

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

37038

Kivonat

Benzocikloalkil-azol-tion-származékok

Indanil-, és 1,2,3,4-tetrahydronaftalin-, és 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocikloheptenil-csoportok, ezeket tartalmazó gyógyszerkeverékek és azok előállításuk.

A jelen találmány új benzocikloalkil-azol-tion vegyületekre, amelyek dopamin β -hidroxiláz gátlók, ahol a vegyület benzocikloalkil-részt indanil-, 1,2,3,4-tetrahydronaftalin- és 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocikloheptenil-csoportok közül (amelyekben a benzolrész adott esetben egy-három csoporttal helyettesített) és a vegyület azol-tion-részt 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-3-il-, 5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il- és 5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il-csoport (ezek mindegyike adott esetben egy-három csoporttal helyettesített) közül választják; és az előgyógyszerekre, a gyógyászatilag elfogadható sókra, az egyes izomerekre és az izomerek elegyeire, valamint az ilyen benzocikloalkil-azol-tion vegyületek alkalmazási és előállítási eljárására vonatkozik.

Kellő sz. sz. —

pal

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

-1-

37038

A

(benzocikloalkil-azol-tion származékok, ezeket tartalmazó

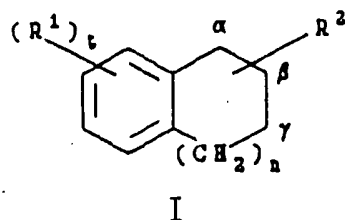
Benzocikloalkil-azol-tion-származékok

gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra

A találmány új benzocikloalkil-azol-tion dopamin β -hidroxiláz gátlókra és az ilyen gátlók alkalmazási és előállítási eljárására vonatkozik.

A dopamin katecholamin neurotranszmitter, amely - főként specifikus dopaminerg receptorokkal együtt - a központi idegrendszerben található. A norepinefrin keringő katecholamin, amely a perifériás rendszerekben diszkrét adrenerg receptorokon hat. A dopamin β -hidroxiláz (DBH) katalizálja a dopamin norepinefrinné történő átalakulását, és mind a központi, mind a perifériás szimpatikus neuronokban megtalálható. A DBH gátlása egyidejűleg megemeli a dopamin szinteket azáltal, hogy blokkolja annak metabolizmusát, és csökkenti a norepinefrin szinteket a norepinefrin szintézisének blokkolása révén. Így az olyan gyógyszerek, amelyek gátolják a DBH-t, csökkent dopamin-szintekkel társuló betegségek, például a Parkinson-kór kezelésére, és megemelkedett norepinefrin-szintekkel társuló betegségek, így például a magas vérnyomás, pangásos szívelégtelenség kezelésére használhatók. A fuzársav, amely egy DBH gátló vegyület, csökkenti a remegést és más abnormalitásokat, amik a Parkinson-kórral együtt járnak. A fuzársav csökkenti a magasvérnyomású beteg vérnyomását is; azonban alkalmazásakor a mellékveséből norepinefrin felszabadulását és tachikardia kialakulását is megfigyelték. Más, szelektívebb DBH gátlók is ismertek, de ezek gyakran előnytelen hatásokkal rendelkeznek.

A jelen találmány (I) általános képletű vegyületekre, a



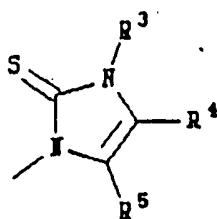
képletben

n értéke 0, 1 vagy 2;

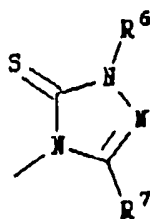
t értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R¹ jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport; és

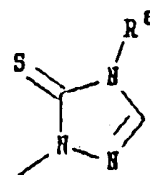
R² az α-, β- vagy γ-helyzetben kapcsolódik és jelentése



(a)



(b)



(c)

(a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ezekben

R⁴ jelentése hidrogénatom;

R³ jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport [amelyben q értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és R⁹ jelentése karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport vagy aril- vagy heteroarilcsoport (amely csoport adott esetben további egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-oxi-, ciano-, 1H-tetrazol-5-il-, karboxil- vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített], és

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $-NHR^{10}$ általános képletű csoport {ebben R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, aroil- vagy heteroaroil-csoport [amely aroil- és heteroaroilcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetilcsoport vagy terc-butoxi-karbonil-csoport)); vagy

R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, és

R^3 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti); vagy

R^5 jelentése hidrogénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti), és

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-me-

til-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, formilcsoport, 1-hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, vagy $-\text{CH}_2\text{NHR}^{13}$ általános képletű csoport {amelyben R^{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karboxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, karbamoil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport [amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NHR}^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése a fenti)); vagy

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(\text{CH}_2)_q\text{R}^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti),

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport

vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-amino-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-szulfonil-amino)-anilino-csoport vagy 1H-tetrazol-5-il-amino-csoport, és

R^5 jelentése cianocsoport, hidroximetil-csoport, 1H-tetrazol-5-il-csoport, 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoport, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport (amelyben R^{14} jelentése a fenti), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport [amelyben R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, (1-4 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport] vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti és R^{17} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport); vagy

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti), és

R^4 és R^5 jelentése egymástól függően di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil- vagy hidroximetil-csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-

-oxi-karbonil]-etil-csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} és R^{17} jelentése a fenti); és

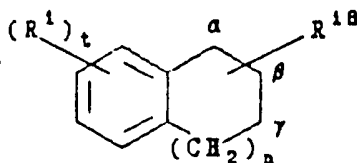
R^8 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport vagy $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti); és

gyógyászatiilag elfogadható sóira, egyedi izomerjeire és izomerkeveréseire vonatkozik.

A találmány további tárgyát gyógyászati készítmény képezi, amely egy (I) általános képletű vegyületnek vagy egyedi izomerjének, izomerkeverékének vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának vagy sóinak terápiásan hatásos mennyiségét egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható segédanyaggal együtt tartalmazza.

A találmány (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárásokra is kiterjed.

A találmány a továbbiakban (II) általános képletű vegyületekre,



II

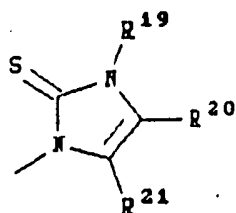
a képletben

n értéke 0, 1 vagy 2;

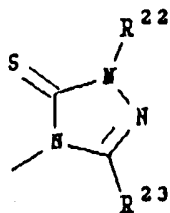
t értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R^1 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport; és

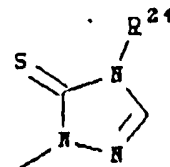
R^{18} az α -, β - vagy γ -helyzetben kapcsolódik, és jelentése



(d)



(e)



(f)

(d), (e) vagy (f) általános képletű csoport, amelyekben R^{20} jelentése hidrogénatom,

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport {amelyben q értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és R^9 jelentése karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport vagy egy aril- vagy heteroarilcsoport [amely csoport adott esetben egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített]} és

R^{21} jelentése $-NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport [amelyben R^{25} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R^{26} jelentése L-alanil-, L-arginil-, L-aszparaginil-, L- α -aszpartil-, L- β -aszpartil-, L-ciszteinil-, L-glutaminil-, L- α -glutamil-, L- γ -glutamil-, N-(1-4 szénatomos alkanoil)-L- α -glu-

tamil-, N-(1-4 szénatomos alkanoil)-L- γ -glutamil-,
glicil-, L-hisztidil-, L-izoleucil-, L-leucil-, L-
-lizil-, L-metionil-, L-ornitinil-, L-fenil-alanil-,
L-prolil-, L-szeril-, L-treonil-, L-triptofil-, L-
-tirozil-, L-valil-, 1-amino-ciklopropil-karbonil-,
1-amino-ciklobutil-karbonil-, 1-amino-ciklopentil-
-karbonil- vagy 1-amino-ciklohexil-karbonil-cso-
port]; vagy

