, Methylcyclobutyl, Cyclopentyl, Methylcyclopentyl, Cyclohexyl, Methylcyclohexyl, Cycloheptyl, Methylcycloheptyl.

Die Cycloalkylalkylgruppe bedeutet beispielsweise -(CH₂)-Cycloalkyl, -(C₂H₄)-Cycloalkyl, -(C₃H₆)-Cycloalkyl, -(C₄H₈)-Cycloalkyl, -(C₅H₁₀)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl definiert ist wie oben beschrieben.

10 Cycloalkylalkenylgruppe bedeutet beispielsweise -(CH=CH)-Cycloalkyl, -[C(CH₃)=CH]-Cycloalkyl, -[CH=C(CH₃)]-Cycloalkyl, -(CH=CH-CH₂)-Cycloalkyl, -(CH₂-CH=CH)-Cycloalkyl, -(CH=CH-CH₂-CH₂)-Cycloalkyl, -(CH₂-CH=CH-CH₂)-Cycloalkyl, -(CH₂-CH₂-CH=CH)-Cycloalkyl, -(C(CH₃)=CH-CH₂)-Cycloalkyl, -(CH=C(CH₃)-CH₂)-Cycloalkyl.

15 Als (C₁-C₃)-Exoalkylidengruppe ist eine Gruppe zu verstehen, die über eine Exodoppelbindung an das System (Ring oder Kette) gebunden ist. Bevorzugt ist Exomethylen.

Die Alkylidengruppe R⁸/R⁹ kann 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweisen, kann symmetrisch oder asymmetrisch sein und gegebenenfalls substituiert sein durch

20 Hydroxy-, Halogen- oder Cyanogruppen.

Die Heterocyclylgruppe ist nicht aromatisch und kann beispielsweise Pyrrolidin, Imidazolidin, Pyrazolidin, Piperidin sein. Als Substituenten kommen Hydroxygruppen, Halogenatomen, (C₁-C₅)-Alkylgruppen, (C₁-C₅)-Alkoxygruppen in Frage.

25 Unter Heterozyklylalkylgruppen sind Heterozyklylgruppen zu verstehen, die über eine C₁-C₅-Alkylgruppe an das Grundgerüst gebunden sind, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann.

Heterocyclylalkenylgruppen sind Heterozyklylgruppen, die über eine ungesättigte C₂-C₅-Alkylgruppe an das Gerüst gebunden sind, wobei die

30 Alkenylengruppen geradkettig oder verzweigt sein können.

Die Arylgruppe R^5 und R^6 kann Phenyl oder Naphthyl sein. Als Substituenten für beide Gruppen kommen C_1 - C_3 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy, C_1 - C_3 -Alkylthio, Halogen, Cyano, $COO(C_1-C_5)alkyl$, $COOH$, $N(R^{10}R^{11})$, Nitro, in Betracht. Der Substitutionsgrad kann ein oder mehrfach sein, mehrere
5 gleiche oder verschiedene Substituenten beinhalten. Mono- oder disubstituierte Phenyl- und Naphthylgruppen R^5 sind bevorzugt.

Die Arylgruppen können teilweise hydriert sein und dann zusätzlich oder alternativ zu den oben aufgeführten Substituenten auch Keto, (C_1-C_3) -Exoalkyliden tragen. Unter teilweise hydriertem Phenyl ist z.B. Cyclohexadienyl,
10 Cyclohexenyl, Cyclohexyl zu verstehen. Ein teilweise hydriertes substituiertes Naphthalinsystem ist beispielsweise 1-Tetralon oder 2-Tetralon.

Die Arylalkylgruppe ist eine Arylgruppe, die über eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe an ein Grundgerüst gebunden ist, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann. Beispielsweise seien Benzyl oder Phenethylen genannt.

15 Eine Arylalkenylgruppe ist eine Arylgruppe, die über eine C_2 - C_8 -Alkenylgruppe an ein Grundgerüst gebunden ist, wobei die Alkenylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann.

Die Arylalkinylgruppe ist eine Arylgruppe, die über eine C_2 - C_8 -Alkinylgruppe an das Grundgerüst gebunden ist, wobei die Alkinylgruppe geradkettig oder
20 verzweigt sein kann.

Unter mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe R^5 und R^6 , die an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann, sind alle mono- oder bizyklischen aromatischen Ringsysteme zu verstehen, die mindestens ein Heteroatom und höchstens sieben Heteroatome enthalten. Bevorzugt werden Ringsysteme mit
25 1-5 Heteroatomen. Als Heteroatome kommen 1-4 Stickstoffatome, 1-2 Sauerstoffatome und 1-2 Schwefelatome in Frage, die in allen Unterkombinationen im Ringsystem auftreten können, solange sie die für das jeweilige Heteroatom festgelegte Anzahl und in der Summe die Höchstzahl von sieben Heteroatomen nicht überschreiten. Besonders bevorzugt sind
30 heterozyklische Systeme, die 1-3 Heteroatome in Ring-System aufweisen und mindestens ein Stickstoffatom enthalten. Beispielsweise gehören damit

Verbindungen der Formel I worin R⁵ oder R⁶ Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl, Pyrrolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Isoxazolyl-, Isothiazolyl-, Oxadiazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Triazinyl-, Azaindoliziny-, Phthalidyl-, Thiophthalidyl-,
5 Indolyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Indolonyl-, Dihydroindolonyl-, Isoindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzofuranyl-, Benzimidazolyl-, Indoliziny-, Isobenzofuranyl-, Azaindolyl-, Azaisoindolyl-, Furanopyridyl-, Furanopyrimidinyl-, Furanopyrazinyl-, Furanopyridazinyl-, Dihydrobenzofuranyl-, Dihydrofuranopyridyl-,
10 Dihydrofuranopyrimidinyl-, Dihydrofuranopyrazinyl-, Dihydrofuranopyridazinyl-, Dihydrobenzofuranyl-, Cumarinyl-, Isocumarinyl-, Dihydroisochinoliny-, Dihydrochinoliny-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalazinyl-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, bedeutet, zur vorliegenden Erfindung
15 und stellen eine besondere Ausführungsform der Erfindung dar. Heterozyklische Ring-Systeme, die direkt nebeneinander mehrere Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten, sind nicht Gegenstand der Erfindung.

Sind die Heteroarylgruppen teilweise oder vollständig hydriert so gehören Verbindungen der Formel I worin R⁵ Tetrahydropyranyl, 2H-Pyranyl, 4H-Pyranyl,
20 Piperidyl, Tetrahydropyridyl, Dihydropyridyl, 1H-Pyridin-2-onyl, 1H-Pyridin-4-onyl, 4-Aminopyridyl, 1H-Pyridin-4-ylidenaminy-, Chromanyl-, Isochromanyl-, Thiochromanyl-, Decahydrochinoliny-, Tetrahydrochinoliny-, Dihydrochinoliny-, 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-chinolin-4-onyl, Decahydroisochinoliny-, Tetrahydroisochinoliny-, Dihydroisochinoliny-, 3,4-
25 Dihydro-2H-benz[1,4]oxazinyl-, 1,2-Dihydro[1,3]benzoxazin-4-onyl-, 3,4-Dihydrobenz[1,4]oxazin-4-onyl-, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl-, 4H-Benzo[1,4]thiazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxaliny-, 1H-Cinnolin-4-onyl-, 3H-Chinazolin-4-onyl-, 1H-Chinazolin-4-onyl-, 3,4-Dihydro-1H-chinoxalin-2-onyl-, 2,3-1,2,3,4-Tetrahydro[1,5]naphthyridiny-, Dihydro-1H-[1,5]naphthyridyl-, 1H-
30 [1,5]naphthyrid-4-onyl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-naphthyridin-4-onyl-, 1,2-Dihydropyrido[3,2-d][1,3]oxazin-4-onyl-, Octahydro-1H-indolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Octahydro-2H-isoindolyl-, 1,3-Dihydro-2H-isoindolyl-, 1,2-Dihydroindazolyl-, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl-, 2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridyl-,

2,2-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-onyl bedeutet, zur vorliegenden Erfindung.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin R^5 eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1 - C_5)-Alkylgruppen (welche
5 gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{10}$ -Gruppen), (C_1 - C_5)-Alkoxygruppen, Hydroxygruppen, Halogenatome, (C_1 - C_3)-Exoalkylidengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bityklische Heteroarylgruppe, wobei diese
10 Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann, bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin R^5 eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1 - C_5)-
15 Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{10}$ -Gruppen), (C_1 - C_5)-Alkoxygruppen, Hydroxygruppen, Halogenatome, (C_1 - C_3)-Exoalkylidengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bityklische
20 Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann und höchstens 3 Heteroatome im monozyklischen Ring-System und höchstens 4 Heteroatome im bityklischen Ringsystem enthält, bedeutet.

25 Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^5 eine gegebenenfalls mit C_1 - C_5 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_5 -Alkoxy, Keto oder (C_1 - C_3)-Exoalkyliden substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-,
30 Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolyl-, Chinoxalyl-, Cinnolyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet.

- Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^5 eine gegebenenfalls mit C_1 - C_5 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_5 -Alkoxy, Keto oder (C_1 - C_3)Exoalkyliden substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Cumarinyl-, Isocumarinyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolony-, Isochinolony-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolony-, Dihydroisoindolony-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet.
- 10 Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^5 eine gegebenenfalls unabhängig voneinander mit einer oder mehreren C_1 - C_5 -Alkyl-, Halogen-, Hydroxy-, C_1 - C_5 -Alkoxy-, Keto- oder (C_1 - C_3)Exoalkylidengruppen substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinoliny-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolony-, Isochinolony-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chromenyl-, Isochromenyl-, Chromenonyl-, Isochromenonyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolony-, Dihydroisoindolony-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet.
- 15 Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^5 eine gegebenenfalls unabhängig voneinander mit einer oder mehreren C_1 - C_5 -Alkyl-, Halogen-, Hydroxy-, C_1 - C_5 -Alkoxy-, Keto- oder (C_1 - C_3)Exoalkylidengruppen substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinoliny-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Cumarinyl-, Isocumarinyl-, Chromenyl-, Isochromenyl-, Chromenonyl-, Isochromenonyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolony-, Isochinolony-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolony-, Dihydroisoindolony-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet.
- 20 Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^5 eine gegebenenfalls unabhängig voneinander mit einer oder mehreren C_1 - C_5 -Alkyl-, Halogen-, Hydroxy-, C_1 - C_5 -Alkoxy-, Keto- oder (C_1 - C_3)Exoalkylidengruppen substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinoliny-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Cumarinyl-, Isocumarinyl-, Chromenyl-, Isochromenyl-, Chromenonyl-, Isochromenonyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Chinolony-, Isochinolony-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolony-, Dihydroisoindolony-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet.
- 25 Ein bevorzugter Gegenstand sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^5 eine gegebenenfalls mit C_1 - C_5 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_5 -Alkoxy substituierte Phenyl- oder Naphthyl-, Phthalidyl-, Thiophthalidyl-,
- 30

Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe ist.

- 5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Patentansprüche, worin R^5 eine gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy substituierte Chinazoliny-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Phthalazinonyl-, Phthalazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Isochromenonylgruppe bedeutet. Im
- 10 besonderen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Patentansprüche, worin R^5 eine gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy substituierte Chinazoliny-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Isochromenonylgruppe bedeutet, Gegenstand der vorliegenden Erfindung.
- 15 Handelt es sich um eine Heteroarylalkylgruppe, so ist darunter eine gegebenenfalls auch teilweise hydrierte Heteroarylgruppe wie oben beschrieben zu verstehen, die über eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, an das Grundgerüst gebunden ist.

Unter einer Heteroarylalkenylgruppe ist eine gegebenenfalls auch teilweise

20 hydrierte Heteroarylgruppe wie oben beschrieben zu verstehen, die über eine (C_2 - C_8)-Alkenylgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, an das Grundgerüst gebunden ist.

Wenn R^7 und R^8 einen fünf-bis achtegliedrigen Carbo- oder Heterozyklus (auch substituiert) bilden, so liegt dann ein trizyklisches System vor.

- 25 Als Heteroatome kommen Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel in Frage. Als Substituenten kommen alle für R^1 definierten Reste in Frage.

Wenn R^7 und R^8 einen Carbozyklus bilden, dann ist ein fünf- bis sechsgliedriger Carbozyklus bevorzugt.

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen
- 30 Formel I worin R^6 eine (C_1 - C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte (C_1 - C_5)-Alkylgruppe, eine (C_3 - C_7)-Cycloalkylgruppe, eine (C_3 - C_7)-Cycloalkyl(C_1 - C_8)alkylgruppe, (C_3 - C_7)-

Cycloalkyl(C₂-C₈)alkenylgruppe, eine Heterocyclylgruppe, eine Heterocyclyl(C₁-C₈)alkylgruppe, Heterocyclyl(C₂-C₈)alkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aryl(C₁-C₈)alkylgruppe, Aryl(C₂-C₈)alkenylgruppe bedeutet.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,
5 worin R⁶ eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aryl(C₁-C₈)alkylgruppe, Aryl(C₂-C₈)alkenylgruppe, eine (C₃-C₇)-Cycloalkylgruppe, eine (C₃-C₇)-Cycloalkyl(C₁-C₈)alkylgruppe, (C₃-C₇)-Cycloalkyl(C₂-C₈)Alkenyl gruppe bedeutet.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R⁶ eine (C₁-C₃)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte (C₁-C₃)-Alkylgruppe darstellt. Besonders bevorzugt sind die vollständig fluoriierten Alkylgruppen. Ganz besonders bevorzugt ist die CF₃-Gruppe.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin R⁶ eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C₁-
20 C₃)Exoalkylidengruppen substituierte 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Stickstoffatom verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können, bedeutet.

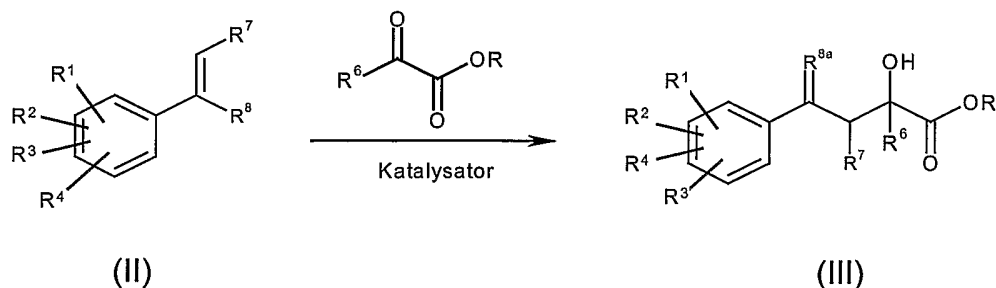
25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als Stereoisomere vorliegen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen Stereoisomere (z.B.: RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RSRS, RRSS, RSSR, SRRS, SSRR, SRSR, RSSS, SRSS, SSRS, SSSR, SSSS), sowohl als Racemate, als
30 auch in enantiomerenreiner Form, sowohl als reine Diastereomere als auch als Diastereomeregemische.

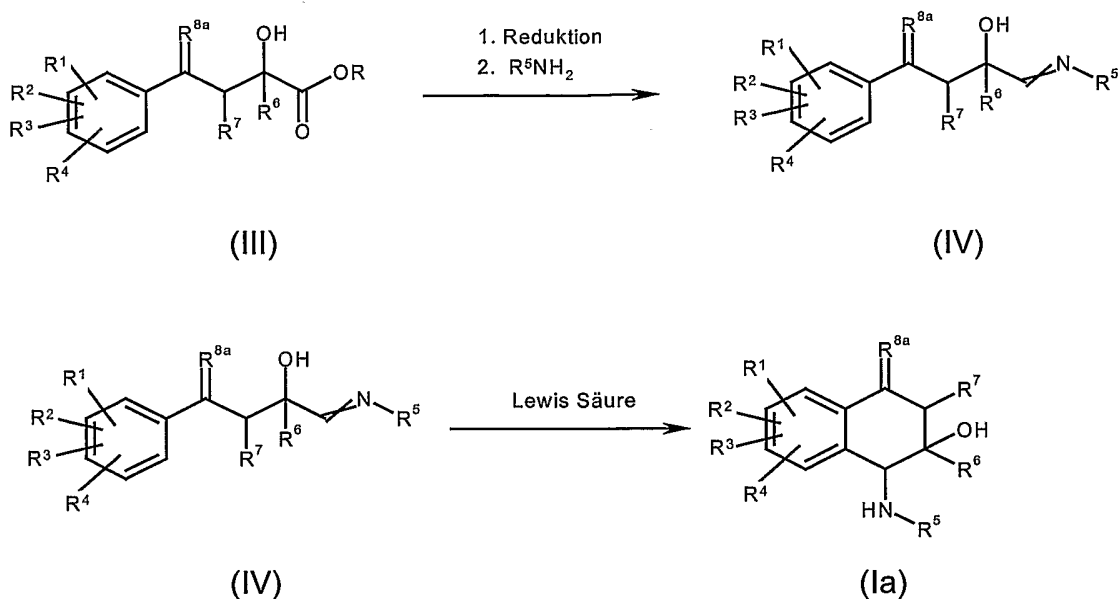
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form von Salzen mit physiologisch verträglichen Anionen vorliegen, beispielsweise in der Form des Hydrochlorides, Sulfates, Nitrates, Phosphates, Pivalates, Maleates, Fumarates, Tartrates, Benzoates, Mesylates, Citrates oder Succinates.

- 5 Ester oder Ether oder Amide der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder andere Verbindungen, die im Organismus zu Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisieren, sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden hergestellt, entweder

- 10 a) indem nach im Stand der Technik bekannten Methoden hergestellten Styrole der allgemeinen Formel (II) durch eine gegebenenfalls enantioselektiv geführte En-Reaktion mit chiralen Lewis Säuren in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) überführt werden. Als chirale Lewis Säuren können verwendet werden: (R)- oder (S)-SEGPPOS-PdCl₂ (Mikami et al. *Tetrah. Asymm.* **2004**, *15*,
 15 3885-89), (R)- oder (S)-BINOL-Ti(OiPr)₂ (Ding et al. *Tetrah. Lett.* 2004, *45*, 2009-12), (R)- oder (S)-Cu ^tBuBOX,), (R)- oder (S)-Cu ⁱPrBOX, (R)- oder (S)-Cu PhBOX, (R)- oder (S)- Cu AdaBOX (Evans et al. *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, *122*, 7936-43), (R)- oder (S)-Ph-pybox Sc(OTf)₃ (Evans et al. *J.Am.Chem.Soc.* **2005**, *127*, 8006-7), (R)- oder (S)-ⁱPr-pybox Yb(OTf)₃, (R)- oder (S)-^tBu-pybox
 20 Yb(OTf)₃, (R)- oder (S)-Ph-pybox Yb(OTf)₃ (Qian et al. *Tetrah. Asymm.* **2000**, *11*, 2347-57). Durch Reduktion und Aminierung wird nach dem Fachmann bekannten Methoden das Imin (IV) erzeugt,





5

das dann entweder ohne weiteres Reagenz in einem Lösungsmittel, vorzugsweise chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie z.B. Methylenchlorid oder Dichlorethan oder konzentrierten organischen Säuren, vorzugsweise Eisessig, oder durch Zusetzen von anorganischen oder organischen Säuren oder

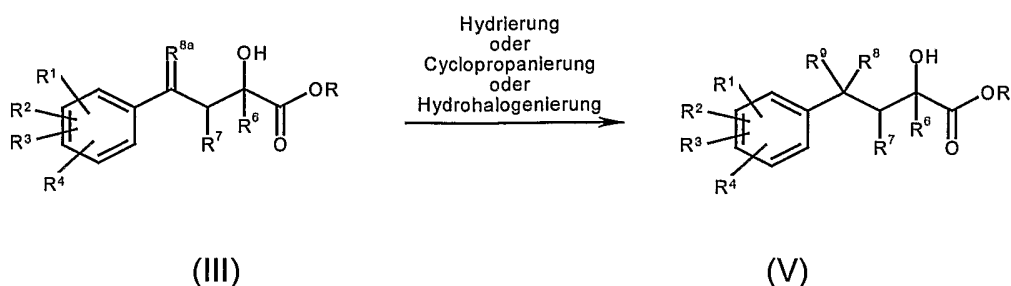
10 Lewissäuren unter Temperaturen im Bereich von -70°C bis $+80^\circ\text{C}$ (bevorzugt im Bereich von -30°C bis $+80^\circ\text{C}$) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) (für $R^8 + R^9 = R^{8a} = \text{Alkyliden}$) zyklisiert wird.

oder

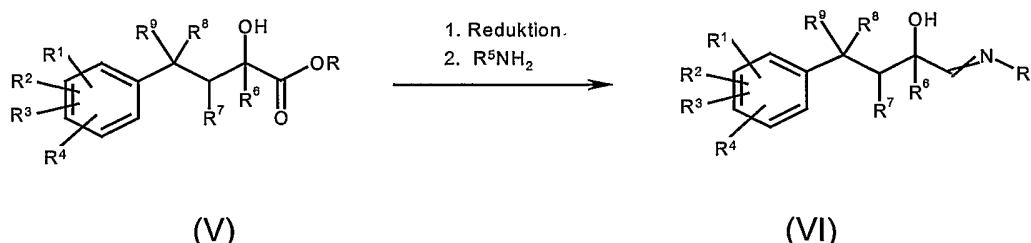
b) indem die nach der Methode a) hergestellten Verbindungen der allgemeinen

15 Formel (III) durch Hydrierung in die Verbindung der Formel (V) (für $R^9 = H$) oder durch dem Fachmann bekannte Methoden der Cyclopropanierung (*J.Am.Chem.Soc.* 80 (1958) pp. 5323-5324, *J.Org.Chem.* 50 (1985) pp. 4412-4414) in Verbindungen der Formel (V) (für $R^8 - R^9 = \text{CH}_2 - \text{CH}_2$) oder durch Hydrohalogenierung (*J.Org.Chem.* 53 (1988) pp. 1475-1481) in Verbindungen

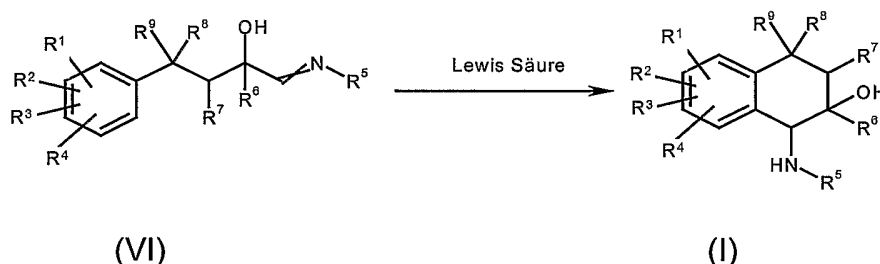
20 der Formel (V) (für $R^9 = \text{Halogen}$) umgewandelt werden.



Durch Reduktion und Aminierung wird analog zu a) das Imin (VI) erzeugt, das dann entweder ohne weiteres Reagenz in einem Lösungsmittel, vorzugsweise



chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie z.B. Methylenchlorid oder Dichlorethan oder konzentrierten organischen Säuren, vorzugsweise Eisessig, oder durch Zusetzen von anorganischen oder organischen Säuren oder Lewissäuren unter Temperaturen im Bereich von -70°C bis $+80^{\circ}\text{C}$ (bevorzugt im Bereich von -30°C bis $+80^{\circ}\text{C}$) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel zur Verbindung (I) zyklisiert wird.



Die Bindung der Substanzen an den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) und weitere Steroidhormon-Rezeptoren (Mineralcorticoid-Rezeptor (MR), Progesteron-Rezeptor (PR) und Androgen-Rezeptor (AR)) wird mit Hilfe rekombinant hergestellter Rezeptoren überprüft. Cytosolpräparationen von Sf9 Zellen, die mit rekombinanten Baculoviren, die für den GR kodieren, infiziert worden waren, werden für die Bindungsuntersuchungen eingesetzt. Im Vergleich zur Bezugssubstanz $[^3\text{H}]$ -Dexamethason zeigen die Substanzen eine hohe Affinität zum GR. So wurde für die Verbindung aus Beispiel 3 ein $\text{IC}_{50}(\text{GR}) = 36 \text{ nM}$ und $\text{IC}_{50}(\text{PR}) > 1 \mu\text{M}$ gemessen.

Als wesentlicher, molekularer Mechanismus für die anti-inflammatorische Wirkung von Glucocorticoiden wird die durch den GR vermittelte Hemmung der Transkription von Cytokinen, Adhäsionsmolekülen, Enzymen und anderer pro-inflammatorischen Faktoren angesehen. Diese Hemmung wird durch eine

Interaktion des GR mit anderen Transkriptionsfaktoren, z.B. AP-1 und NF-kappa-B, bewirkt (zur Übersicht siehe Cato ACB and Wade E, BioEssays **18**, 371-378 1996).

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die durch Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelle THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt. Die Verbindung aus Beispiel 3 zeigte eine Inhibition $IC_{50}(IL8) = 130 \text{ nM}$ bei einer
10 80%igen Effizienz bezüglich [^3H]-Dexamethason als Standard.

- Die anti - inflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde im Tierexperiment durch Testen in der Crotonöl - induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet (J. Exp. Med. (1995), **182**, 99-108). Hierzu
15 wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung topisch auf die Ohren appliziert. Die Testsubstanzen wurden gleichzeitig oder zwei Stunden vor dem Crotonöl ebenfalls topisch oder systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem, die Peroxidaseaktivität als Maß für die Einwanderungen von Granulozyten und die
20 Elastaseaktivität als Maß für die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen in diesem Test sowohl nach topischer, als auch nach systemischer Applikation die drei oben genannten Entzündungsparameter.

- 25 Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Glucocorticoid - Therapie ist der sogenannte "Steroiddiabetes" [vgl. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. Ursache hierfür ist die Stimulation der Gluconeogenese in der Leber durch Induktion der hierfür verantwortlichen Enzyme und durch freie Aminosäuren, die aus dem Abbau von
30 Proteinen (katabole Wirkung der Glucocorticoide) entstehen. Ein Schlüsselenzym des katabolen Stoffwechsels in der Leber ist die Tyrosinaminotransferase (TAT). Die Aktivität dieses Enzyms kann photometrisch

aus Leberhomogenaten bestimmt werden und stellt ein gutes Maß für die unerwünschten metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide dar. Zur Messung der TAT - Induktion werden die Tiere 8 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT - Aktivität im Homogenat gemessen.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I induzieren in diesem Test in Dosen, in denen sie anti - inflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringem Maße die Tyrosinaminotransferase.

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

- 10 erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen Verwendung finden: Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG“ für die folgenden Indikationen:

- 15 (i) Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale
 - Bronchitis unterschiedlicher Genese
 - 20 - Alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis,
 - Alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem
 - Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck
- (ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen /
- 25 Gelenkerkrankungen,
- die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica
 - 30 - Reaktive Arthritis
 - Entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese
 - Arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen)
 - Traumatische Arthritiden

- Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis- Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom
- (iii) Allergien, die mit entzündlichen, und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., Anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontakdermatitis
- (iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)
 - Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Erythema nodosum
- (v) Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Atopische Dermatitis (vor allem bei Kindern)
 - Psoriasis
 - Pityriasis rubra pilaris
 - Erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedlichen Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.
 - Bullöse Dermatosen
 - Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises,
 - Pruritus (z. B. allergischer Genese)
 - Seborrhoisches Ekzem
 - Rosacea
 - Pemphigus vulgaris
 - Erythema exsudativum multiforme
 - Balanitis
 - Vulvitis
 - Haarausfall wie Alopecia areata
 - Cutane T – Zell - Lymphome
- (vi) Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - Nephrotisches Syndrom
 - Alle Nephritiden

- (vii) Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- akuter Leberzellzerfall
 - akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, 5
 arzneimittelinduziert
 - chronisch aggressive und / oder chronisch intermittierende Hepatitis
- (viii) Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- regionale Enteritis (Morbus Crohn)
 - 10 - Colitis Ulcerosa
 - Gastritis
 - Refluxoesophagitis
 - Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue
- (ix) Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- 15 - Analekzem
 - Fissuren
 - Hämorrhoiden
 - idiopathische Proktitis
- (x) Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- 20 - allergische Keratitis, Uveitis, Iritis,
 - Konjunktivitis
 - Blepharitis
 - 25 - Neuritis nervi optici
 - Chorioiditis
 - Ophtalmia sympathica
- (xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- 30 - allergische Rhinitis, Heuschnupfen
 - Otitis externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.
 - Otitis media

- (xii) Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem
 - Multiple Sklerose
 - 5 - akute Encephalomyelitis
 - Meningitis
 - verschiedenen Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe
- (xiii) Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- 10 - Erworbene hämolytische Anämie
 - Idopathische Thrombocytopenia
- (xiv) Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Akute lymphatische Leukämie
 - 15 - Maligne Lymphome
 - Lymphogranulomatosen
 - Lymphosarkome
 - Ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma- Bronchial- und Prostatakarzinom
- 20 (xv) Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
- Endokrine Orbitopathie
 - Thyreotoxische Krise
 - Thyreoiditis de Quervain
 - 25 - Hashimoto Thyreoiditis
 - Morbus Basedow
- (xvi) Organ- und Gewebstransplantationen , Graft-versus-host-disease
- (xvii) Schwere Schockzustände, z.B anaphylaktischer Schock , systemic inflammatory response syndrome (SIRS)
- 30 (xviii) Substitutionstherapie bei:
- angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom

- erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen etc.
- angeboren sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus
- 5 - erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren etc.

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

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

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

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Therapie und Prophylaxe weiterer oben nicht genannter
15 Krankheitszustände eingesetzt werden, für die heute synthetische Glucocorticoide verwendet werden (siehe dazu Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

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

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

30

Die Erfindung betrifft ferner Kombinationstherapien oder kombinierte Zusammensetzungen, worin ein Glukokortikoidrezeptor (GR) Agonist der Formel (I), oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, oder eine

pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen GR Agonisten der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, verabreicht wird entweder gleichzeitig (gegebenenfalls in derselben Zusammensetzung) oder nacheinander zusammen mit einem oder mehreren Arzneimitteln zur
5 Behandlung von einem der oben angesprochenen Krankheitszustände. Beispielsweise kann zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, COPD(chronische obstruktive Lungen-erkrankung), Asthma oder allergischer Rhinitis, ein GR Agonist der vorliegenden Erfindung kombiniert werden mit einem oder mehreren Arzneimitteln zur Behandlung von einem solchen
10 Zustand. Wo eine solche Kombination durch Inhalation verabreicht wird, kann das zu kombinierende Arzneimittel von der folgenden Liste ausgewählt werden:

- ein PDE4 Inhibitor einschließlich einem Inhibitor der Isoform PDE4D;
- ein selektiver β .sub2. Adrenozeptor Agonist wie beispielsweise Metaproterenol, Isoproterenol, Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol,
15 Formoterol, Salmeterol, Terbutalin, Orciprenaline, Bitolterolmesylat, Pirbuterol oder Indacaterol;
- ein Muscarin Receptor Antagonist (zum Beispiel ein M1, M2 or M3 Antagonist, wie beispielsweise ein selektiver M3 Antagonist) wie beispielsweise Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid,
20 Pirenzepin oder Telenzepin;
- ein Modulator der Chemokin Rezeptor Funktion (wie beispielsweise ein CCR1 Rezeptor Antagonist); oder,
- ein Inhibitor der p38 Kinase Funktion.