R^{20} és R^{21} jelentése egyaránt hidrogénatom,

R^{19} jelentése $-NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport (amely-
ben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti); vagy

R^{21} jelentése hidrogénatom,

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános kép-
letű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti); és

R^{20} jelentése $-CH_2NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport
(amelyben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti); vagy

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános kép-
letű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti),

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport
vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben
 R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, (1-4
szénatomos alkil)-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-
-etil-amino-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport,
2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-
szulfonil-amino)-anilino-csoport vagy 1H-tetrazol-
-5-il-amino-csoport] és

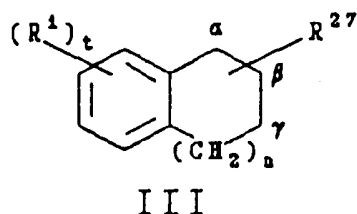
R^{21} jelentése $-CH_2NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport

(amelyben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti); és
 R^{22} jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport;
 R^{23} jelentése $-CH_2NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport (amelyben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti); és
 R^{24} jelentése $-NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport (amelyben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti);
 és gyógyászatiilag elfogadható sóira, egyedi izomerjeire és izomerkeveréseire is vonatkozik.

A találmány egy még további tárgyát olyan gyógyászati készítmény képezi, amely egy (II) általános képletű vegyületnek vagy egyedi izomerjének vagy izomerkeverékének vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának vagy sóinak terápiásan hatásos mennyiségét egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható segédanyaggal együtt tartalmazza.

A találmány magában foglal a (II) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárásokat is, amelyeket a későbbiekben ismertetünk.

A jelen találmány (III) általános képletű



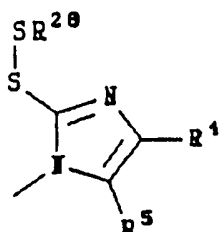
vegyületre, a képletben

n értéke 0, 1 vagy 2;

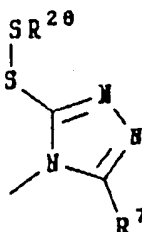
t értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R^1 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport; és

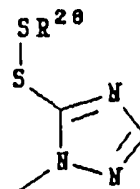
R^{27} az α -, β - vagy γ -helyzetben kapcsolódik, és jelentése



(g)



(h)



(i)

(g), (h) vagy (i) általános képletű csoport, amelyekben

R^4 jelentése hidrogénatom és

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $-NHR^{10}$ általános képletű csoport {amelyben R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, aroil- vagy heteroaroil-csoport [amely aroil- és heteroaroilcsoport adott esetben egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetilcsoport vagy terc-

-butoxi-karbonil-csoport)); vagy

R⁵ jelentése hidrogénatom és

R⁴ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, 1-hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy $-\text{CH}_2\text{NHR}^{13}$ általános képletű csoport {amelyben R¹³ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoil-csoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-alkanoil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karboxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, karbamoil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aroilcsoport, heteroaroilcsoport, aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport [ahol az aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NHR}^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R¹¹ és R¹² jelentése a fenti)); vagy

- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-aminó-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-szulfonil-amino)-anilino-csoport vagy 1H-tetrazol-5-il-amino-csoport] és
- R^5 jelentése hidroxil-metil-csoport, 1H-tetrazol-5-il-csoport, 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoport, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport (amelyben R^{14} jelentése a fenti), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport [amelyben R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport] vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti és R^{17} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport); vagy
- R^4 és R^5 jelentése egymástól függően di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport vagy hidroxil-metil-csoport;
- R^6 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-

-oxi-karbonil]-etil-csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} és R^{17} jelentése a fenti); és

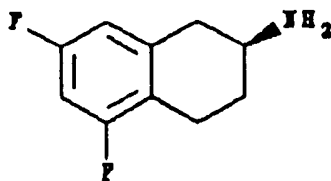
R^{28} jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport [amely alkilcsoport egy, vagy egymástól függetlenül két $-N(R^{29})_2$, $-C(O)OR^{30}$, $-PO(OR^{30})_2$, $-SO_3R^{30}$, $-SO_2NHR^{30}$ vagy $-OR^{30}$ általános képletű csoporttal helyettesített (ezekben mindegyik R^{29} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetyl-csoport vagy trifluor-acetyl-csoport, és mindegyik R^{30} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport)];

és gyógyászatilag elfogadható sóira, egyedi izomerjeire és izomerelegyeire is vonatkozik.

A jelen találmány további tárgyát olyan gyógyászati készítmény képezi, amely egy (III) általános képletű vegyületnek, egyedi izomerjének, izomerkeverékének vagy gyógyászatilag elfogadható sójának vagy sóinak terápiásan hatásos mennyiségét egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal együtt tartalmazza.

A találmány a (III) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárásokra is kiterjed, amelyeket a későbbiekben ismertetünk.

A jelen találmány egy még további tárgyát egy



képletű vegyület, nevezetesen az (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin képezi.

A találmány magában foglalja az (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin előállítására alkalmas eljárásokat is, amelyeket a későbbiekben ismertetünk.

A leírásban az alábbi meghatározásokat használjuk.

Az "alkilcsoport," egyenes vagy elágazóláncú telített szénhidrogéncsoportot jelent, amely a megadott számú szénatomot tartalmazza (például az 1-4 szénatomos alkilcsoport a metil-, etil-, prop-1-il-, prop-2-il-, but-1-il-, but-2-il-, 2-metil-propil- és az 1,1-dimetil-etil-csoportokat foglalja magában).

A "trifluor-alkil-csoport" a fentebb meghatározott alkilcsoportot jelenti, amely a megadott számú szénatomot és trifluor-metil-csoportot tartalmaz [például a trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport többek között a trifluor-metil-, 2,2,2-trifluor-etil-, 3,3,3-trifluor-prop-1-il-, 1,1,1-trifluor-prop-2-il-csoportokat jelenti].

Az "alkil-oxi-csoport" -OR általános képletű csoportot jelent, amelyben R jelentése a megadott számú szénatomot tartalmazó alkilcsoport (például az 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport a metoxi-, etoxi-, prop-1-il-oxi-, prop-2-il-oxi-, but-1-il-oxi-, but-2-il-oxi-, 2-metil-prop-1-il-oxi- és a 2-metil-prop-2-il-oxi-csoportokat foglalja magában).

Az "arilcsoport" jelentése arilcsoportként vagy az aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoportban 6-14 szénatomos aromás szénhidrogénből származtatható szerves csoport, amely monociklusos és kondenzált karbociklusos aromás gyűrűket tartalmaz (ilyen például a fenil-, naftil-, antraceni-, fenantrenilcsoport), amelyek adott esetben egy, vagy egymástól függetlenül két halogénatommal vagy cianocsoporttal helyettesítettek.

Az "aroilcsoport" egy $-C(O)R$ általános képletű csoport, amelyben R jelentése a fentebb meghatározott arilcsoport (például benzoilcsoport).

A "heteroarilcsoport" jelentése heteroarilcsoportként vagy a heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoportban egy 5-14 atomos aromás szénhidrogéncsoport, amely atomok közül 1-5 a nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatom közül választott heteroatom, és monociklusos, kondenzált heterociklusos és kondenzált karbociklusos és heterociklusos aromás gyűrűket (például tienil-, furil-, pirrolil-, pirimidinil-, izoxazolil-, oxazolil-, indolil-, benzo[b]tienil-, izobenzofuranil-, purinil-, izokinolil-, pteridil-, perimidinil-, imidazolil-, piridil-, pirazolil-, pirazinilgyűrűket) foglal magába, amelyek adott esetben egy, vagy egymástól függetlenül két halogénatommal vagy cianocsoporttal helyettesítettek.

A "heteroaroilcsoport" egy $-C(O)R$ általános képletű csoport, amelyben R jelentése a fentebb meghatározott heteroarilcsoport (például nikotinoil-, 2-furanoil-, pikolinoil-

csoport).

A "karbamoilcsoport" karbamoilcsoportként, az (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoportban, a di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoportban vagy a karbamoil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportban amino-karbonil-csoportot jelent.

Az "alkanoilcsoport" egy $-C(O)R$ általános képletű csoport, amely a megadott számú szénatomot tartalmazza (például formil-, acetyl-, propionil-, butirilcsoport).

A "halogénatom" fluor-, klór- vagy brómatomot jelent.

A "kilepőcsoport" a szintetikus szerves kémiában ilyen néven ismert csoportokat jelenti, azaz olyan atomot vagy csoportot, amely alkilezési körülmények között helyettesíthető, többek között halogénatom és alkán- vagy arén-szulfonil-oxi-csoport, így mezil-oxi-, etánszulfonil-oxi-, benzolszulfonil-oxi-, trifluor-metánszulfonil-oxi- vagy tozil-oxi-csoport.

Az "állat" meghatározás az embert, a nem emberi emlősöket, például kutyaikat, macskákat, nyulakat, teheneket, lovakat, birkákat, kecskéket, sertéseket és őzeket, valamint nememlős állatokat, így madarakat is magában foglal.

A "betegség" specifikusan az állat vagy az állat részének bármilyen nem-egészséges állapotát jelenti, és minden olyan nem-egészséges állapotot, amelyet gyógyászati vagy állatgyógyászati kezelés okozhat az állaton, azaz az ilyen kezelés "mellékhatásait" is magában foglalja.

A "gyógyászati lag elfogadható" azt jelenti, ami gyógyászati készítmény előállítására használható, azaz általában

biztonságos, nem mérgező, és sem biológiailag, sem más módon nem tekinthető nem-kívánatosnak, és azokra terjed ki, amelyek állatgyógyászati és humán gyógyászati alkalmazásra egyaránt megfelelnek.

A "gyógyászatiilag elfogadható sók" azok a sók, amelyek a fentiek szerint gyógyászatiilag elfogadhatóak, és a kívánt farmakológiai hatással rendelkeznek. Ilyen sók a szerves savakkal, így a hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kén-savval, salétromsavval, foszforsavval; vagy a szerves savakkal, így hangyasavval, ecetsavval, propionsavval, hexánsavval, heptánsavval, ciklopentán-propionsavval, glikolsavval, piroszölősavval, tejsavval, malonsavval, borostyánkősavval, almasavval, maleinsavval, fumársavval, borkősavval, citromsavval, benzoésavval, o-(4-hidroxibenzóil)-benzoésavval, fahéjsavval, mandulasavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, 1,2-etándiszulfonsavval, 2-hidroxietánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, p-klór-benzolszulfonsavval, 2-naftalinszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, kámforszulfonsavval, 4-metil-biciklo[2.2.2]okt-2-én-1-karbonsavval, glükóheptonsavval, 4,4'-metilén-bisz(3-hidroxietán-1-karbonsav)-val, 3-fenil-propionsavval, trimetil-ecetsavval, terc-butil-ecetsavval, lauril-kénsavval, glükonsavval, glutaminsavval, hidroxinaftoesavval, szalicilsavval, sztearinsavval, mukonsavval képezett savaddíciós sók.

A gyógyászatiilag elfogadható sók lehetnek bázisaddíciós sók is, amelyeket a jelenlevő, és szerves vagy szerves bázisokkal reagálni képes savas protonok képezhetnek. Elfo-

gadható szervetlen bázisok például a nátrium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-hidroxid, alumínium-hidroxid és a kalcium-hidroxid. Elfogadható szerves bázisok például az etanol-amin, dietanol-amin, trietanol-amin, trometamin és az N-metil-glükamin.

A "terápiásan hatásos mennyiség" azt a mennyiséget jelenti, amelyet ha a betegség kezelésére az állatnak beadunk, elegendő a betegség kezelésének megvalósításához.

Egy betegség "kezelése" a következőket foglalja magában:

(1) a betegség fellépésének megelőzése az olyan állatban, amely ki van téve a betegség veszélyének, azonban eddig a betegség tünetei nem voltak tapasztalhatók vagy láthatók,

(2) a betegség meggátlása, azaz a kifejlődésének megállítás, vagy

(3) a betegség elmulasztása, azaz a betegség visszafejlődésének előidézése.

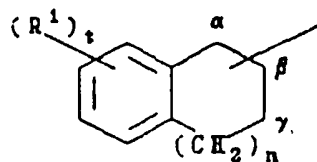
Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^3 , R^5 vagy R^8 jelentése aminocsoport, vagy amelyekben R^4 , R^5 vagy R^7 jelentése amino-metil-csoport, képesek aminosavakkal reagálni (II) általános képletű vegyületek képződése közben. Megfelelő aminosavak például az L-alanin, L-arginin, L-aszparagin, L-aszparaginsav, L-cisztein, L-glutamin, L-glutaminsav, glicin, L-hisztidin, L-izoleucin, L-leucin, L-lizin- L-metionin, L-ornitin, L-fenil-alanin, L-prolin, L-szerin, L-treonin, L-triptofán, L-tirozin vagy L-valin, és akirális gyűrűs aminosavak, így az 1-amino-1-

-ciklopropánkarbonsav, 1-amino-1-ciklobutánkarbonsav, 1-amino-1-ciklopentánkarbonsav (ciklroleucin) vagy 1-amino-1-ciklohexánkarbonsav. Az aminosavcsoport hidrofíli tulajdonságokat kölcsönöz a molekulának. A hidrofilitás elősegíti a molekula vízzoldhatóságát. Az amidkötés *in vivo* proteolízis révén felhasad. Így a (II) általános képletű vegyületek vízzoldható előgyógyszerei az olyan (I) általános képletű vegyületeknek, amelyekben R^3 , R^5 vagy R^8 jelentése aminocsoport, vagy amelyekben R^4 , R^5 vagy R^7 jelentése amino-metilcsoport.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^3 , R^6 vagy R^8 jelentése hidrogénatom, képesek egy 2-6 szénatomos alkilcsoporttal, amely egy, vagy egymástól függetlenül két $-N(R^{29})_2$, $-C(O)OR^{30}$, $-PO(OR^{30})_2$, $-SO_3R^{30}$, $-SO_2NHR^{30}$ vagy $-OR^{30}$ általános képletű csoporttal helyettesített, ezekben minden R^{29} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetyl csoport vagy trifluor-acetyl-csoport, és minden R^{30} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport, ditió-kötést létesíteni. A helyettesített alkilcsoport hidrofíli tulajdonságokat kölcsönöz a molekulának. A hidrofilitás elősegíti a molekula vízzoldhatóságát. A ditió-kötés azután *in vivo* kémiai, enzimatis vagy metabolikus átalakulás révén hasad. így a (III) általános képletű vegyületek az olyan (I) általános képletű vegyületek vízzoldható előgyógyszerei, amelyekben R^3 , R^6 vagy R^7 jelentése hidrogénatom.