Für einen anderen Gegenstand der vorliegenden Erfindung wird eine solche
25 Kombination mit einem GR agonist der Formel (I) oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon zur Behandlung von COPD, Asthma oder allergischer Rhinitis eingesetzt und kann durch Inhalation oder oral verabreicht werden in Kombination mit Xanthin (wie beispielsweise Aminophyllin oder Theophyllin), die ebenfalls durch Inhalation oder oral verabreicht werden können.

30

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der beanspruchten Verbindungen/Stereoisomere zur Herstellung eines Arzneimittels.

Die Erfindung liefert weiterhin

- (i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I oder deren Gemisch zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von einer ERKRANKUNG;
 - 5 (ii) ein Verfahren zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welches Verfahren eine Verabreichung einer Verbindungsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Verbindungsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;
 - 10 (iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welche Behandlung eines der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders geeignet zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen.
- Insbesondere ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer unter i), ii), iii), iv), v) und
- 20 x) aufgeführten Erkrankung ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Im allgemeinen sind bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 1 µg bis 100.000 µg der erfindungsgemäßen Verbindung pro kg Körpergewicht umfassen. Bei größeren

25 Säugetieren, beispielsweise dem Menschen, liegt eine empfohlene tägliche Dosis im Bereich von 1 µg bis 100.000 µg pro kg Körpergewicht. Bevorzugt ist eine Dosis von 10 bis 30.000 µg pro kg Körpergewicht, mehr bevorzugt eine Dosis von 10 bis 10.000 µg pro kg Körpergewicht. Zum Beispiel wird diese Dosis zweckmäßigerweise mehrmals täglich verabreicht. Zur Behandlung eines

30 akuten Schocks (z.B. anaphylaktischer Schock) können Einzeldosen gegeben werden, die deutlich über den oben genannten Dosen liegen.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Füllstoffen, Zerfallsbeeinflussern, Bindemitteln, Feuchthaltemitteln, Gleitmitteln, 5 Absorptionsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien, Färbemitteln usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

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

Für die parenterale Applikation sind Injektion- und Infusionszubereitungen 15 möglich.

Für die intraartikulären Injektion können entsprechend zubereitete Kristallsuspensionen verwendet werden.

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

Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z.B. in Form von Klysmen) und Salben 25 sowohl zur systemischen, als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

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

30 Für die lokale Anwendung an Augen, äußerem Gehörgang, Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen können die neuen Verbindungen als Tropfen, Salben und Tinkturen in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden.

Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Milch und Tinkturen möglich. Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0.01% -
5 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff. Weiterhin gehört zur Erfindung die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als
10 therapeutischen Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen und annehmbaren Hilfsstoffen und Trägerstoffen.

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

*Experimenteller Teil***Beispiel 1**

2-Fluor-5-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5,6,7,8-tetrahydro-7,8-
5 dimethyl-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol

5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin

- Zu einer Lösung von 3.35 g (20.25 mmol) Chloralhydrat und 21.27 g (149.7 mmol) Natriumsulfat in 72 ml Wasser wird eine 50°C warme Lösung von 2.4 g (18.6 mmol) 2,5-Difluoranilin in 11 ml Wasser und 1.6 ml konz. Salzsäure (37%)
10 gegeben, die bei dieser Temperatur vorher 1 h gerührt wurde. Man rührt weitere 30 min bei RT und erhitzt nach der Zugabe von 4.09 g (58.9 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 19 ml Wasser über 45 min auf 125°C und hält diese Temperatur für 5 min. Nach dem Abkühlen und einer weiteren Stunde wird der ausgefallene hellbraune Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und
15 getrocknet. Man erhält 3.0 g (15.0 mmol) des Hydroxylimins als Zwischenprodukt, die portionsweise in 15 ml konz. Schwefelsäure bei 60°C gelöst werden. Nach vollständiger Zugabe erhitzt man 2 Stunden auf 80°C und 4 Stunden auf 90°C. Man läßt abkühlen und gießt die Lösung auf 100 g Eis. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser,
20 trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-45 %) werden 1,2 g (7.1 mmol) des 4,7-Difluorisatins erhalten. Zum Isatin in 30 ml einer 1 molaren Natronlauge werden über 10 min 1.8 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid Lösung getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei RT wird auf 0°C gekühlt und es werden 5 ml einer 4 molaren
25 Salzsäure zugegeben und mit 50 ml Wasser verdünnt. Man extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat, engt ein und erhält so quantitativ 1.27 g der 3,6-Difluoranthranilsäure, die ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird. Die 3,6-Difluoranthranilsäure wird in 8 ml Essigsäureanhydrid 45 min lang auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die entstandene Essigsäure und
30 überschüssiges Essigsäureanhydrid azeotrop mit Toluol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 40 ml einer 25%igen Ammoniaklösung versetzt und 72 Stunden gerührt. Man verdünnt mit Wasser und säuert mit Essigsäure an. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Die so erhaltenen 1,03 g

(5.25 mmol) 5,8-Difluor-2-methyl-3H-chinazolin-4-on und 6 g Phosphor-
pentachlorid werden in 20 ml Phosphorylchlorid über 12 h auf 125°C erhitzt.
Nach dem Abkühlen gießt man in ges. NaHCO₃ Lösung und extrahiert mit
Ethylacetat. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel
5 entfernt. Man erhält quantitativ 1.7 g 4-Chlor-5,8-difluor-2-methylchinazolin, die
in 60 ml Ethylacetat und 5 ml Triethylamin gelöst werden. Man gibt 600 mg
Palladium auf Kohle zu und schüttelt 2 h (480 ml Wasserstoffaufnahme) unter
einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration
über Celite vom Katalysator befreit, wobei mit 100 ml Ethanol nachgewaschen
10 wird, und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-
Essigester-Ethanol (0-40 %) werden 550 mg 5,8-Difluor-2-methylchinazolin
erhalten. Zu 240 mg (1.3 mmol) 5,8-Difluor-2-methylchinazolin, 300 mg (1.13
mmol) 18-Krone-6 in 10 ml DMF werden 890 mg (13.7 mmol) Natriumazid
gegeben und man erhitzt die Mischung über 8 h auf 125°C. Das Lösungsmittel
15 wird im Vakuum entfernt und man chromatographiert an Kieselgel mit
Ethylacetat und erhält 52 mg Produkt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 2.92 (s, 3H), 4.31 (br., 2H), 6.67 (dd, 1H), 7.38
(dd, 1H), 9.37 (s, 1H).

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

20 Zu 20 ml (213 mmol) 2-Fluorphenol in 24 ml Pyridin werden bei 0°C 19,6 ml
Propionsäurechlorid getropft. Es wird 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt
und anschließend werden 200 ml einer 1M Salzsäure zugegeben. Es wird
mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, mit Wasser gewaschen, mit
Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 38.4 g
25 Propionsäure-(2-fluorphenyl)ester als Rohprodukt, die in 30 ml Dichlorbenzol zu
29 g Aluminiumtrichlorid getropft werden. Die Reaktionsmischung wird 18
Stunden bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Dichlormethan
verdünnt, vorsichtig auf kalte 4 M Salzsäure gegossen und 10 Minuten kräftig
nachgerührt. Es wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, mit Wasser
30 gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach
chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0%-40%)
erhält man 16,7 g (99 mmol) 1-(3-Fluor-2-hydroxyphenyl)-propan-1-on. Zu 16,7g
1-(3-Fluor-2-hydroxyphenyl)-propan-1-on in 150 ml Aceton gibt man 25,1 g (89

mmol) Kaliumcarbonat und 10.9 ml (70 mmol) Methyljodid. Man erwärmt 6 Stunden auf 70°C und destilliert anschließend das Lösungsmittel zu ca. 80% ab. Der Rückstand wird auf Wasser gegeben und man extrahiert mehrfach mit Diethylether. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das
5 Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält 16.8 g (92 mmol) 1-(3-Fluor-2-hydroxyphenyl)-propan-1-on.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.18 (t, 3H), 2.97 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.02 (ddd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H).

58 g (890 mmol) Zink Pulver und 1.21 g Bleidichlorid werden in 600 ml
10 Tetrahydrofuran suspendiert und 54 ml Dibrommethan werden langsam zugetropft. Man rührt 30 Minuten nach und kühlt die Mischung auf 0°C. 103 ml (103 mmol) einer 1 M Titan-tetrachlorid Lösung in Dichlormethan werden so zugegeben, daß die Innentemperatur 10°C nicht übersteigt. Man rührt 30
15 Minuten nach und gibt bei 0°C 18,8 g (103 mmol) 1-(3-Fluor-2-hydroxyphenyl)-propan-1-on in 85 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 1 Stunde verdünnt man mit Diethylether und gießt die Reaktionsmischung vorsichtig auf eine kalte 4 M Salzsäure, wobei die Temperatur bis auf ca. 35°C ansteigt. Man extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach
20 chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0-5%) erhält man 4.8 g (26.6 mmol) 1-Fluor-2-methoxy-3-(1-methylpropenyl)-benzen als E/Z-Gemisch.

Zu 3.6 g (20 mmol) 1-Fluor-2-methoxy-3-(1-methylpropenyl)-benzen in 4 ml Dichlorethan gibt man 6.8 g (40 mmol) Ethyltrifluorpyruvat und 1.2 g (2 mmol)
25 Ytterbiumtriflat und erhitzt die Mischung über 20 Stunden auf 140°C. Nach dem Abkühlen wird direkt an Kieselgel chromatographiert (Hexan / Ethylacetat 20%) und man erhält 4.1 g (11.7 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pent-4-ensäureethylester als Stereoisomerengemisch.
0.9 g (2.5 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-
30 (trifluormethyl)pent-4-ensäureethylester werden in 20 ml Methanol und 0.5 ml Essigsäure gelöst und 50 mg Palladium auf Kohle (10%ig) werden zugegeben. Man schüttelt unter die Reaktionsmischung unter einer Wasserstoffatmosphäre für 5 Stunden. Anschließend filtriert man durch Celite, wäscht mit Dichlormethan

und Methanol nach und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach zweimaligem Coevaporieren mit Toluol erhält man 850 mg rohen 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentansäureethylester, der in 30 ml Diethylether auf -5°C gekühlt wird und zu dem portionsweise 182 mg (4.8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid fest gegeben werden. Man rührt 1 Stunde bei 0°C und gießt in gesättigte Ammoniumchlorid Lösung. Man extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 20%) erhält man 290 mg (0.9 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal als Stereoisomerengemisch.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80-0.90 (d, 3H), 1.32-1.58 (d, 3H), 2.40-2.65 (dq, 1H), 3.10-3.70 (dq, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.85-7.10 (m, 3H), 9.00-9.70 (s, 1H). 280 mg (0.90 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal, 100 mg (0.56 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin und 0.4 ml Titantetraethylat werden in 8 mL Toluol 2 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 360 mg 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)imino]-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol als Rohprodukt. Zu 360 mg (0.6 mmol) Imin in 20 mL CH₂Cl₂ werden bei -30 °C 7.7 mL (7.7 mmol) einer 1 M Bortribromid-Lösung getropft. Man entfernt das Kühlbad und nach 30 Minuten wird der Ansatz mit gesättigter NaHCO₃ Lösung versetzt, die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester/Methanol 43:43:12 %) und anschließende Kristallisation aus Chloroform liefern 40 mg (0.09mmol) Produkt als racemisches Gemisch des Hauptdiastereomeren. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.20 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.47 (dq, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.58 (dq, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 9.60 (s, 1H).

Beispiel 2

5-[[6-Fluor-3,4-dimethyl-2,5-dihydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]chinolin-2(1H)-on

5 *5-Aminochinolin-2(1H)-on*

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

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

- 290 mg (0.94 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal, 150 mg (0.94 mmol) 5-Aminochinolin-2(1H)-on und 0.4
15 ml Titantetraethylat werden in 8 mL Toluol 2 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat
20 extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 480 mg 5-[[3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]chinolin-2(1H)-on als Rohprodukt. Zu 480 mg Imin in 19 mL CH₂Cl₂ werden bei -35 °C über 10 Minuten 9.5 mL (9.5 mmol) einer 1 M Bortribromid-Lösung getropft. Man lässt über 2 Stunden auf -20°C
25 erwärmen und gießt den Ansatz in kalte ges. NaHCO₃ Lösung. Es wird mit Ethylacetat nachgespült, die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester/Methanol 43:43:12 %) und anschließende HPLC (Gemini
30 C18 5 μ , Wasser+0.1%TFA / Acetonitril 38 - 50%) liefern 30 mg Produkt als racemisches Gemisch des Hauptdiastereomeren.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.14 (d, 3H), 1.44 (d, 3H), 2.39 (dq, 1H), 3.52 (dq, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 8.15 (d, 1H).

5 Beispiel 2A / 2B

5-[[6-Fluor-3,4-dimethyl-2,5-dihydroxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-chinolin-2(1H)-on wird mittels präparativer chiraler HPLC (Chiralcel OD 5 μ) in die enantiomerenreinen Verbindungen gespalten:

10

Enantiomer 1: analytische HPLC: R_t = 8.4 min (Chiralcel OD 5 μ , 250x4.6 mm, Hexan / Ethanol 5 => 50% in 20 Minuten, 1 ml/min Fluß)

Enantiomer 2: analytische HPLC: R_t = 15.1 min (Chiralcel OD 5 μ , 250x4.6 mm, Hexan / Ethanol 5 => 50% in 20 Minuten, 1 ml/min Fluß)

15

Beispiel 3

2-Fluor-5-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5,6,7,8-tetrahydro-7,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol

5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin

20 17 g (70,5 mmol) 3,6-Difluor-2-N-pivaloylaminobenzaldehyd (L. Florvall, I Fagervall, L.-G- Larsson, S.B. Ross, *Eur.J. Med. Chem.* **34** (1999) 137-151) , 9,2 g Acetamidin Hydrochlorid, 13,4g Kaliumcarbonat und 10,4 g Molekularsieb (4A) werden in 70 ml Butyronitril zusammengegeben. Man erhitzt unter heftigem Rühren 17 Stunden auf 145°C und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach
25 Chromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (0-70%) erhält man 4,5 g 7-Fluor-5-N-pivaloylamino-2-methylchinazolin.