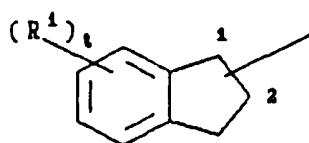
Az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek

benzocikloalkil-azol-tion-származékok, amelyekben a benzo-
cikloalkil rész



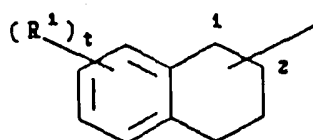
általános képletű, és közelebbről a következőképpen hatá-
rozható meg:

(1) olyan



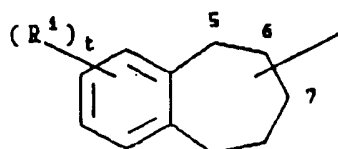
általános képletű csoport, amelyben n értéke 0 és az egy-
vegyértékű szén az 1- vagy 2-helyzetben (azaz α - vagy β -
helyzetben) van, ezekre adott esetben helyettesített indán-
-1-il- vagy indán-2-il-csoportként utalunk;

(2) olyan



általános képletű csoport, amelyben n értéke 1, és az
egyvegyértékű szén az 1- vagy 2-helyzetben (azaz α - vagy β -
helyzetben) van, erre adott esetben helyettesített 1,2,3,4-
-tetrahidronaftalin-1-il- vagy 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-
-2-il-csoportként utalunk;

(3) olyan



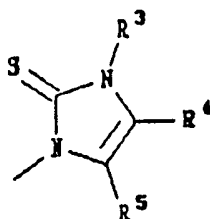
általános képletű csoport, amelyben n értéke 2 és az egyvegyértékű szénatom az 5-, 6- vagy 7-helyzetben van, erre adott esetben helyettesített 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-5-il-, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-6-il- vagy 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-il-csoportként utalunk.

A benzocikloalkilcsoport egyvegyértékű szénatomja királis centrum is lehet. Így az (I) általános képletű vegyületek és a szintézisükhöz használt bizonyos vegyületek elentétes kiralitású enantiomer pár egyike vagy ilyen enantiomerek keveréke formájában létezhetnek. A (II) és (III) általános képletű vegyületek mindegyike tartalmaz egy vagy két királis centrumot. A két királis centrumot tartalmazó (II) és (III) általános képletű vegyületek két pár enantiomert (azaz négy diasztereomert) képezhetnek, és az enantiomerek egyike vagy azok keveréke formájában létezhetnek. Az enantiomereket a királis centrumuk abszolút konfigurációjával jellemezzük, és a Cahn, Ingold és Prelog szerinti R- és S-szekvencia szabálynak megfelelően nevezzük el. Amikor két királis centrum van jelen, mindegyik királis centrum konfigurációját az R- vagy S- deszkriptor feltüntetésével adjuk meg. A sztereokémiai elnevezésre vonatkozó egyezmények, a sztereokémia meghatározásának módszerei és a sztereokémiai izomerek elválasztása jól ismert a szakterületen (ld. például "Advanced Organic Chemistry", 3rd edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1985). Amennyiben másképpen nem utalunk rá, egy adott (I), (II), (III) álta-

lános képletű királis vegyület, az 1-6, 8-32, 44-46 és 48 vegyület bemutatása, leírása vagy elnevezése a leírásban vagy az igénypontokban mind az egyes enantiomereket, mind azok racém vagy más elegyeit is magában foglalja.

A molekulának az azol-tion része [azaz az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületben az R^2 , R^{18} és R^{27} csoport] egy imidazol-tion- vagy triazol-tion-csoport. Például az R^2 csoportot speciálisan a következőképpen határozzuk meg:

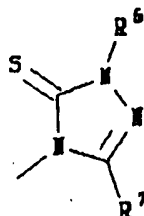
(1) egy (a) általános képletű csoport,



(a)

amelyre 1,3-dihidroimidazol-2-tionként utalunk, amikor ez képezi az alapvegyületet, vagy 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazolil-csoportként, amikor az alapvegyület nevében előtagként szerepel;

(2) egy (b) általános képletű csoport,

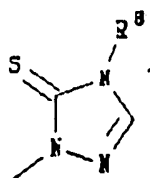


(b)

amelyre 2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tionként utalunk, amikor ez képezi az alapvegyületet, vagy 5-tioxo-4,5-dihidro-1H-

-1,2,4-triazolil-csoportként, amikor az alapvegyület nevében előtagként szerepel; vagy

(3) egy (c) általános képletű csoport,



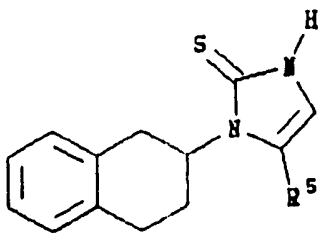
(c)

amelyre 2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tionként utalunk, amikor ez képezi az alapvegyületet, vagy 5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazolil-csoportként, amikor az alapvegyület nevében előtagként szerepel.

Bizonyos R² és R¹⁸ csoportok tautomer egyensúlyban léteznek a tioxo- és merkaptó-tautomerek között [például egy olyan (a) általános képletű csoport, amelyben R³ jelentése hidrogénatom]. Az olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben egy csoport valamelyik említett tautomer formájában létezhet, a jelen bejelentésben tionokként vagy tioxocsoporttal helyettesített származékként nevezzük el, mutatjuk be vagy írjuk le. Azonban természetesen ezek az elnevezések, bemutatások és leírások a merkaptó-tautomereket is magukban foglalják.

Az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületeket a Beilstein-Institut és a Springer-Verlag Berlin Heidelberg szerinti AUTONOM Version 1,0 segítségével nevezzük el, amely egy teljesen automata számítógépes rendszer, és közvetlenül a szerves vegyületek szerkezeti képlete alapján adja meg a

IUPAC szerinti szisztematikus nevet. Például egy olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^2 a β -helyzetben kapcsolódik és jelentése egy (a) általános képletű csoport, azaz egy



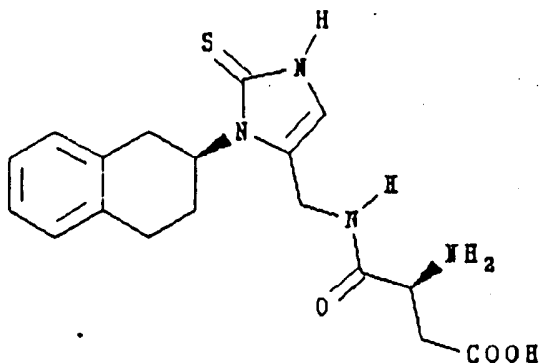
képlettel jellemezhető szerkezetű vegyület neve 5-(amino-metil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-tion, amikor R^5 jelentése amino-metil-csoport, és 3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav, amikor R^5 jelentése karboxilcsoport.

Egy olyan (I) általános képletű vegyület neve, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^2 a β -helyzetben kapcsolódik és jelentése (b) általános képletű csoport, 5-(amino-metil)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion, amikor R^6 jelentése amino-metil-csoport.

Egy olyan (I) általános képletű vegyület neve, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^2 a β -helyzetben kapcsolódik és jelentése (c) általános képletű csoport, 4-amino-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion, amikor R^7 jelentése aminocsoport, és N-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-4-il]-acetamid, amikor R^7 jelentése acetil-amino-csoport.

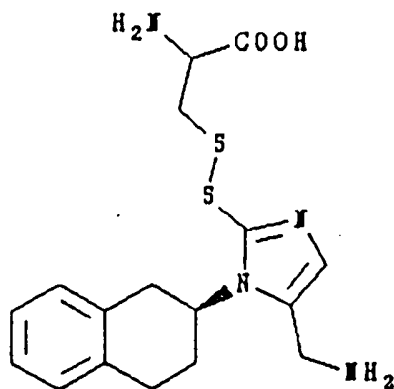
Egy olyan (II) általános képletű vegyület neve, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^{18} a β -helyzetben kapcsolódik

és jelentése (d) általános képletű csoport, amelyben R^{21} L- α -aszpartil-amino-metil-csoportot jelent, és szerkezete a



képletnek felel meg, (3S)-amino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2S-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-szukcinamin-sav.

Egy olyan (III) általános képletű vegyület, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^{27} a β -helyzetben kapcsolódik és (g) általános képletű csoportot jelent, amelyben R^5 amino-metil-csoport és R^{28} jelentése 2-amino-2-karboxi-etil-csoport, azaz a



képletű vegyület neve 2-amino-3-[5-(amino-metil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1H-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionsav.

Noha a találmány szerinti vegyületek körét a találmány

összefoglalásában megadtuk, bizonyos (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek előnyösek. Előnyösek például azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ezeket (Ia) általános képletű vegyületeknek nevezzük. Előnyös (Ia) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^2 a molekula benzocikloalkil-részához a β -helyzetben kapcsolódik, előnyösen amelyekben n értéke 0 vagy 1, és R^5 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil-, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport. A legelőnyösebb (Ia) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^2 a β -helyzetben kapcsolódik, n értéke 1, t értéke 2, és mindegyik R^1 jelentése fluoratom, előnyösen az 5- és 7-helyzetben, és R^5 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom, karbamoilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, előnyösen acetilcsoport, különösen ezek S-enantiomerje.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2 jelentése (b) általános képletű csoport, (Ib) általános képletű vegyületeknek nevezzük. Előnyös (Ib) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^2 a β -helyzetben kapcsolódik, előnyösen amelyekben n értéke 0 vagy 1, és R^7 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil-, 4-(1-4 szénatomos alkil)-pipe-

razin-1-il-metil-csoport vagy $-\text{CH}_2\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoport. A legelőnyösebb (Ib) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^2 a β -helyzetben kapcsolódik, n értéke 1, t értéke 2, minden R^1 jelentése fluoratom, előnyösen az 5- és 7-helyzetben, és R^6 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil-, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-\text{CH}_2\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoport, különösen ezek S-enantiomerje.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2 jelentése (c) általános képletű csoport, (Ic) általános képletű vegyületeknek nevezzük. Előnyös (Ic) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^2 a β -helyzetben kapcsolódik, előnyösen amelyben n értéke 0 vagy 1, és R^8 jelentése $-\text{NH}_2$ csoport. A legelőnyösebb (Ic) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^2 a β -helyzetben kapcsolódik, n értéke 1, t értéke 2, minden R^1 jelentése fluoratom, előnyösen az 5- és 7-helyzetben, és R^8 jelentése $-\text{NH}_2$ csoport, különösen ezek S-enantiomerje.

Előnyös (II) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^{18} jelentése (d) általános képletű csoport, és ez a β -helyzetben kapcsolódik, előnyösen amelyekben n értéke 0 vagy 1, t értéke 2, minden R^1 jelentése fluoratom, előnyösen az 5- és 7-helyzetben, és R^{21} jelentése $-\text{CH}_2\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoport, előnyösen amelyben R^{26} jelentése arginil-, α -aszpartil-, β -aszpartil-, hisztidil- vagy ornitinilcsoport.

Előnyös (III) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R^{27} jelentése (g) általános képletű csoport, és ez a β -helyzetben kapcsolódik, előnyösen amelyekben n értéke 0 vagy 1 és R^5 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil-, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport. A legelőnyösebbek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyekben R^{27} jelentése (g) általános képletű csoport, és ez a β -helyzetben kapcsolódik, n értéke 0 vagy 1, t értéke 2, minden R^1 jelentése fluoratom, előnyösen az 5- és 7-helyzetben, R^5 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil-, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport, és R^{28} jelentése etil-, 1,1-dimetil-etil- vagy propilcsoport (amely csoport még egy, vagy egymástól függetlenül két karboxil-, metoxi-karbonil-, amino- vagy trifluor-acetil-amino-csoporttal is helyettesített), előnyösen amelyekben R^{28} jelentése (R)-2-amino-2-(metoxi-karbonil)-etil-, (R)-2-amino-2-karboxi-etil-, (R)-2-(trifluor-acetil-amino)-2-(metoxi-karbonil)-etil-, 2-amino-etil-, (S)-2-amino-2-karboxi-1,1-dimetil-etil- vagy 3-amino-3-karboxi-prop-1-il-csoport.

A találmány szerinti vegyületek dopamin β -hidroxiláz gátlók. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek olyan betegségek kezelésére alkalmasak, amelyek dopamin β -

-hidroxiláz gátlásával javíthatók. Például amennyiben a találmány szerinti vegyületek blokkolják a norepinefrin szintézist, úgy egy hiperszimpatikus állapot által okozott vagy súlyosbított betegség kezelésére használhatók. Mivel a találmány szerinti vegyületek perifériás értágítók, különösen alkalmasak utóterhelés-csökkentő szerként pangásos szívelégtelenség kezelésére. Továbbá, mivel a találmány szerinti vegyületek csökkentik a norepinefrin szinteket, megszüntetik azt a szívizomra gyakorolt káros hatást, amit a hiperszimpatikus aktivitás hoz létre a pangásos szívelégtelenségben. Így a találmány szerinti vegyületek különösen alkalmasak pangásos szívelégtelenség kezelésére, mivel a szív munkájában kezdeti javulást okoznak az utóterhelés csökkentésével, és nyújtott javulást idéznek elő a szív funkciójában a norepinefrin szinteknek a miokardiális szövetekben történő csökkentésével.

A vizsgált vegyületek dopamin β -hidroxiláz gátló tulajdonságait a szakterületen elismert *in vitro* módszerrel határozhatjuk meg, amely a tiraminnak oktopaminná történő DBH-katalizált átalakulásán és a DBH-aktivitásnak a vizsgált vegyületek által történő gátlásán alapul, amelyet a 63. példában írunk le részletesen. A vizsgálandó vegyületek dopamin β -hidroxiláz gátló tulajdonságait a szakterületen elismert *in vivo* méréssel is meghatározhatjuk, amely a szövetek dopamin és norepinefrin koncentrációit és a vizsgált vegyületek erre gyakorolt hatását veszi alapul (ld. például B. A. Berkowitz és munkatársai, 1988, *J. Pharm. Exp. Ther.*

245, 850-857), ezt részletesen a 64. példában írjuk le. A vizsgálándó vegyületek vérnyomáscsökkentő tulajdonságait *in vivo* vizsgálattal, spontán magasvérnyomású patkányok segítségével határozhatjuk meg, a részletes leírás a 65. példában található.

A találmány szerinti vegyületeket általában terápiásan hatásos mennyiségben, a szakterületen ismert bármely szokásos és elfogadható módon, vagy önmagában, vagy más találmány szerinti vegyülettel, vagy más terápiás szerrel kombinációban adagoljuk. A terápiásan hatásos mennyiség széles körben változhat a betegség súlyosságától, az egyed korától és relatív egészségi állapotától, az alkalmazott vegyület hatásosságától és más tényezőktől függően. A terápiásan hatásos mennyiség kb. 0,1 mg/kg testtömeg/nap és 30 mg/kg testtömeg/nap között változhat. Előnyösen a mennyiség 1,0-10 mg/kg/nap. Ezért egy 70 kg testtömegű ember számára a terápiásan hatásos mennyiség 7,0 és 2100 mg/nap, előnyösen 70 mg és 700 mg/nap között változik.

Az ilyen betegségek kezelésében jártas szakember képes a találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét az adott betegségre vonatkozóan meghatározni külön kísérletezés nélkül, a saját ismeretei és a jelen bejelentés leírása alapján. Általában a találmány szerinti vegyületeket gyógyászati készítmények formájában, orálisan, szisztémásan (például transzdermálisan, intranazálisan vagy kúp formájában) vagy parenterálisan (például intramuszkulárisan, intravénásan vagy szubkután) adagoljuk. A készítmények elő-

állíthatók tabletták, pirulák, kapszulák, félszilárd gyógyszer-
szerek, porok, nyújtott hatású készítmények, oldatok, szusz-
penziók, elixírek, aeroszolak formájában vagy bármilyen más
megfelelő alakban, és általában egy találmány szerinti
vegyületet legalább egy gyógyászatilag elfogadható segéda-
nyaggal együtt tartalmaznak. Az elfogadható segédanyagok
nemtoxikusak, segítik az adagolást, és nem befolyásolják ká-
rosan az (I) általános képletű vegyület terápiás hatását. Az
ilyen segédanyag lehet bármely szilárd, folyékony, félszi-
lárd, vagy az aeroszol készítmények esetében gázalakú segéd-
anyag, amely általában hozzáférhető a szakember számára.