1g (3,82 mmol) 7-Fluor-5-N-pivaloylamino-2-methylchinazolin werden in 74 ml Toluol gelöst und auf -70°C gekühlt. Über 30 min werden 9,5 ml (11,4 mmol) einer 1,2 M Disobutylaluminiumhydrid Lösung in Toluol zugetropft. Man lässt die
30 Reaktionsmischung auf -40°C erwärmen und rührt 4 Stunden bei -40°C. Es wird langsam Wasser zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt bis sich ein Niederschlag bildet, der mittels Filtration durch Celite entfernt wird. Man trennt die Phasen, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und

trocknet über Natriumsulfat. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-100%) werden 64 mg des Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 2.83 (s, 3H), 4.67 (br., 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H).

- 5 261 mg (0.85 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal, 150 mg (0.85 mmol) 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin und 0.5 ml Titantetraethylat werden in 8 mL Toluol 2 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die
- 10 Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)imino]-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol als Rohprodukt. Zum Imin in 17 mL CH_2Cl_2 werden bei -35 °C über 10 Minuten 8.5 mL (8.5 mmol) einer 1 M
- 15 Bortribromid-Lösung getropft. Man lässt über 2 Stunden auf -20 °C erwärmen und gießt den Ansatz in kalte ges. NaHCO_3 Lösung. Es wird mit Ethylacetat nachgespült, die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester/
- 20 Methanol 43:43:12 %) und anschließende Chromatographie an einer Aminophase liefern 55 mg Produkt als racemisches Gemisch des Hauptdiastereomeren.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.17 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 2.44 (dq, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.54 (dq, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.74 (d, 1H),

25 6.87 (dd, 1H), 9.47 (s, 1H).

Beispiel 3A / 3B

- 2-Fluor-5-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5,6,7,8-tetrahydro-7,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol wird mittels präparativer chiraler
- 30 HPLC (Chiralcel OD 5 μ) in die enantiomerenreinen Verbindungen gespalten:

Enantiomer 1: analytische HPLC: R_t = 7.9 min (Chiralcel OD 5 μ , 250x4.6 mm, Hexan / Ethanol 5 => 20% in 30 Minuten, 1 ml/min Fluß)

Enantiomer 2: analytische HPLC: $R_t = 13.6$ min (Chiralcel OD 5μ , 250x4.6 mm, Hexan / Ethanol 5 => 20% in 20 Minuten, 1 ml/min Fluß)

Analog können hergestellt werden:

5 **Beispiel 4**

5-([6-Fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino)-2-methylphthalazin-1-on

5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on:

3-Brom-4-nitro-phthalid:

- 10 5.37 g 4-Nitrophthalid (Tetrahedron Lett. (2001), **42**, pp. 1647-50), 8.04 g *N*-Bromsuccinimid und 196 mg Benzoylperoxyd werden in 80 ml Benzotrifluorid unter Rückfluß und Lichteinwirkung bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt. Es wird auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, mehrfach mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält
- 15 7.24 g 3-Brom-4-nitro-phthalid als Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), $\delta = 7.26$ (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

5-Nitro-phthalazin-1-on:

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

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), $\delta = 8.05$ (t, 1H), 8.57-8.66 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 13.13 (bs, 1H)

2-Methyl-5-nitro-phthalazin-1-on:

- 1.6 g 5-Nitro-phthalazin-1-on und 2.31 g Kaliumcarbonat werden 10 min. bei
- 30 Raumtemperatur in 60 ml DMF gerührt. Es werden 1.1 ml Methyljodid zugegeben und man rührt über Nacht. Es wird auf Wasser gegeben, mit Essigester mehrfach extrahiert und die org. Phase mit Wasser und Sole

gewaschen. Es wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.57 g 2-Methyl-5-nitro-phthalazin-1-on als gelben Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ = 3.73 (s, 3H), 8.05 (t, 1H), 8.62 (d, 2H), 8.75 (s, 1H)

5 5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on:

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

10 Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 3.81 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on und 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-

15 (trifluormethyl)pentanal hergestellt werden.

Beispiel 5

2-Fluor-5,6,7,8-tetrahydro-7,8-dimethyl-5-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol

20 5-Amino-2-methylchinazolin

12,7 g (62 mmol) 2-Methyl-5-nitro-3H-chinazolin-4-on (M.T. Bogert, V.J. Chambers *J. Org Chem.* **1905**, 649-658) und 37,5 g Phosphorpentachlorid werden in 75 ml Phosphorylchlorid über 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abkühlen gießt man in ges. NaHCO₃ Lösung und extrahiert mit

25 Ethylacetat. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel

entfernt. Man erhält 14 g 4-Chlor-2-methyl-5-nitrochinazolin, von denen 4.5 g (20.2 mmol) in 225 ml Ethylacetat und 22.5 ml Triethylamin gelöst werden. Man gibt 2 g Palladium auf Kohle zu und rührt bei Eiskühlung 4 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration über

30 Celite vom Katalysator befreit, wobei mit 200 ml Ethanol nachgewaschen wird, und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester-Ethanol (0-10%) werden 530 mg des Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 2.87 (s, 3H), 4.52 (br., 2H), 6.77 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 9.40 (s, 1H).

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-methylchinazolin und 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal hergestellt werden.

Beispiel 6

5-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-fluor-5,6,7,8-tetrahydro-7,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol

10 5-Amino-7,8-difluor-2-methylchinazolin

Zu 41.7 g (180 mmol) 2,2-Dimethyl-N-(3,4,5-trifluorphenyl)-propionamid in 385 ml THF werden bei -70°C 156 ml (391 mmol) einer 2.5M Butyllithium Lösung in Hexan getropft. Man läßt eine Stunde rühren und tropft anschließend 38,6 ml DMF in 90 ml THF zu, wobei sich die Lösung auf -60°C erwärmen darf. Man rührt eine weitere Stunde bei -70°C und gießt dann die kalte Reaktionslösung auf ein Gemisch von 2 kg Eis und 400 ml konzentrierter Salzsäure. Man rührt heftig und extrahiert nach einer Stunde mehrfach mit Diethylether. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen erhält man 49.3 g (188 mmol) rohen 4,5,6-Trifluor-2-N-pivaloylaminobenzaldehyd, der mit 26 g (275 mmol) Acetamidin Hydrochlorid, 38.3 g (277 mmol) Kaliumcarbonat und 30 g Molekularsieb (4A) in 206 ml Butyronitril zusammengegeben wird. Man erhitzt unter heftigem Rühren 18 Stunden auf 145°C und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Chromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (0-100%) erhält man 9.1 g 7,8-Difluoro-5-N-pivaloylamino-2-methylchinazolin.

2.0 g (7.2 mmol) 7,8-Difluoro-5-N-pivaloylamino-2-methylchinazolin werden in 140 ml Toluol gelöst und auf -70°C gekühlt. Über 30 min werden 24 ml (28.8 mmol) einer 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid Lösung in Toluol zugetropft. Man läßt die Reaktionsmischung über 2 Stunden auf -25°C erwärmen und rührt 2 Stunden bei -25°C . Es wird langsam Isopropanol und anschließend Wasser zugegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bis sich ein Niederschlag bildet, der mittels Filtration durch Celite entfernt wird. Man wäscht gut mit einem

Methylenchlorid Methanol Gemisch nach und engt ein. Der Rückstand wird in 200 ml Ethylacetat und 50 ml Methanol zusammen mit 100 g Kieselgel und 20 g Mangandioxid heftig gerührt. Man filtriert durch Celite, wäscht mit gut mit einem Methylenchlorid-Methanol-Gemisch nach und engt ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan-Essigester 0-100%) werden 370 mg des Produkts erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD); δ = 2.81 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H). 158 mg (0.51 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal, 100 mg (0.51 mmol) 5-Amino-7,8-difluor-2-methylchinazolin und 0.4 ml Titan-tetraäthylat werden in 6 mL Toluol 2 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)imino]-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-2-ol als Rohprodukt. Zum Imin in 10 mL CH₂Cl₂ werden bei -35 °C über 10 Minuten 5 mL (5 mmol) einer 1 M Bortribromid-Lösung getropft. Man lässt über 2 Stunden auf -20 °C erwärmen und gießt den Ansatz in kalte ges. NaHCO₃ Lösung. Es wird mit Ethylacetat nachgespült, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester/Methanol 43:43:12 %) und anschließende präparative Dünnschichtchromatographie an einer Aminophase (Merck NH₂) liefern 10 mg (0.02 mmol) Produkt als racemisches Gemisch des Hauptdiastereomeren. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.17 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 2.44 (dq, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.53 (dq, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 9.51 (s, 1H).

Beispiel 7

2-Fluor-5-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-5,6,7,8-tetrahydro-7,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 1 aus 5-Amino-2-methylchinolin und 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal hergestellt werden.

5 Beispiel 8

6-Chlor-5-methoxy-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3-methyl-4-methylen-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pent-4-enal

- Zu 250 mmol 2-Chlorphenol, gelöst in 200 ml Dichlormethan (DCM) und 38 ml
- 10 Pyridin, werden langsam 265 mmol Propionsäurechlorid getropft. Nach 2 h Rühren wird der Ansatz mit 1m Salzsäure gequenchet und mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel erhält man 46 g Rohprodukt, das in 40 ml 1,2-Dichlorbenzol aufgenommen wird. Diese Lösung
- 15 wird bei RT zu einer Lösung von 33 AlCl₃ in 40 ml 1,2-Dichlorbenzol getropft. Die Mischung wird bei 100°C 18 h gerührt, abgekühlt, mit DCM verdünnt und auf Eis / Salzsäure (4 m) gegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen der
- 20 Lösemittel erhält man 49 g eines Gemisches der regioisomeren Produkte. Bei Ausrühren mit Hexan bleiben 18 g der para-Verbindung ungelöst zurück. Die Hexanlösung wird eingeeengt. 22 g dieses isomerenangereicherten Zwischenprodukts werden in Aceton gelöst, bei RT vorsichtig 240 mmol Kaliumcarbonat und 144 mmol Methyljodid zugegeben und 18 h bei 80°C
- 25 gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in Wasser gegeben und mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abziehen der Lösemittel wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Hexan/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhält 18 g des gewünschten 1-(3-Chloro-2-methoxy-phenyl)-propan-1-on.
- 30 56.2 g Zinkpulver und 1.22 g Blei(II)-chlorid werden in 800 ml THF vorgelegt und bei RT langsam 53 ml Dibrommethan zugetropft. Nach 30 min Rühren werden langsam 100 mmol Titan-(IV)-chlorid zugetropft. Nach weiteren 30 min Rühren werden 100 mmol 1-(3-Chloro-2-methoxy-phenyl)-propan-1-on

zugetropft und 4 h bei RT gerührt. Man verdünnt mit Diethylether, gibt die Reaktionsmischung auf Eis / Salzsäure (4 m), trennt die Phasen, extrahiert mit Diethylether und trocknet mit Natriumsulfat. Die Rohproduktlösung wird am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 45°C langsam aufkonzentriert und schließlich vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan/Essigester 7:3 chromatographiert. Man erhält 16.7 g 1-Chloro-2-methoxy-3-(1-methylpropenyl)-benzol.

1.0 g dieses Styrolderivats werden mit 1.30 g Trifluorpyruvat (1.5 Äquivalente) in 2.5 ml Dichlorethan vorgelegt, 82 mg (0.1 Äquiv.) Eisen(III)chlorid zugegeben und die Mischung ca. 10 h auf 90°C erhitzt. Es wird mit Wasser und DCM verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden intensiv mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abtrennen der Lösemittel wird das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Man erhält 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-trifluormethyl-4-pentensäureethyl-ester als Gemisch der Isomeren. 225 mg dieses Esters werden bei -20°C in 7 ml THF mit 24 mg LiAlH₄ versetzt. Man läßt ca. 4 h bei 0°C rühren, gibt weitere 20 mg LiAlH₄ zu und rührt weitere 2 d. Die Mischung wird auf Eiswasser gegossen, mit THF, Essigester und Wasser verdünnt und die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird mit 2 m Salzsäure sauer gestellt, erneut extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung erhält man 209 mg 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-trifluormethyl-pent-4-en-1,2-diol und 85 mg 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-trifluormethyl-pent-4-enal. Das gewonnene Diol wird in DCM gelöst, 0.22 ml DMSO, 0.87 ml Triethylamin und 600 mg Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben und 7 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird zwischen Ammoniumchloridlösung und Essigester verteilt, die Phassen getrennt, mit Essigester extrahiert, mit NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung erhält man 110 mg weitere 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-trifluormethyl-pent-4-enal als leicht gelbliches Öl.

- 113 mg Aldehyd werden mit 83 mg (1.5 Äquiv.) 5-Amino-2-methylchinazolin in Toluol vorgelegt, 0.18 ml Titantetraethylat zugetropft und ca. 5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Essigester verdünnt, Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, gebildete Niederschläge über
- 5 Kieselgur abfiltriert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abtrennen der Lösemittel wird das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Man erhält 60 mg 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-3-methyl-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)imino]-2-
- 10 (trifluormethyl)pent-4-en-2-ol als Gemisch der Isomeren. Das Imin wird in DCM aufgenommen und bei -20°C 1.3 ml Titantetrachloridlösung (1 m in DCM) zugetropft. Man lässt auf 0°C kommen und gibt die Mischung nach 4 h rühren auf Eiswasser. Man extrahiert mit DCM, wäscht intensiv mit Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird mit DCM/MeOH über wenig
- 15 Kieselgel filtriert. Man erhält 17 mg 6-Chlor-5-methoxy-3-methyl-4-methylen-1-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-trifluor-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol als Isomeren-gemisch.
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (Hauptisomer) = 1.13 (d,3H), 2.88 (s,3H), 3.79 (s,3H), 5.02 (d,1H), 5.14 (d,1H), 5.80 (s,1H), 5.95 (s,1H), 6.89 (d,1H), 7.07 (m,1H), 7.19 (dd,1H), 7.38 (m,1H), 7.75 (m,1H), 9.45 (s,1H); MS (ESI): 464/466
- 20 (M+H), 482/484 (M+H+H₂O), 496/498 (M+H+MeOH).

Analog können hergestellt werden:

- a) 6-Chlor-1-[(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-3-methyl-4-methylen-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
- 25 Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 8 aus 5-Amino-7,8-difluor-2-methylchinazolin und 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-trifluormethyl-pent-4-enal hergestellt werden.
- b) 6-Chlor-5-methoxy-1-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-3-methyl-4-methylen-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
- 30

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 8 aus 5-Amino-2-methylchinolin und 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-trifluormethyl-pent-4-enal hergestellt werden.

5 **Beispiel 9**

6,7,8,8a,9,10-Hexahydro-10-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-9-(trifluormethyl)-phenanthren-9-ol

3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohex-2-enyl)-propionsäure ethylester

870 mg (5.5 mmol) 1-Phenyl-1-cyclohexen, 1.87 g (11 mmol) und 310 mg (0.5
10 mmol) Ytterbiumtriflat werden in 2 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und 19 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 2 Diastereomere: 312 mg Diastereomer A und 293 mg Diastereomer B.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (t, 3H), 1.59 – 1.67 (m, 1H), 1.72 – 1.85 (m,
15 1H), 2.10 – 2.34 (m, 4H), 3.01 – 3.11 (m, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.61 – 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 5.97 (t, 1H), 7.17 – 7.29 (m, 5H).