Szilárd gyógyszerészeti segédanyag többek között a ke-
ményítő, cellulóz, talkum, glükóz, laktóz, szacharóz, zse-
latin, maláta, rizs, liszt, mészke, szilikagél, magnézium-
sztearát, nátrium-sztearát, glicerín-monosztearát, nátrium-
klorid és a szárított fölösztött tej. A folyékony és fél-
szilárd segédanyagokat a víz, etanol, glicerín, propilén-
glikol és különféle olajok, így petroleum, állati, növényi
vagy szintetikus eredetű olajok (például földimogyoróolaj,
szójaolaj, ásványolaj, szézámolaj, stb.) közül választ-
hatjuk. Előnyös folyékony hordozók, különösen az injekciós
oldatok esetében a víz, a sóoldat, a vizes dextróz-oldat és
a glikolok.

Nyomás alatti gázokat használhatunk a találmány szerin-
ti vegyület aeroszol formájában történő diszpergálásához. Az
erre a célra megfelelő közömbös gázok például a nitrogén,
szén-dioxid és a nitrogén-oxid. Más alkalmas gyógyszerészeti

hordozókat és formálásukat az A. R. Alfonso *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1985, 17th ed. Easton, Pa., Mack Publishing Company) kézikönyvben írják le.

A találmány szerinti vegyület mennyisége a készítményben tág határok között változhat a készítmény típusától, az egységdózis méretétől, a segédanyagoktól és más, a gyógyszerészet területén jártas szakember által ismert tényezőktől függően. Általában a készítmény 10 és 90% közötti, előnyösen 25 és 75% közötti mennyiségű vegyületet tartalmaz, a fennmaradó részt a segédanyag(ok) képezi(k).

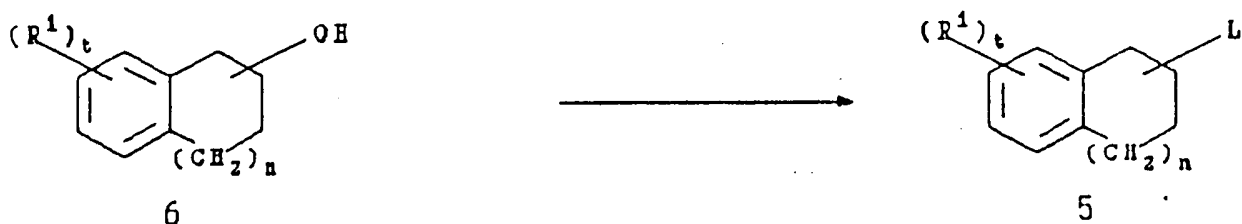
A gyógyászati készítményt előnyösen egyetlen dózisegység formájában adagoljuk folyamatos kezelés esetén, vagy egyetlen dózisegység formájában tetszés szerint, amikor a tünetek enyhítése válik szükségessé.

(I) általános képletű vegyületet tartalmazó jellemző gyógyászati készítményeket a 67. példában írunk le.

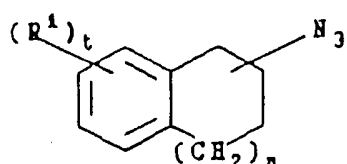
(Ia) általános képletű vegyületek

Az I. reakcióvázlaton olyan eljárást mutatunk be, amely R^3 , R^4 és R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas,

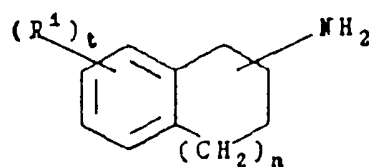
I. reakcióvázlat



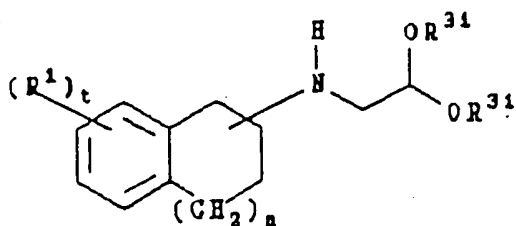
5

 NaN_3 

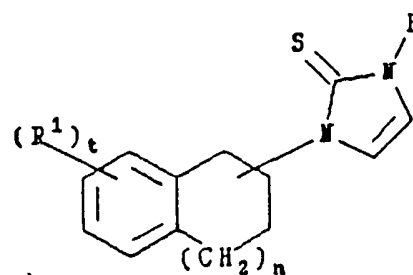
4

 $[\text{H}]$ 

3

 $(\text{R}^{31}\text{O})_2\text{CHCHO}$ $[\text{H}]$ 

2

 HSCN 

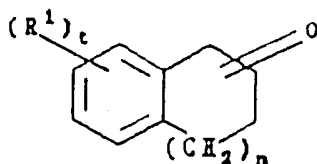
1

a képletekben L jelentése kilépőcsoport, R^{31} jelentése alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, és n , t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Olyan (Ia) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, azaz (1) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy egy (2) általános képletű vegyületet tiociánsavval alkalmas oldószerben, jellemzően alkoholban (például metanolban, etanolban, megfelelő alkoholok keverékében) és előnyösen metanolban reagáltatunk. A reakciót kálium-tiocianáttal vizes sav (például híg sósav, foszforsav vagy kénsav) jelenlétében,

50-100°C-on, jellemzően 70-90°C-on és előnyösen megköze-lítőleg 80°C-on játszadjuk le, és végbemeneteléhez 1-5 óra szükséges.

A (2) általános képletű vegyületeket egy di(alkil-oxi)-acetaldehidnek, előnyösen dimetoxi-acetaldehidnek vagy dietoxi-acetaldehidnek egy (3) általános képletű vegyülettel történő redukatív aminálásával kaphatjuk. A redukatív aminálást kémiai redukálószerrel (például nátrium-ciano-bór-hidriddel, nátrium-bór-hidriddel) vagy katalitikus hidrogénezéssel (például H_2 /szénhordozós palládiumkatalizátor, H_2 /Raney^R-nikkel rendszerrel) valósíthatjuk meg megfelelő oldószerben (például metanolban, etanolban, etil-acetátban vagy megfelelő oldószerek teszőleges elegyében). Kívánt esetben a vizet standard módszerekkel (például szárító-szerrel, így molekulaszitával, vagy azeotrop desztilláció-val) eltávolítjuk a reakcióelegyből. Az ebben és a megelőző bekezdésben ismertetett reakciólépések további részleteit a 9. példában írjuk le. Más esetben a (2) általános képletű vegyületekhez úgy is hozzájuthatunk, hogy egy (7) általános képletű vegyületet



7

egy 2,2-dialkoxi-etil-aminnal, előnyösen 2,2-dimetoxi-etil-aminnal vagy 2,2-dietoxi-etil-aminnal redukzívan aminálunk (további részletek a 12. példában).