3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohex-2-enyl)-propionaldehyd

300 mg (0.91 mmol) 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohex-2-enyl)-
20 propionsäure ethylester wird in 11 ml Diethylether gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf –10 °C gekühlt. 69 mg (1.82 mmol)

Lithiumaluminiumhydrid werden in mehreren Portionen zugegeben. Die Reaktion wird 1 h bei –10 °C und 1 h bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und die
25 wässrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und man erhält 120 mg Produkt.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 – 1.73 (m, 1H), 1.80 – 1.92 (m, 1H), 2.00 – 2.14 (m, 1H), 2.20 – 2.28 (m, 2H), 2.31 – 2.41 (m, 1H), 3.66 (bs, 1H), 3.78 (d, 1H), 6.05 (t, 1H), 7.14 – 7.20 (m, 2H), 7.24 – 7.33 (m, 3H), 9.05 (quint, 1H).

- 112 mg (0.39 mmol) 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohex-2-enyl)-propionaldehyd, 62 mg (0.39 mmol) 5-Amino-2-methyl-chinazolin und 210 µl (1 mmol) Titantetraethylat wurden in 2 ml Toluol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf
- 5 Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen, mit Essigester verdünnt und über Celite abfiltriert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung
- 10 an Kieselgel erhält man 50 mg 1,1,1-Trifluoro-3-(2-methyl-chinazolin-5-yl-imino)-2-(2-phenyl-cyclohex-2-enyl)-propan-2-ol.
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 – 1.78 (m, 1H), 1.81 – 1.91 (m, 1H), 2.26 – 2.39 (m, 3H), 2.54 (d, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.67 (bs, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 6.12 (t, 1H), 6.99 – 7.02 (m, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.18 – 7.20 (m, 2H), 7.53 (t, 1H),
- 15 7.68 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 9.49 (s, 1H).
- 47 mg (0.11 mmol) 1,1,1-Trifluoro-3-(2-methyl-chinazolin-5-yl-imino)-2-(2-phenyl-cyclohex-2-enyl)-propan-2-ol werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf –20 °C gekühlt. 440 µl (0.44 mmol, 1M Lösung in Dichlormethan) werden langsam zur Reaktion gegeben. Das Gemisch wird 2 h
- 20 bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte Natriumhydrogen-carbonat Lösung gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch und mit
- 25 präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 20 mg Produkt.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (bs, 1H), 1.80 – 18.7 (m, 2H), 1.94 (bs, 1H), 2.20 (bs, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.04 (bs, 1H), 5.62 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.76 (bs, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.23 – 7.25 (m, 2H), 7.71 – 7.25 (m, 2H), 9.63 (s, 1H).

30

Analog können hergestellt werden:

a) 10-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6,7,8,8a,9,10-hexahydro-9-(trifluoromethyl)phenanthren-9-ol

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 9 aus 5-Amino-7,8-difluor-2-methylchinazolin und 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohex-2-enyl)-propionaldehyd hergestellt werden.

- 5 b) 5-{ [10-[6,7,8,8a,9,10-Hexahydro-9-(trifluormethyl)-9-hydroxy-phenanthrenyl]amino}chinolin-2(1H)-on

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 9 aus 5-Aminochinolin-2(1H)-on und 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenylcyclohex-2-enyl)propionaldehyd hergestellt werden.

10

- c) 6,7,8,8a,9,10-Hexahydro-10-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-9-(trifluormethyl)phenanthren-9-ol

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 9 aus 5-Amino-2-methyl-chinolin und 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenylcyclohex-2-enyl)propionaldehyd

15 hergestellt werden.

- d) 3,3a,4,5-Tetrahydro-5-[(2-methyl-chinazolin-5-yl)amino]-4-(trifluormethyl)-2H-benz[e]inden-4-ol

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 9 aus 5-Amino-2-methyl-chinolin und 1-Phenyl-1-cyclopenten hergestellt werden.

20

- e) 5-[(7,8-Difluor-2-methyl-chinazolin-5-yl)amino]-3,3a,4,5-tetrahydro-4-(trifluormethyl)-2H-benz[e]inden-4-ol

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 9 aus 5-Amino-7,8-difluor-2-methyl-chinazolin und 1-Phenyl-1-cyclopenten hergestellt werden.

25

Beispiel 10

- 4b,5,6,7,8,8a,9,10-Octahydro-10-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-9-(trifluormethyl)phenanthren-9-ol

30

3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohexyl)-propionaldehyd

500 mg (1.52 mmol) 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-(2-phenyl-cyclohex-2-enyl)-propionsäureethylester wird in 20 ml Methanol gelöst und mit 300 µl Essigsäure

und 30 mg Palladium auf Aktivkohle (10% ig) versehen. Der Kolben wird evakuiert und anschließend mit Wasserstoff befüllt. Die Reaktion wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird über Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 492 mg rohen 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohexyl-propionsäure-ethylester, der ohne weitere Reinigung direkt in die Folge-Reaktion eingesetzt wird.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, 3H), 1.41 – 1.59 (m, 2H), 1.70 – 1.87(m, 3H), 1.90 – 2.00 (m, 1H), 2.09 – 2.19 (m, 1H), 2.20 – 2.29 (m, 1H), 2.73 – 2.77 (m, 1H), 2.91–2.95 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.78 – 3.87 (m, 1H), 4.07 – 4.09 (m, 1H), 7.17 – 7.28 (m, 5H).

485 mg (1.47 mmol) 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenylcyclohexyl)-propionsäureethylester werden in 18 ml Diethylether gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf –10 °C gekühlt. 111 mg (2.94 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden in mehreren Portionen zugegeben, 1 h bei –10 °C gerührt und man läßt über 3 h auf Raumtemperatur auftauen. Zur Aufarbeitung wird in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde

säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 200 mg Produkt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 – 2.20 (m, 8H), 2.82 – 2.86 (m, 1H), 3.05 – 3.09 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 7.14 – 7.31 (m, 5H); 8.87 (s, 1H).

190 mg (0.66 mmol) 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohexyl)-propionaldehyd, 106 mg (0.66 mmol) 5-Amino-2-methyl-chinazolin und 350 µl (1.7 mmol) Titan-tetraethylat werden in 3.5 ml Toluol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen, mit Essigester verdünnt und über Celite abfiltriert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man 69 mg 1,1,1-Trifluoro-3-(2-methyl-chinazolin-5-ylimino)-(2-phenyl-cyclohexyl)-propan-2-ol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 – 2.16 (m, 8H), 2.74 – 2.81 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.29 (q, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.04 – 7.12 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 9.37 (s, 1H).

66 mg (0.15 mmol) 1,1,1-Trifluoro-3-(2-methylchinazolin-5-yl-imino)-2-(2-phenyl-cyclohex-2-enyl)-propanol werden in 3 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf –20 °C gekühlt. 620 µl einer Bortribromid Lösung (0.62 mmol, 1M Lösung in Dichlormethan) werden langsam zur Reaktion gegeben. Das Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und man erhält 33 mg gewünschtes Produkt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 – 0.93 (m, 1H), 1.41 – 1.75 (m, 6H), 1.83 – 1.95 (m, 2H), 2.57 – 2.65 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.18 (bs, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 9.43 (s, 1H).

Analog können hergestellt werden:

a) 10-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-9-(trifluoromethyl)phenanthren-9-ol

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 10 aus 5-Amino-7,8-difluoro-2-methylchinazolin und 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohexyl)-propionaldehyd hergestellt werden.

b) 5-{ [10-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-Octahydro-9-hydroxy-9-(trifluormethyl)-phenanthrenyl]amino}-chinolin-2(1H)-on

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 10 aus 5-Aminochinolin-2(1H)-on und 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohexyl)-propionaldehyd hergestellt werden.

c) 4b,5,6,7,8,8a,9,10-Octahydro-10-[(2-methyl-chinolin-5-yl)amino]-9-(trifluormethyl)-phenanthren-9-ol

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 10 aus 5-Amino-2-methyl-chinolin und 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-(2-phenyl-cyclohexyl)-propionaldehyd
5 hergestellt werden.

d) 2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-5-[(2-methyl-chinazolin-5-yl)amino]-4-(trifluormethyl)-1H-benz[e]inden-4-ol

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 10 aus 5-Amino-2-methyl-chinazolin und 1-Phenyl-1-cyclopenten hergestellt werden.
10

e) 5-[(7,8-Difluor-2-methyl-chinazolin-5-yl)amino]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-4-(trifluormethyl)-1H-benz[e]inden-4-ol

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 10 aus 5-Amino-7,8-difluor-2-methyl-chinazolin und 1-Phenyl-1-cyclopenten hergestellt werden.
15

Beispiel 11

(3 α ,4 α ,5 α 9b α) 2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-8-fluor-5-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4-(trifluormethyl)-1H-benz[e]inden-4,9-diol

20 (1 α ,2 α)-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)cyclopentanacetaldehyd:

2.62 g (15.5 mmol) 3-Fluor-2-methoxyphenyl)boronsäure, 7.14 g

(Nonafluorbutyl)sulfonylsäurecyclopent-1-enylester 720 mg (42 mmol)

Lithiumchlorid, 2.68 g (19.4 mmol) Kaliumcarbonat und

25 Tetrakis(triphenylphosphine)palladium werden in 8 ml Toluol und 8 ml 1-Propanol gelöst. Die Mischung wird über 6 Stunden auf 110°C erhitzt und nach dem Abkühlen in Wasser gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet

30 Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Hexan / Diisopropylether, 0-10%). Man erhält 1.9 g 6-(Cyclopent-1-enyl)-2-fluoroanisol. Zu 613 mg (0.99 mmol) Ytterbiumtrifluormethansulfonat werden 2.6 ml (19.7 mmol)

- Ethyltrifluorpyruvat und 1.9 g (9.9 mmol) 6-(Cyclopent-1-enyl)-2-fluoroanisol in 10 ml Dichlormethan gegeben. Man rührt die Reaktionsmischung 16 Stunden bei 140°C und reinigt die Reaktionsmischung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan / Diisopropylether 0-10%). Man erhält 391 mg Ethyl-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)cyclopent-2-enacetat als
- 5 Mischung der Diastereomere. 211 mg (0.58 mmol) Ethyl-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)cyclopent-2-enacetat werden in 18 ml Diethylether unter Argon gelöst und auf -25°C gekühlt. 52 mg (1.4 mmol) Lithiumaluminumhydride werden portionsweise als Feststoff zugegeben und es
- 10 wird 1.5 Stunden gerührt wobei die Temperatur auf -20°C ansteigt. Man gibt 1 ml Ethylacetat zu, gießt nach 10 Minuten auf eine Mischung von Eis und gesättigter Ammoniumchlorid Lösung und rührt heftig. Man trennt die Phasen und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat und Diethylether. Die vereinten organischen Extrakte werden durch Cellite filtriert mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen
- 15 und über Na₂SO₄ getrocknet. Man erhält 182 mg 2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)cyclopent-2-enacetaldehyd.
- 114 mg (0.36 mmol) 32-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)cyclopent-2-enacetaldehyd werden in 11 ml Methanol and 0.1 ml Essigsäure gelöst and 20 mg Palladium auf Kohle (10%ig) werden zugegeben.
- 20 Die Suspension wird unter einer Wasserstoff Atmosphäre bei Normaldruck bis zur vollständigen Umsetzung geschüttelt. Die Mischung wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 108 mg des gesättigten Aldehyds als Gemisch von 2 Diastereomeren. Die Diastereomere können säulenchromatographisch an
- 25 Kieselgel (Hexan / Diisopropylether 0-15%) voneinander getrennt werden:
- [1 α (S*),2 α]-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)-cyclopentanacetaldehyd: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.78 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.88 (ddd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 6.84-6.99 (m, 3H), 9.06 (s, 1H).
- 30 [1 α (R*),2 α]-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)-cyclopentanacetaldehyd: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.60 (m, 2H), 1.80-2.35 (m, 5H), 3.26 (ddd, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 6.84-6.99 (m, 3H), 9.18 (s, 1H).

- 117 mg (0.37 mmol) [$1\alpha(S^*),2\alpha$]-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)cyclopentanacetaldehyd, 65 mg (0.41 mmol) 5-Amino-2-methylchinazolin und 0.2 ml Titantetraethylat werden in 10 ml Toluol 2 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 116 mg [$1\alpha(S^*),2\alpha$]-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -{[(methylchinazolin-5yl)imino]methyl}- α -(trifluormethyl)-cyclopentanmethanol als Rohprodukt. Zu 116 mg rohem Imin in 20 ml CH_2Cl_2 werden bei -30 °C 2.2 mL (2.2 mmol) einer 1 M Bortribromid-Lösung getropft. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 12 Stunden. Man gießt in ges. NaHCO_3 Lösung, trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 , trocknet die vereinigten organischen Phasen (Na_2SO_4) und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 0-80%) liefern 62 mg Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO [d_6]); δ = 1.32 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.28 (d, 1H), 3.57 (ddd, 1H), 5.14 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).

Beispiel 12

(3 $\alpha\alpha$,4 β ,5 β ,9 $\beta\alpha$)-2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-8-fluor-5-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4-(trifluormethyl)-1H-benz[e]inden-4,9-diol

- 65 mg (0.2 mmol) [$1\alpha(R^*),2\alpha$]-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)cyclopentanacetaldehyd, 36 mg (0.23 mmol) 5-Amino-2-methylchinazolin und 0.11 ml Titantetraethylat werden in 5 ml Toluol 2 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 100 mg [$1\alpha(R^*),2\alpha$]-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -{[(methylchinazolin-5yl)imino]methyl}- α -(trifluormethyl)-

cyclopentanmethanol als Rohprodukt. Zu 100 mg rohem Imin in 12 ml CH₂Cl₂ werden bei -30 °C 1.9 mL (1.9 mmol) einer 1 M Bortribromid-Lösung getropft. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 2 Stunden. Man gießt in ges. NaHCO₃ Lösung, trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit
5 CH₂Cl₂, trocknet die vereinigten organischen Phasen (Na₂SO₄) und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 0-75%) liefern 43 mg Produkt.

¹H-NMR (300MHz, DMSO [d₆]); δ = 1.38 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.78 (ddd, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.16 (ddd,
10 1H), 5.29 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.67 (s, 1H).

Beispiel 13

(3aα,4α,5α,,9bα)-8-Fluor-5-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-
15 2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-4-(trifluormethyl)-1H-benz[e]inden-4,9-diol

Analog Beispiel 11 werden 108 mg (0.34 mmol) [1α(S*),2α]-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-α-hydroxy-α-(trifluormethyl)cyclopentanacetaldehyd, 66 mg (0.37 mmol) 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin und 0.2 ml Titantetraethylat zum entsprechenden Imin umgesetzt. 156 mg so erhaltenes rohes Imin werden
20 analog Beispiel 11 bei -30°C Zugabetemperatur und anschließenden 2 Stunden bei Raumtemperatur mit 2.8 mL (2.8 mmol) 1 M Bortribromid-Lösung zum gewünschten Produkt zyklisiert. Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0-80%) liefert 66 mg gewünschtes Produkt.

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD); δ= 1.49 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.94
25 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.64 (ddd, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.72 (ddd, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 9.50 (s, 1H).

Beispiel 14

(3aα,4β,5β,9bα)-8-Fluor-5-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-
30 2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-4-(trifluormethyl)-1H-benz[e]inden-4,9-diol

Analog Beispiel 12 werden 130 mg (0.4 mmol) [1α(R*),2α]-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-α-hydroxy-α-(trifluormethyl)cyclopentanacetaldehyd, 79 mg (0.44 mmol) 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin und 0.22 ml Titantetraethylat

- zum entsprechenden Imin umgesetzt. 205 mg so erhaltenes rohes Imin werden analog Beispiel 12 bei -30°C Zugabetemperatur und anschließenden 2 Stunden bei Raumtemperatur mit 3.7 mL (3.7 mmol) 1 M Bortribromid-Lösung zum gewünschten Produkt zyklisiert. Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0-75%) liefert 49 mg gewünschtes Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD); δ = 1.52 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.35 (ddd, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 9.50 (s, 1H).

10 Beispiel 15

5-[(3 α ,4 α ,5 α ,9 β)-8-Fluor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-4,9-dihydroxy-4-(trifluormethyl)-1H-benz[e]inden-5-yl]amino}chinolin-2(1H)-on

- Analog Beispiel 11 werden 108 mg (0.34 mmol) [1 α (S*),2 α]-2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)- α -hydroxy- α -(trifluormethyl)cyclopentanacetaldehyd, 66 mg (0.37 mmol) 5-Aminochinolin-2(1H)-on und 0.18 ml Titan-tetraethylat zum entsprechenden Imin umgesetzt. 147 mg so erhaltenes rohes Imin werden analog Beispiel 11 bei -30°C Zugabetemperatur und anschließenden 2 Stunden bei Raumtemperatur mit 2.8 mL (2.8 mmol) 1 M Bortribromid-Lösung Zugabetemperatur zum gewünschten Produkt zyklisiert. Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0-100%) liefert 72 mg gewünschtes Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD); δ = 1.45 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.63 (ddd, 1H), 3.70 (ddd, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 8.19 (d, 1H).

25

Beispiel 16

5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]isochromen-1-on

- Mit Hilfe des in Beispiel 1 beschriebenen Aldehyds wird wie üblich das Imin hergestellt. Nach Zyklisierung mit Bortribromid werden 38,3 mg des unpolaren Diastereomers von 5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]isochromen-1-on und 9,1 mg des polaren Diastereomeren von 5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-

30

(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}isochromen-1-on erhalten.

Unpolares Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,18 (3H), 1,45 (3H), 2,39 (1H), 3,51 (1H), 5,03 (1H), 6,63-6,72 (1H), 6,80 (1H), 6,87 (1H), 7,19 (1H),
5 7,32 (1H), 7,41 (1H), 7,58 (1H).

Polares Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,28 (3H), 1,43 (3H), 2,32 (1H), 3,20 (1H), 5,09 (1H), 6,63-6,72 (1H), 6,79 (1H), 6,85 (1H), 7,20 (1H), 7,35 (1H), 7,40 (1H), 7,55 (1H).

10 **Beispiel 17**

8-Fluor-5-([6-fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl 6-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}chinolin-2(1H)-on

5-Amino-8-fluorchinolin-2(1H)-on:

7.8 g (43 mmol) 5,8-Difluorchinolin-2(1H)-on und 1.18 g (8.2 mmol) Cu_2O
15 werden in 620 ml Ethylenglycol unter 8 bar mit gasf. NH_3 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 19 h auf 190°C erwärmt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches und Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan; CH_2Cl_2 / MeOH 0-5%) aufgereinigt. Man erhält 1.03 g 5-Amino-8-fluorchinolin-2(1H)-on als hellgelben
20 Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6); δ = 5.58 (s, 2H), 6.23 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 11.28 (s, 1H).

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 15 aus 5-Amino-8-fluorchinolin-2(1H)-on und 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-

25 (trifluormethyl)pentanal hergestellt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD); δ = 1.18 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H).

30 **Beispiel 18**

5-([6-Fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl 2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}isochinolin-1(2H)-on

Das gewünschte Produkt kann analog Beispiel 15 aus 5-Aminoisochinolin-1(2H)-on und 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal hergestellt werden:

- Unpolares Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,29 (3H), 1,44 (3H),
5 2,35 (1H), 3,20 (1H), 5,09 (1H), 6,69-6,87 (3H), 7,10 (2H), 7,38 (1H), 7,66 (1H).
Polares Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO [d_6]), polares δ = 1,02 (3H),
1,35 (3H), 2,31 (1H), 3,43 (1H), 5,05 (1H), 5,78 (1H), 6,23 (1H), 6,51-6,61 (1H),
6,69 (1H), 6,91 (1H), 7,02-7,15 (2H), 7,26 (1H), 7,49 (1H), 9,4 (1H), 11,18 (1H).

10 **Beispiel 19**

5-([7-Fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl 2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino)isochinolin-1(2H)-on

1-(4-Fluor-2-hydroxyphenyl)propan-1-on:

- 100 g (892 mmol) 3-Fluorphenol werden in 1,4 L Pyridin gelöst und bei 0°C
15 tropfenweise mit 99 g (1,07 Mol) Propionylchlorid versetzt. Nach dem Rühren
über Nacht bei Raumtemperatur wird die Mischung auf zwei Liter Eiswasser
gegossen und dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten
organischen Extrakte werden mit Wasser und mit gesättigter Sole gewaschen,
über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der verbleibende
20 Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) chromatographiert.
Isoliert werden 148,7 g (99,1%) Propionsäure-3-fluorphenylester. $^1\text{H-NMR}$ (400
MHz, CDCl_3): δ = 1,29 (3H), 2,60 (2H), 6,81-6,69 (3H), 7,30-7,39 (1H).
15,38 g (115,36 mmol) Aluminiumtrichlorid werden in 48 mL 1,2-Dichlorbenzol
vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden nun 20 g (118,93 mmol) Propionsäure-
25 3-fluorphenylester, gelöst in 41 mL 1,2-Dichlorbenzol, zugetropft. Dabei tritt eine
leichte Erwärmung auf. Die Reaktionsmischung wird anschließend 18 Stunden
bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf 4N Salzsäure
gegeben und dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten
organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und das
30 Lösungsmittel abrotiert. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel
(Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) werden 16,75 g (83,75%) des gewünschten
Produkts erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (3H), 3,00 (2H), 6,55-6,70 (2H), 7,70-7,83 (1H), 12,7 (1H).

Ethyl-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-enoat:

- 5 16,75 g (99,6 mmol) 1-(4-Fluor-2-hydroxyphenyl)propan-1-on werden in 124 mL Aceton mit 27,53 g (199,2 mmol) Kaliumcarbonat und 28,27 g (199,2 mmol) Iodmethan versetzt. Nach vierstündigem Kochen am Rückfluß wird die Mischung über einen Glasfaserfilter filtriert und das Filtrat einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan)
- 10 chromatographiert. Isoliert werden 16,84 g (92,8%) 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-propan-1-on: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (3H), 2,97 (2H), 3,91 (3H), 6,62-6,76 (2H), 7,79 (1H).
- 56 g (858,4 mmol) Zn und 1,04 g (3,73 mmol) PbCl_2 werden bei Raumtemperatur in 545ml THF vorgelegt. Zu dieser Mischung werden langsam
- 15 111,43 g (641 mmol) Dibrommethan zugetropft und der Ansatz 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Kühlen auf 0°C werden langsam 93,3 mL einer einmolaren Lösung von Titan-(IV)-chlorid Lösung in Dichlormethan zugetropft, und zwar so, daß die Temperatur nicht über 10°C steigt. Nach 30 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz wieder auf 0°C gekühlt
- 20 und 17 g (93,21 mmol) des zuvor beschriebenen 1-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-propan-1-on, gelöst in 75 ml THF, zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur (Erwärmung auf ca. 28°C , Wasserbadkühlung), wird die Reaktionsmischung mit 150 ml Diethylether verdünnt und anschließend vorsichtig auf 4N HCl gegeben. Dabei wird die Temperatur bei $28\text{-}30^\circ\text{C}$
- 25 gehalten und 15 Minuten kräftig gerührt. Nach dreimaligem Extrahieren mit Diethylether werden die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Das Rohprodukt wird noch am gleichen Tag an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) chromatographiert und das erhaltene 4-Fluor-2-methoxy-1-(1-
- 30 methylenpropyl)benzen (9,58 g = 56,97%) im Kühlschrank aufbewahrt. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (3H), 2,45 (2H), 3,81 (3H), 4,98 (1H), 5,15 (1H), 6,52-6,78 (2H), 7,09 (1H).

3,3 g (5,32 mmol) Ytterbium(III)trifluormethansulfonat werden in 118 mL Dichlormethan vorgelegt. Nach Zutropfen von 18,08 g (106,31 mmol) Ethyltrifluorpyruvat werden 9,58 g (53,16 mmol) des zuvor beschriebenen Alkens, gelöst in 30 mL Dichlormethan, zugetropft und der Ansatz anschließend
5 zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 25 mL Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) chromatographiert. Es werden 14,33 g (76,96%) eines Gemisches aus (E/Z)-
10 Ethyl-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-hex-4-enoat und Ethyl-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-enoat erhalten, das so in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal:
14,3 g (40,9 mmol) des aus dem zuvor beschriebenen Reaktionsschritt
15 erhaltenen Gemisches wird in 320 mL Diethylether gelöst und bei 0 bis 5°C portionsweise mit 1,55 g (40,91 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach vierstündigem Rühren bei Raumtemperatur werden nach Kühlen des Ansatzes auf eine Temperatur zwischen 0 und 5°C vorsichtig 30 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Nach 30 minütigem kräftigem
20 Rühren wird der Ansatz über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Das Filtrat wird dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) werden 11,03 g (87,47%) der gewünschten
25 Verbindung als Gemisch aus (E/Z) 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-(trifluormethyl)-hex-4-en-1,2-diol und 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-en-1,2-diol erhalten. MS (CI) m/e (relative Intensität): 326 (100%)

4,86 g (15,76 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Gemisches
30 werden in einem 1:1 Gemisch aus Tetrahydrofuran und Ethanol (insgesamt 486 mL) gelöst und mit 0,5 g (1,8 mmol) Pd/ Calciumcarbonat versetzt. Nach Aufnahme von 335 mL Wasserstoff und einer Reaktionszeit von zweieinviertel Stunden wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat einrotiert. Nach

Chromatographie des Rückstandes am Flashmaster (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) werden 4,46 g (89,13%) der hydrierten Verbindungen erhalten.

1g (3,22 mmol) des Gemisches aus 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-(trifluormethyl)-hexan-1,2-diol und 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol werden unter Swernbedingungen bei -70°C oxydiert. Zum Aufarbeiten werden bei immer noch -70°C 2,46 mL Triethylamin dazugetropft und der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht. Nach Zugabe von 10 mL Wasser werden 15 Minuten gerührt. Die Dichlormethanphase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10%iger Schwefelsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) chromatographiert.

Isoliert werden 732,8 mg (73,76%) als Gemisch aus 4-(4-Fluor-2-

methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)hexanal und 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal.

500 mg (1,62 mmol) des Gemisches aus 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)hexanal und 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal werden in 10 mL Eisessig mit 259,79 mg (1,62

mmol) 5-Amino-isochinolin-1(2H)-on versetzt und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird zur Trockene einrotiert und der Rückstand dreimal mit Toluol und zweimal mit Dichlormethan abgezogen. Nach Chromatographie des Rückstandes am Flashmaster werden

322,9 mg (44,2%) des Gemisches der beiden Imine erhalten. 322,9 mg (0,72

mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Gemisches aus 5-{[4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)hexyliden]amino}isochinolin-1(2H)-on und 5-{[4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-

(trifluormethyl)pentyliden]amino}isochinolin-1(2H)-on werden in 3,2 mL

Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C tropfenweise mit 7,2 mL einer 1M Lösung

von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Nach vierstündigen Rühren bei 0 bis 5°C wird das Reaktionsgemisch vorsichtig auf eine Mischung aus Eis und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Nach dreimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten Extrakte mit Sole

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert.
Nach aufwendiger Chromatographie an Kieselgel werden 2,8 mg (1,8%) der
gewünschten Verbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,18 (3H), 1,49 (3H), 2,37 (1H), 3,40 (1H), 5,02
5 (1H), 6,40 (2H), 6,78 (1H), 7,03 (1H), 7,12 (1H), 7,49 (1H), 7,69 (1H).

Beispiel 20

5-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3-fluor-5,6,7,8-tetrahydro-7,8-
dimethyl-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol

10 226,5 mg (0,46 mmol) eines Gemisches aus 1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-
5-yl)imino]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-2-(trifluormethyl)hexan-2-ol und 1-[(7,8-
Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)imino]-4-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-
(trifluormethyl)pentan-2-ol werden wie üblich mit Hilfe von Bortribromid
(Reaktionstemperatur -40 bis -10°C) zyklisiert. Nach Chromatographie werden
15 19,4 mg (17,6%) des gewünschten Produkts isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0,77 (3H), 1,43 (3H), 2,25 (1H), 3,92 (1H), 5,30
(1H), 6,81 (1H), 6,89-6,99 (1H), 7,24 (1H), 9,55 (1H).

Beispiel 21

20 5-{[7-Fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl 2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}isochromen-1-on

366,1 mg (0,42 mmol) eines Gemisches aus 5-{[4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-
hydroxy-2-(trifluormethyl)hexyliden]amino}isochromen-1-on und 5-{[4-(4-Fluor-2-
methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}-
25 isochromen-1-on werden wie üblich mit Hilfe von Bortribromid zyklisiert. Nach
aufwendiger Chromatographie werden schließlich 6,8 mg (1,9%) des
gewünschten Produkts isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,18 (3H), 1,49 (3H), 2,37 (1H), 3,40 (1H), 5,02
(1H), 6,38-6,48 (2H), 6,80 (1H), 7,18 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,60 (1H).

30

Beispiel 22

5-{[7-Fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl 2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}chinolin-2(1H)-on

314,4 mg (0,7 mmol) eines Gemisches aus 5-[[4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)hexyliden]amino]chinolin-2(1H)-on und 5-[[4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-chinolin-2(1H)-on werden wie beschrieben mit Bortribromid zyklisiert. Nach
5 Chromatographie werden 2 mg (1,31 %) der gewünschten Verbindung erhalten.
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 0,59 (3H), 1,34 (3H), 2,08 (1H), 3,88 (1H), 4,95 (1H), 6,51 (1H), 6,69 (1H), 6,73-6,92 (2H), 7,12 (1H), 7,32 (1H), 8,12 (1H).

Beispiel 23

10 5-[[7-Fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2,3-dihydroisoindol-1-on
301 mg (0,68 mmol) eines Gemisches aus 5-[[4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)hexyliden]amino]-2,3-dihydroisoindol-1-on und 5-[[4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-
15 2,3-dihydroisoindol-1-on werden wie beschrieben mit Bortribromid zyklisiert.
Nach Chromatographie werden 5,4 mg (3,71%) der gewünschten Verbindung erhalten.
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,12 (3H), 1,40 (3H), 2,38 (1H), 3,40 (1H), 4,20-4,34 (2H), 5,01 (1H), 6,38-6,49 (2H), 6,99 (1H), 7,15 (1H), 7,38 (1H).