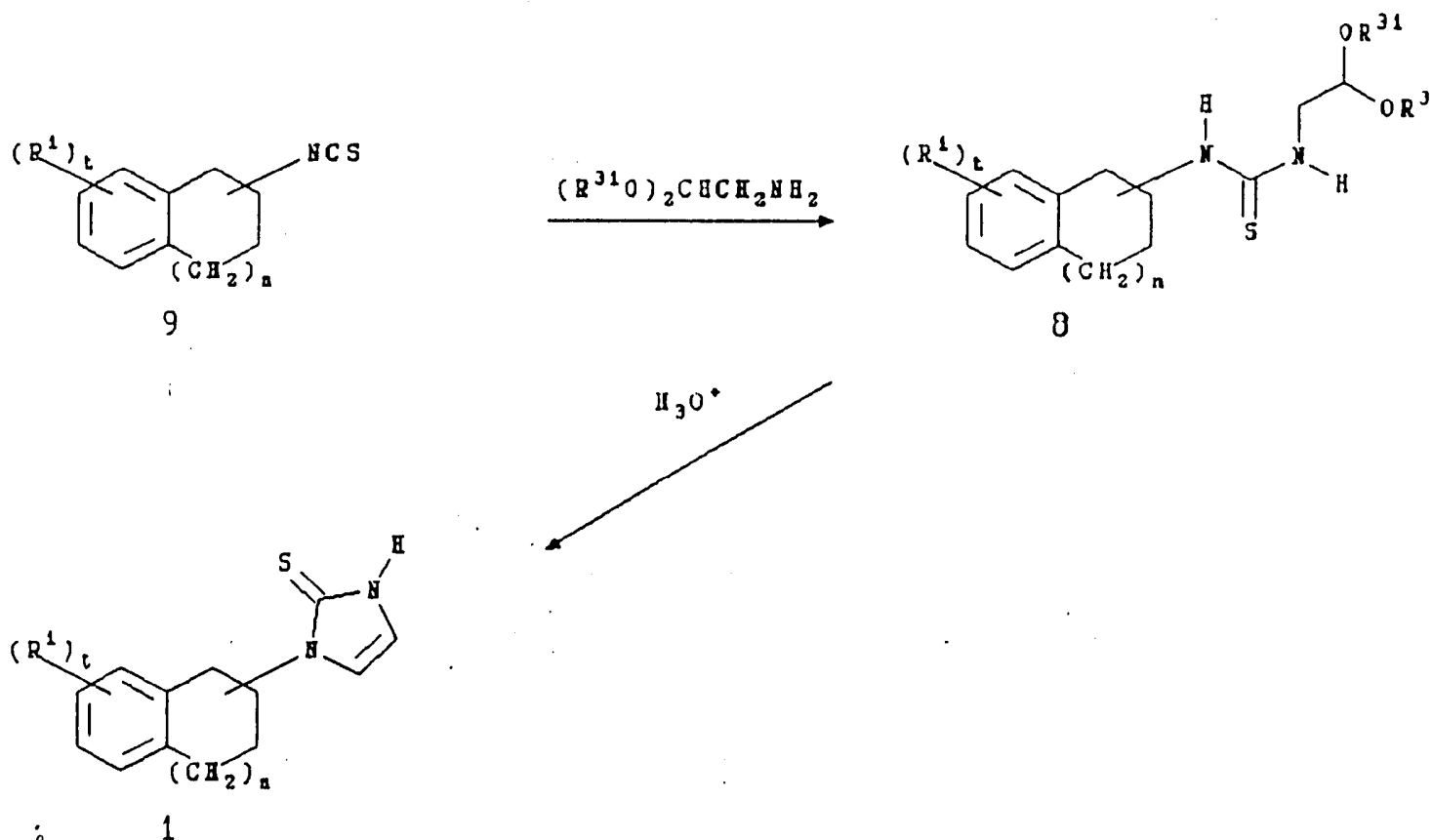
(3) általános képletű vegyületek a kereskedelembe kaphatók vagy egy (5) általános képletű vegyület és egy megfelelő azidsó (például nátrium-azid, lítium-azid) megfelelő oldószerben [például dimetil-szulfoxidban (DMSO-ban), N,N-dimetil-formamidban (DMF-ban)] történő reagáltatásával, majd a kapott (4) általános képletű termék redukciójával előállíthatók. Az azidsóval a reakciót 50-90°C-on, jellemzően 50-60°C-on, és előnyösen kb. 50°C-on valósítjuk meg, ehhez 12-18 óra szükséges. A (4) általános képletű vegyület redukciója történhet katalitikus hidrogénezéssel (például hidrogénnel 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében; hidrogénnel szénhordozós platínakatalizátor jelenlétében) megfelelő oldószerben (például etil-acetátban, etanolban). Az ebben a bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozó további részleteket a 8. példában adunk meg.

Az (5) általános képletű vegyületeket egy (6) általános képletű vegyületből az L kilépőcsoport kialakításával állítjuk elő. Például az L helyén mezil-oxi-csoportot tartalmazó (5) általános képletű vegyületeket úgy kaphatjuk, hogy egy (6) általános képletű vegyületet metánszulfonil-kloriddal alkalmas oldószerben (például dietil-éterben, tetrahidrofuránban, metilén-dikloridban, megfelelő oldószer-elegyében) reagáltatunk. A reakciót trietil-amin jelenlétében, -20 és 5°C közötti, jellemzően -15 és -5°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. -10°C-on végezzük, lejátszódásához 3-15 óra szükséges (további részletek a 7. példában).

R³, R⁴ és R⁵ helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ia) ál-

talános képletű vegyületek előállítására szolgál a II. reakcióvázlaton látható alternatív eljárás.

II. reakcióvázlat



a képletekben R^{31} jelentése alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport, és n , t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

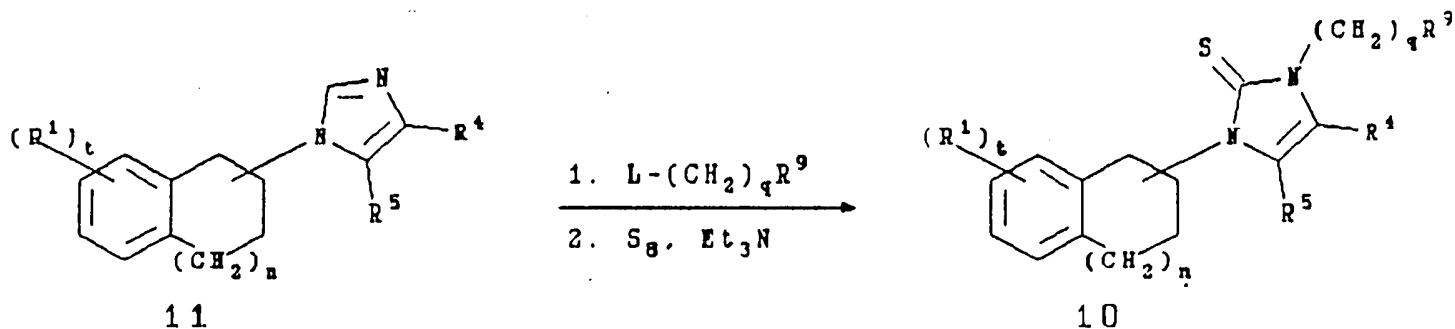
R^3 , R^4 és R^5 helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületekhez oly módon juthatunk, hogy egy (9) általános képletű vegyületet 2,2-di(alkil-oxi)-etil-aminnal, előnyösen 2,2-dimetoxi-etil-aminnal vagy 2,2-dietoxi-etil-aminnal alkalmas oldószerben [például dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonban (DMPU-ban)] reagáltatunk,

ekkor (8) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet azután savval (például hidrogén-kloriddal) kezelve gyűrűbe zárunk. Az aminnal való reagáltatást 20 és 90°C közötti, jellemzően 80 és 90°C közötti, előnyösen kb. 85°C-on végezzük, a reakció végbemeneteléséhez 1-2,5 óra szükséges. A savas kezelést és a gyűrűzárást 20-90°C-on, jellemzően 70-85°C-on, és előnyösen kb. 80°C-on végezzük, ennek időigénye 3-72 óra. Az ebben a bekezdésben ismertett reakciólépések további részleteit a 11. példában adjuk meg.