Beispiel 24 2,3-Difluor-7,8-dimethyl-5-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal:

Analog Beispiel 1 kann aus 2,3-Difluorphenol 1,2-Difluor-3-methoxy-4-(1-methylpropenyl)benzen als E/Z- Gemisch hergestellt werden.
25 Zu 3,27 g (16,5 mmol) 2,3-Difluor-6-(1-methylpropenyl)anisol, 4,35 ml (33 mmol) Ethyltrifluorpyruvat und 3,5 g Molekularsieb werden bei 0°C über 30 Minuten
747 mg (820 µmol) [Cu(S,S)-2,2-bis(4,5-dihydro-4-phenyloxazolin-2-yl)propan](H₂O)₂[(SbF₆)₂], in 40 ml Dichlormethan getropft. Man rührt die
30 Reaktionsmischung 16 Stunden bei Raumtemperatur und reinigt die Reaktionsmischung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10-20%). Man erhält 3,03 g 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pent-4-ensäureethylester als Gemisch der

Diastereomere. 3.03 g (45.3 mmol) 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pent-4-ensäureethylester werden in 85 ml Diethylether auf -20°C gekühlt und über 10 Minuten werden portionsweise 625 mg (16.5 mmol) Lithiumaluminiumhydrid fest zugegeben. Man rührt 2 Stunden bei 0°C und gießt in gesättigte Ammoniumchlorid Lösung. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung, trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10-50%) 0.48 g 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-(trifluormethyl)pent-4-en-1,2-diol und 2.1 g des entsprechenden Aldehyds. 0.95 g (2.9 mmol) 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-(trifluormethyl)pent-4-en-1,2-diol werden in 100 ml Ethanol gelöst and 100 mg Palladium auf Kohle (10%ig) werden zugegeben. Die Suspension wird unter einer Wasserstoff Atmosphäre bei 100 bar bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Die Mischung wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethanol nachgewaschen wird. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 30-60%) erhält man 0.62 g 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol als Gemisch der Diastereomeren. Zu 1.2 g (3.7 mmol) 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1,2-diol in 30 ml Dichlormethan und 7.4 ml DMSO gibt man 2.55 ml (18.4 mmol) Triethylamin und portionsweise über 10 min 1.17 g (7.4 mmol) Pyridin SO₃ Komplex. Man rührt über 16 Stunden und gibt eine Mischung aus gesättigter Ammoniumchlorid Lösung und Weinsäure Lösung zu. Die Mischung wird weitere 20 Minuten gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit Diethylether extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach Säulenchomatographie an Kieselgel (Hexan / Diisopropylether 20-60%). Man erhält man 608 mg als Mischung von 3 der 4 möglichen Stereoisomere von 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormetyl)pentanal.

Stereoisomer 1: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 1.04 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 2.54 (dq, 1H), 2.92 (dq, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 6.84 (m, 2H), 9.69 (s, 1H).

Stereoisomer 2: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 0.97 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 2.30 (dq, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 9.50 (s, 1H).

Stereoisomer 3: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); δ = 1.03 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 2.65 (dq, 1H), 3.07 (dq, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 6.78 - 6.86 (m, 2H), 9.63 (s, 1H).

140 mg (0.43 mmol) 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluoromethyl)pentanal und 72 mg (0.45 mmol) 5-Amino-2-methylchinazolin werden in 1 ml Toluol gelöst und 0.33 ml (0.86 mmol) Titan*tert*-butylat werden zugegeben. Man erhitzt die Reaktionsmischung 2 Stunden auf 100°, gießt nach dem Abkühlen in Wasser und rührt heftig. Die Suspension wird durch Celite 10 filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung, trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält so 181 mg 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-3-methyl-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)imino]-2-(trifluoromethyl)pentan-2-ol als Rohprodukt. Das rohe Imin wird in 8 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf -45°C gekühlt. 0.66 ml (0.66 mmol) einer 1M BBr_3 Lösung in Dichlormethan werden über 5 min langsam zugetropft und man läßt über 2 Stunden auf 0°C erwärmen. Die Reaktionslösung wird auf eine Mischung aus gesättigter NaHCO_3 Lösung und Eis gegossen. Man extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter NaCl Lösung und trocknet über Na_2SO_4 . Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 30-100%) liefert 64 mg des gewünschten Produktes als zwei getrennte Diastereomere.

25 Diastereomer 1: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO} [\text{d}_6]$); δ = 1.15 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 2.15 (dq, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.89 (dq, 1H), 5.21 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.19 (s, 1H).

Diastereomer 2: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD); δ = 1.28 (d, 3H), 1.41 (d, 3H), 2.37 (dq, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.12 (dq, 1H), 5.21 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 9.56 (s, 1H).

Beispiel 24A / 24B

(5 α ,6 α ,7 α ,8 β)-2,3-Difluor-5,6,7,8-tetrahydro-7,8-dimethyl-5-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol (Diastereomer 1) wird mittels präparativer chiraler HPLC (Chiralpak AD-H 5 μ) in die enantiomerenreinen Verbindungen gespalten:

5

Enantiomer 1: analytische HPLC: R_t = 4.88 min (Chiralpak AD-H 5 μ , 250x4.6 mm, Hexan / Ethanol 5 => 50% in 20 Minuten, 1 ml/min Fluß)

Enantiomer 2: analytische HPLC: R_t = 7.62 min (Chiralpak AD-H 5 μ , 250x4.6 mm, Hexan / Ethanol 5 => 50% in 20 Minuten, 1 ml/min Fluß)

10

Beispiel 25

5-[(5,6-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-3,4-dimethyl-2,5-dihydroxy-6-(trifluormethyl)naphthalin-1-yl)amino]chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 25 werden 164 mg (0.43 mmol) 4-(3,4-Difluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluoromethyl)pentanal und 72 mg (0.45 mmol) 5-Aminochinolin-2(1H)-on zum entsprechenden Imin kondensiert, das dann analog Beispiel 25 mit Bortribromid zu 2 Diastereomeren zyklisiert werden kann. Diastereomer 1: ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD); δ = 1.15 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 2.24 (dq, 1H), 3.10 (dq, 1H), 4.94 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 8.21 (d, 1H).

20

Diastereomer 2: ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD); δ = 1.28 (d, 3H), 1.39 (d, 3H), 2.33 (dq, 1H), 3.12 (dq, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 8.15 (d, 1H).

25 Analog können hergestellt werden:

5-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2,3-difluor-5,6,7,8-tetrahydro 7,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol

30

2,3-Difluor-5,6,7,8-tetrahydro-7,8-dimethyl-5-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol

5-[(2,3-Difluor-1,6-dihydroxy-7,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-5-yl)amino]isochinolin-1(2H)-on

Beispiel 26

5-([7-Chlor-6-fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino)isochinolin-1(2H)-on,

- 5 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal:

- 3,69 g (5,96 mmol) Ytterbium(III)trifluormethansulfonat werden in 132 mL Dichlormethan vorgelegt. Nach Zutropfen von 20,28 g (119,25 mmol) Ethyltrifluorpyruvat werden 12,38 g (59,63 mmol) eines Gemisches aus 4-Chlor-3-fluor-2-methoxy-1-(1-methylen-propyl)benzen und 4-Chlor-3-fluor-2-methoxy-1-(1-methyl-prop-1-en)benzen, gelöst in 33 mL Dichlormethan, zugetropft und der Ansatz anschließend vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 28 mL Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) chromatographiert. Es werden insgesamt 13,54 g (59,1%) eines Gemisches aus (E/Z)-Ethyl-4-(4-chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-hex-4-enoat und Ethyl-4-(4-chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-enoat erhalten, das in verschiedenen Fraktionen unterschiedliche Verhältnisse der beiden Verbindungen enthält. 5,63 g (14,64 mmol) eines Teils des oben beschriebenen Gemisches der beiden Ester wird in 53,4 mL Diethylether gelöst und bei -5°C portionsweise mit 416,5 mg (10,97 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und anschließend drei Stunden zwischen -5°C und 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C tropfenweise mit 11 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach dem Entfernen des Kältebades wird der Ansatz zwei Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration des Ansatzes über einen Glasfaserfilter und Nachwaschen mit Diethylether wird das Lösungsmittel abrotiert. Der verbleibende Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 877,6 mg (35,2%) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)-pent-4-enal
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (3H), 3,47 (1H), 3,92 (3H), 4,00 (1H), 5,21 (1H), 5,44 (1H), 6,68 (1H), 6,99 (1H), 9,45 (1H).

- Zum vorhydrierten Katalysator (Platindioxid, 140 mg, 0,62 mmol) werden 700 mg (2,05 mmol) des zuvor beschriebenen Aldehyds in 70 mL Ethanol gegeben. Nach Aufnahme von 330 mL Wasserstoff und einer Reaktionszeit von zweieinhalb Stunden wird die Reaktionsmischung über einen Glasfaserfilter
- 5 gegeben. Nach dem Nachwaschen des Filtrerrückstandes mit Ethanol wird das Lösungsmittel abrotiert. Es verbleiben 422 mg (59,9%) des gewünschten Produkts (als Diastereomerengemisch), das roh weiter eingesetzt wird. MS (CI) m/e (relative Intensität): 360 (100%).
- 170 mg (0,5 mmol) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-
- 10 (trifluormethyl)-pentanal werden in 2,12 mL Eisessig mit 79,5 mg (0,5 mmol) 5-Amino-isochinolin-1(2H)-on versetzt und vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird zur Trockene einrotiert und der Rückstand dreimal mit Toluol abgezogen. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/ Hexan) werden 150,9 mg (62,7%) des gewünschten
- 15 Imins erhalten. MS (CI) m/e (relative Intensität): 485 (20%).
- 5-[[7-Chlor-6-fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-isochinolin-1(2H)-on, unpolares Diastereomer und 5-[[7-Chlor-6-fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-isochinolin-1(2H)-on, polares Diastereomer
- 20 220 mg (0,45 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden in Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 4,5 mL einer einmolaren Bortribromidlösung in Dichlormethan versetzt. Nach dreieinhalbstündigem Rühren bei Eisbadtemperatur wird die Reaktionsmischung auf eine Mischung aus Eis und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Nach dem Verdünnen
- 25 mit Ethylacetat wird die Mischung zwei Stunden kräftig gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte anschließend mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand am Flashmaster (Aminphase,
- 30 Laufmittel Methanol/ Dichlormethan) chromatographiert. Erhalten werden 13,3 mg (6,23%) des unpolaren Diastereomers und 3,4 mg (1,59%) des polaren Diastereomers von 5-[[7-Chlor-6-fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-isochinolin-1(2H)-on.

Unpolares Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ = 1,18 (3H), 1,39 (3H), 2,28 (1H), 3,13 (1H), 4,95 (1H), 6,73 (2H), 6,88 (1H), 7,19 (1H), 7,32 (1H), 7,68 (1H).

Polares Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ = 1,29 (3H), 1,42 (3H),
5 2,36 (1H), 3,16 (1H), 5,08 (1H), 6,74 (1H), 6,80 (1H), 7,00 (1H), 7,12 (1H), 7,39 (1H), 7,69 (1H).

Beispiel 27

5-[[7-Chlor-6-fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-
10 tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}1,3-dihydro-2H-indol-2-on
195 mg (0,41 mmol) 5-[[4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}-1,3-dihydro-2H-indol-2-on werden wie beschrieben zyklisiert. Isoliert werden 10,1 mg (5,34%) des unpolaren und 4,7 mg (2,48%) des polaren Diastereomers von 5-[[7-Chlor-6-fluor-2,5-dihydroxy-
15 3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-1,3-dihydro-2H-indol-2-on.

Unpolares Diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ = 1,18 (3H), 1,35 (3H), 2,20 (1H), 3,09 (1H), 3,20-3,48 (2H), 4,90 (1H), 6,19 (1H), 6,31 (1H), 6,81 (1H), 7,02 (1H).

20 Polares Diastereomer $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ = 1,28 (3H), 1,40 (3H), 2,29 (1H), 3,12 (1H), 3,28-3,38 (2H), 4,93 (1H), 6,34 (1H), 6,50 (1H), 6,83 (1H), 7,09 (1H).

Beispiel 28

25 5-[[7-Chlor-6-fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}isochromen-1-on

371,9 mg (0,76 mmol) eines Gemisches aus 5-[[4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}-isochromen-1-on und 5-[[4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)hexyliden]amino}-isochromen-1-on werden wie schon mehrfach
30 beschrieben mit Bortribromid zyklisiert. Isoliert werden 1,5 mg (0,83%) der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,13 (3H), 1,43 (3H), 2,39 (1H), 3,48 (1H), 5,02 (1H), 6,74 (1H), 6,80 (1H), 7,20 (1H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,60 (1H).

Beispiel 29

5 5-[[7-Chlor-6-fluor-2,5-dihydroxy-3,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]chinolin-2(1H)-on

264,3 mg (0,54 mmol) eines Gemisches aus 5-[[4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-isochinolin-1(2H)-on und 5-[[4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)hexyliden]amino]isochinolin-2(1H)-on werden mit Hilfe von Bortribromid zyklisiert. Isoliert werden 7,4 mg (5,8%) der gewünschten Verbindung.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,13 (3H), 1,43 (3H), 2,39 (1H), 3,49 (1H), 5,04 (1H), 6,49 (1H), 6,63 (1H), 6,70 (1H), 6,78 (1H), 7,39 (1H), 8,15 (1H).

15

Analog den vorangegangenen Vorschriften können weiterhin hergestellt werden:

a) 5-[[7-Chlor-2,5-dihydroxy-3,4,6-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]isochinolin-1(2H)-on

20

b) 5-[[7-Chlor-2,5-dihydroxy-3,4,6-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2,3-dihydroisindol-1-on

c) 5-[[7-Chlor-2,5-dihydroxy-3,4,6-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]isochromen-1-on

25

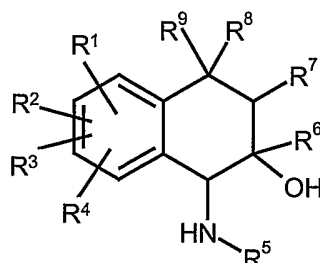
d) 3-Chlor-2,7,8-trimethyl-5-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

30 e) 5-[[7-Chlor-2,5-dihydroxy-3,4,6-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]chinolin-2(1H)-on

- f) 5-{[2,5-Dihydroxy-3,4-dimethyl-7-(prop-2-yl)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}isochinolin-1(2H)-on
- g) 5-{[2,5-Dihydroxy-3,4-dimethyl-7-(prop-2-yl)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on
- h) 5-{[2,5-Dihydroxy-3,4-dimethyl-7-(prop-2-yl)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}isochromen-1-on
- i) 5-{[2,5-Dihydroxy-3,4-dimethyl-7-(prop-2-yl)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}chinolin-2(1H)-on
- j) 5,6,7,8-Tetrahydro-5-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-7,8-dimethyl-3-(prop-2-yl)-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol
- k) 5-{[6-Fluor-3,4-diethyl-2,5-dihydroxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}chinolin-2(1H)-on
- l) 2-Fluor-5-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-7,8-diethyl-5,6,7,8-tetrahydro-6-(trifluormethyl)naphthalin-1,6-diol

Patentansprüche

1. Stereoisomere der allgemeinen Formel (I),



(I)

5

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_{10})-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1 - C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1 - C_5)-Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder

10

R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$, wobei $n = 1$ oder 2 ist und die endständigen Atome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind, oder $NR^{10}R^{11}$, wobei R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_5 -Alkyl oder $(CO)-C_1$ - C_5 -Alkyl sein können,

15

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_{10})-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1 - C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1 - C_5)-Perfluoralkylgruppe,

20

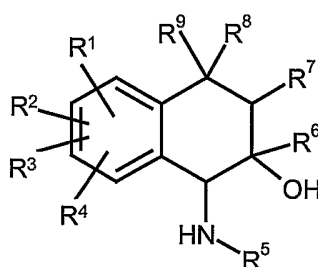
R^5 eine C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, eine durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, Halogenatome, (C_1 - C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3 - C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere

25

- Gruppen ausgewählt aus (C₁-C₅)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein können durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 COOR¹⁰-Gruppen), (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, Hydroxygruppen, Halogenatomen, 1-2 (C₁-C₃)-Exoalkylidengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bityklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,
- 10 R⁶ eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine (C₃-C₇)-Cycloalkylgruppe, eine (C₃-C₇)-Cycloalkyl(C₁-C₈)-alkylgruppe, (C₃-C₇)-Cycloalkyl(C₂-C₈)-alkenylgruppe, eine Heterocyclylgruppe, eine Heterocyclyl(C₁-C₈)-alkylgruppe, Heterocyclyl(C₂-C₈)-alkenylgruppe, eine
- 15 Arylgruppe, eine Aryl(C₁-C₈)-alkylgruppe, Aryl(C₂-C₈)-alkenylgruppe, Aryl(C₂-C₈)-alkinylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Ketogruppen, (C₁-C₅)-Alkylgruppen, (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, Halogenatome, (C₁-C₃)-Exoalkylidengruppen substituierte, ein oder mehrere Stickstoffatome und/oder Sauerstoffatome und/oder
- 20 Schwefelatome enthaltende mono- oder bityklische Heteroarylgruppe, eine Heteroaryl(C₁-C₈)-alkylgruppe oder eine Heteroaryl(C₂-C₈)-alkenylgruppe wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Tetrahydronaphthalinsystem verknüpft sein können und gegebenenfalls
- 25 an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,
- R⁷ ein Halogenatom, eine (C₁-C₁₀)-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch OR¹⁰, SR¹⁰, N(R¹⁰R¹¹) oder 1-3 Halogenatome substituiert sein kann,
- R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe, die mit OR¹⁰, SR¹⁰, N(R¹⁰R¹¹) substituiert sein
- 30 kann, eine Cyanogruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Ringsystems einen (C₃-C₆)-Cycloalkylring oder gemeinsam eine gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder Cyano substituierte (C₁-C₅)-Alkylidengruppe oder

R^7 und R^8 gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtegliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterozyklus, der gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C_1 - C_5)-Alkylgruppen, 1-2 (C_1 - C_5)-Alkoxygruppen, 1-4 Halogenatome substituiert ist,
 5 bedeuten.

2. Stereoisomere der allgemeinen Formel (I),



(I)

10 worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1 - C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1 - C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1 - C_5)-Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe
 15 oder

R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, wobei $n = 1$ oder 2 ist und die endständigen Atome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

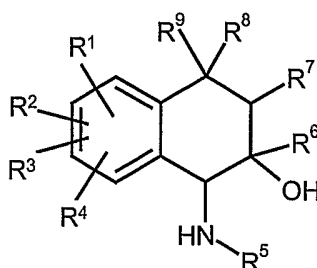
20 oder $NR^{10}R^{11}$, wobei R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_5 -Alkyl oder (CO)- C_1 - C_5 -Alkyl sein können,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1 - C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1 - C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1 - C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1 - C_5)-Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe,
 25

R^5 eine C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, eine durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1 - C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls

- substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C₁-C₃)-Exoalkylidengruppen substituierte 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder
- 5 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können
- R⁶ eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder
- 10 vollständig fluorierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aryl(C₁-C₈)alkylgruppe, Aryl(C₂-C₈)alkenylgruppe, eine (C₃-C₇)-Cycloalkylgruppe, eine (C₃-C₇)Cycloalkyl(C₁-C₈)alkylgruppe, (C₃-C₇)-Cycloalkyl(C₂-C₈)alkenylgruppe
- R⁷ ein Halogenatom, eine (C₁-C₁₀)-Alkylgruppe, die gegebenenfalls mit
- 15 OR¹⁰, SR¹⁰, N(R¹⁰R¹¹) oder 1-3 Halogenatomen substituiert sein kann
- R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die mit OR¹⁰, SR¹⁰, NR¹⁰R¹¹ substituiert sein dürfen, eine Cyanogruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinringes einen (C₃-C₆)-
- 20 Cycloalkylring oder zusammen eine (C₁-C₅)-Alkylidengruppe oder
- R⁷ und R⁸ gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtgliedigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterozyklus, der gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-4 Halogenatome substituiert ist,
- 25 bedeuten.

3. Stereoisomere der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₅)-Alkoxygruppe, eine Cyanogruppe oder

5 R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, wobei $n = 1$ oder 2 ist und die endständigen Atome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind.

10 R³ und R⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₅)-Alkoxygruppe,

R⁵ eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe, eine durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus 1-3 Hydroxygruppen oder Halogenatome substituierte C₁-C₁₀-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2-(C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C₁-C₃)-Exoalkylidengruppen substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, Chromenyl-, Isochromenyl-, Chromenonyl-, Isochromenonyl-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe,

25 wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können

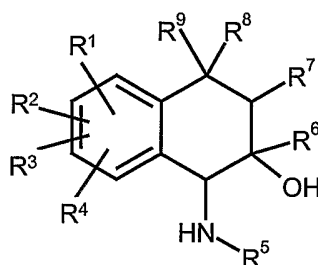
R⁶ eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe

30 R^7 ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die mit OR^{10} , SR^{10} , $N(R^{10}R^{11})$ oder 1-3 Halogenatomen substituiert sein dürfen

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die mit OR¹⁰, SR¹⁰, N(R¹⁰)₂ substituiert

sein dürfen, eine Cyanogruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinringes einen (C₃-C₆)-Cycloalkylring oder zusammen eine (C₁-C₅)-Alkylidengruppe oder R⁷ und R⁸ gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterozyklus, der gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2 (C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-4 Halogenatome substituiert ist, bedeuten.

4. Stereoisomere der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₅)-Alkoxygruppe, oder zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2}-, wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Atome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

R³ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe, eine (C₁-C₅)-Alkoxygruppe,

R⁴ ein Wasserstoffatom

R⁵ eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C₁-C₅)-Alkylgruppen, 1-2-(C₁-C₅)-Alkoxygruppen, 1-3 Hydroxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 (C₁-C₃)-Exoalkylidengruppen substituierte

Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinoliny-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-,

Chromenyl-, Isochromenyl-, Chromenonyl-, Isochromenonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Cinnoliny-, Phthalaziny-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridiny-, Dihydroindolony-, Dihydroisoindolony-, Benzimidazol-
5 oder Indolylgruppe,

wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R⁶ eine vollständig fluorierte (C₁-C₅)-Alkylgruppe

10 R⁷ eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder zusammen eine Methylen- oder Ethylidengruppe, oder R⁷ und R⁸ gemeinsam einen annelierten fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbozyklus,

15 bedeuten.

5. Verwendung der Stereoisomere gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels.

6. Verwendung der Stereoisomere der Ansprüche 1-4 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.

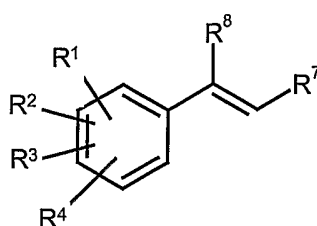
20 7. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens ein Stereoisomeres nach Anspruch 1-4 oder deren Gemische sowie pharmazeutisch verträgliche Träger.

8. Stereoisomere der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1-4 in Form der Salze mit physiologisch verträglichen Anionen.

9. Verfahren zur Herstellung der Stereoisomere der allgemeinen Formel I,
25 worin die Reste, wenn nicht anders erwähnt, die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass entweder

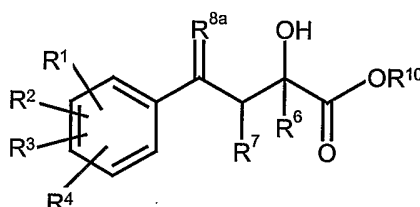
a)

Stereoisomere der allgemeinen Formel (II)



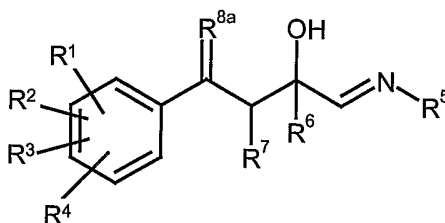
(II)

- worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und R^8 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, durch eine gegebenenfalls enantioselektiv geführte En-Reaktion mit α -
- 5 Ketosäuren $R^6(\text{CO})\text{COOR}^{10}$ in Gegenwart von gegebenenfalls chiralen Lewissäuren in Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



(III)

- überführt werden,
- 10 durch Reduktion und Umsetzung mit Aminen der Formel $R^5\text{-NH}_2$, wobei R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung hat, die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) hergestellt werden



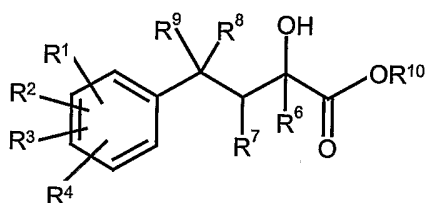
(IV)

- 15 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^7 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R^{8a} der gemeinsamen Bedeutung von R^8 und R^9 als Alkylidengruppe entspricht, dann entweder ohne weiteres Reagenz oder durch Zusetzen von anorganischen oder organischen Säuren oder Lewissäuren bei Temperaturen

von -70°C bis 80°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) cyclisiert werden oder

b)

- in nach a) hergestellte Verbindungen der Formel (III) durch Hydrierung der Rest $R^9 = H$, durch Methoden der Cyclopropanierung der Rest R^9 mit der gemeinsamen Bedeutung von R^8 und $R^9 = CH_2-CH_2$ oder durch Hydrohalogenierung der Rest $R^9 = \text{Halogen}$ eingeführt wird und so Verbindungen der allgemeinen Formel V hergestellt werden,



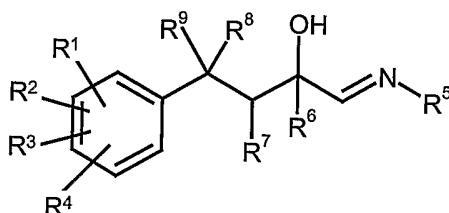
10

(V)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^{10} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

durch Reduktion und Umsetzung mit Aminen der Formel R^5-NH_2 , wobei R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung hat,

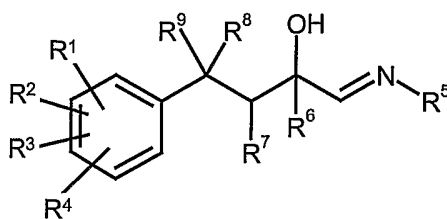
- 15 die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) hergestellt werden,



(VI)

- 20 die entweder ohne weiteres Reagenz oder durch Zusetzen von anorganischen oder organischen Säuren oder Lewisäuren bei Temperaturen von -70°C bis 80°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert werden.

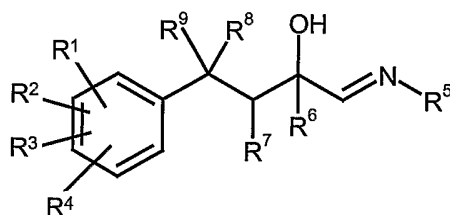
10. Verfahrensstufe zur Herstellung der Stereoisomere der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass Stereoisomere der allgemeinen Formel VI,



(VI)

- worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die in Anspruch 1 definierten
 5 Bedeutungen haben gegebenenfalls unter Zugabe von anorganischen oder organischen Säuren oder Lewissäuren cyclisiert werden.

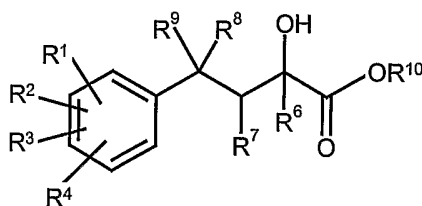
11. Verbindungen der allgemeinen Formel VI gemäß Anspruch 9



(VI)

- 10 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben.

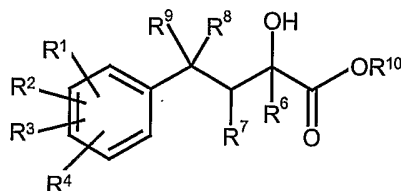
12. Verfahrensstufe zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 9 dadurch gekennzeichnet, dass Stereoisomere der allgemeinen Formel (V)



(V)

reduziert werden und mit einem entsprechenden Amin der Formel R^5-NH_2 zum Imin der allgemeinen Formel (VI) umgesetzt werden.

13. Verbindungen der Formel V gemäß Anspruch 9, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 ,
5 R^8 , R^9 , und R^{10} den in Anspruch 1 definierten Bedeutungen entsprechen.



(V)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/002743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/74 C07D239/80 C07D309/36 C07D217/24 C07D209/46
C07D209/34 C07D237/32 C07D215/38 C07C69/732 C07C69/734
C07D215/22 A61K31/365 A61K31/4035 A61K31/404 A61K31/473

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/10143 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application abstract; claims 1,4,5,8; examples	1-8
A	examples -----	9,11,13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2006

Date of mailing of the international search report

29/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van Laren, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/002743

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/002743

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210143	A	07-02-2002	AU 8200901 A	13-02-2002
			BG 107488 A	31-07-2003
			BR 0112786 A	01-07-2003
			CA 2417444 A1	07-02-2002
			CN 1444570 A	24-09-2003
			CZ 20030216 A3	14-05-2003
			DE 10038639 A1	21-02-2002
			EE 200300043 A	15-10-2004
			EP 1309571 A1	14-05-2003
			HR 20030148 A2	31-10-2005
			HU 0301344 A2	28-08-2003
			JP 2004505068 T	19-02-2004
			MX PA02012933 A	22-09-2003
			NO 20030406 A	27-03-2003
			NZ 523822 A	27-01-2006
			PL 366336 A1	24-01-2005
			SK 812003 A3	01-07-2003
			US 2002077356 A1	20-06-2002
			ZA 200301639 A	22-06-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002743

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D239/74 C07D239/80 C07D309/36 C07D217/24 C07D209/46
C07D209/34 C07D237/32 C07D215/38 C07C69/732 C07C69/734
C07D215/22 A61K31/365 A61K31/4035 A61K31/404 A61K31/473

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D C07C A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/10143 A (SCHERING AKTIENGESellschaft) 7. Februar 2002 (2002-02-07) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 1,4,5,8;	1-8
A	Beispiele Beispiele -----	9,11,13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/06/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

van Laren, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002743

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002743

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0210143	A	07-02-2002	AU 8200901 A 13-02-2002
		BG 107488 A 31-07-2003	
		BR 0112786 A 01-07-2003	
		CA 2417444 A1 07-02-2002	
		CN 1444570 A 24-09-2003	
		CZ 20030216 A3 14-05-2003	
		DE 10038639 A1 21-02-2002	
		EE 200300043 A 15-10-2004	
		EP 1309571 A1 14-05-2003	
		HR 20030148 A2 31-10-2005	
		HU 0301344 A2 28-08-2003	
		JP 2004505068 T 19-02-2004	
		MX PA02012933 A 22-09-2003	
		NO 20030406 A 27-03-2003	
		NZ 523822 A 27-01-2006	
		PL 366336 A1 24-01-2005	
		SK 812003 A3 01-07-2003	
		US 2002077356 A1 20-06-2002	
		ZA 200301639 A 22-06-2004	