(9) általános képletű vegyületeket (3) általános képletű vegyület és 1,1'-tiokarbonil-diimidazol alkalmas oldószerben (például etil-acetátban, acetonitrilben, acetonban, metilén-dikloridban vagy megfelelő oldószerek elegyében) történő reagáltatásával állítjuk elő. A reakciót 0-50°C-on, jellemzően 10-30°C-on és előnyösen kb. 20°C-on végezzük, a lejtászódásához 3-18 óra szükséges (további részletek a 10. példában).

Az R^3 helyén $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek előállítását a III. reakcióvázlat mutatja be,

III. reakcióvázlat



ahol a képletekben L jelentése kilépőcsoport, és minden n, t, R^1 , R^4 , R^5 és R^9 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Az olyan (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben R^3 jelentése $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport, azaz a (10) általános képletű vegyületek (11) általános képletű vegyületekből $L-(CH_2)_qR^9$ általános képletű alkilezőszerrel állíthatók elő, így a megfelelő imidazóliumsó képződik, amelyet azután kénezünk. Az alkilezést megfelelő oldószerben (például acetonitrilben, dimetil-formamidban, tetrahydrofuránban, megfelelő oldószerek elegyében), előnyösen acetonitrilben vagy dimetil-formamidban 0-160°C-on, jellemzően kb. 25°C és a forrás hőmérséklete közötti hőfokon végezzük, lejátszódásához 1-16 óra szükséges. A kénezést kénnel megfelelő enyhe bázisban (például trietil-aminban, piridinben, enyhe bázisok bármilyen alkalmas elegyében, előnyösen trietil-amin és piridin elegyében) 50-125°C-on, jellemzően 80-100°C-on és előnyösen kb. 90°C-on 1-8 órán át végezzük. Hasonlóképpen, az olyan (Ia) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 jelentése aminocsoport, egy (11) általános képletű vegyület és egy amino-aril- vagy -alkil-szulfonát (például O-mezitilén-szulfonil-hidroxil-amin, O-metánszulfonil-hidroxil-amin vagy O-hidroxil-amin-szulfonsav) reagáltatásával, és a képződött megfelelő 3-amino-imidazólium-só kénezésével állítjuk elő. A szulfonáttal a reakciót alkalmas oldószerben (például acetonitrilben, metilén-dikloridban, tetrahydrofuránban, alkalmas oldószerek bármilyen elegyében,

előnyösen acetonitrilben), 0-40°C-on, jellemzően 10-30°C-on és előnyösen kb. 20°C-on 0,5-18 órán át játszadjuk le. Az ebben a bekezdésben ismertetett reakciólépések további részleteit a 15. példában adjuk meg.

A (11) általános képletű vegyületek a megfelelő (5) általános képletű vegyület és egy alkalmasan helyettesített imidazol megfelelő oldószerben (például dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, acetonitrilben) történő reagáltatásával állíthatók elő. A reakciót 50-100°C-on, előnyösen kb. 85°C-on valósítjuk meg 8-24 óra alatt (további részletek a 13. példában). Hasonló módon, az olyan (11) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke 1, és a molekula imidazol-része a β -helyzetben kapcsolódik, egy megfelelően helyettesített 2-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-onból egy megfelelően helyettesített imidazollal, majd a termék redukálásával kaphatjuk. A redukción katalitikus hidrogénezéssel (például hidrogénnel palládium-hidroxid jelenlétében) végezzük alkalmas oldószerben (például kénsavban, ecetsavban, savak bármilyen megfelelő elegyében) 103-689,5 kPa, jellemzően 275,8-413,7 kPa, és előnyösen kb. 344,7 kPa nyomáson, 1-24 óra alatt.

A (11) általános képletű vegyületet előállíthatjuk úgy is, hogy egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet Raney^R-nikkellel kezelünk. A Raney^R-nikkeles kezelést alkalmas oldószerben (például etanolban, metanolban, ecetsavban, vízben, megfelelő oldószerek bármilyen alkalmas elegyében, előnyösen etanolban) 0-100°C-on, jellemzően 25-80°C-on és elő-

nyösen kb. 80°C-on végezzük 0,25 és 4 óra közötti ideig (további részletek a 14. példában).

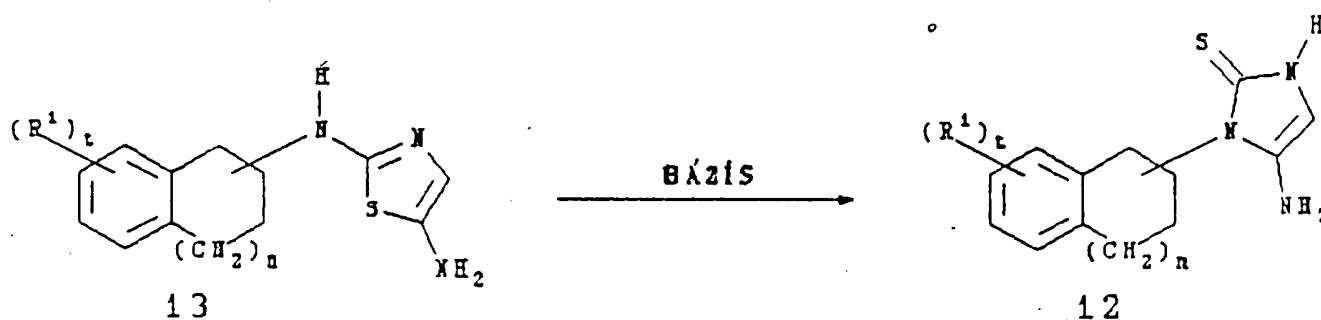
Az R^3 és R^4 helyén hidrogénatomot és R^5 helyén di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületeket olyan (11) általános képletű vegyület alkilezésével állíthatjuk elő, amelyben R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, az alkilezést egy megfelelő N,N-dihelyettesített metilén-ammónium-sóval [például egy N,N-di(1-4 szénatomos alkil)-metilén-ammónium-sóval, így N,N-dimetil-metilén-ammónium-kloriddal, N,N-dietil-metilén-ammónium-kloriddal, 1-metilén-piperidínium-kloriddal, 4-metilén-morfolínium-kloriddal] végezzük, majd a terméket kénezzük. Az alkilezéshez megfelelő oldószert (például dimetil-formamidot, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinont, acetonitrilt, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyét, előnyösen dimetil-formamidot) használunk, a reakciót 50 és 100°C közötti, jellemzően 80 és 100°C közötti hőmérsékleten, és előnyösen kb. 95°C-on 4-18 órán át végezzük.

Olyan (Ia) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom, úgy állíthatunk elő, hogy egy (11) általános képletű vegyületet erős bázissal (például n-butil-lítiummal, lítium-diizopropil-amiddal) megfelelő oldószerben (például 1,2-dimetoxi-etánban, tetrahidrofuránban, 2-metoxi-etil-éterben) reagáltatunk, így a megfelelő 2-imidazolid képződik, amelyet azután kénezzünk. A bázissal a reakciót úgy játszhatjuk le, hogy egy (12) általános képletű

vegyület oldatát 0 és -78°C közötti, jellemzően -50 és -78°C közötti hőmérsékletre, és előnyösen kb. -78°C-ra lehűtjük, a bázist hozzáadjuk, majd a komponenseket 0,25-3 órán át hagyjuk reagálni. A kénezést 0 és -78°C közötti, jellemzően -50 és -78°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. -78°C-on 2-18 órán át végezzük. További részletek az ezen bekezdésben leírt reakciólépésekre vonatkozóan a 16. példában találhatók.

A IV. reakcióvázlat olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására mutat be eljárást, amelyekben R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom és R^5 jelentése aminocsoport.

IV. reakcióvázlat



a képletekben n , t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

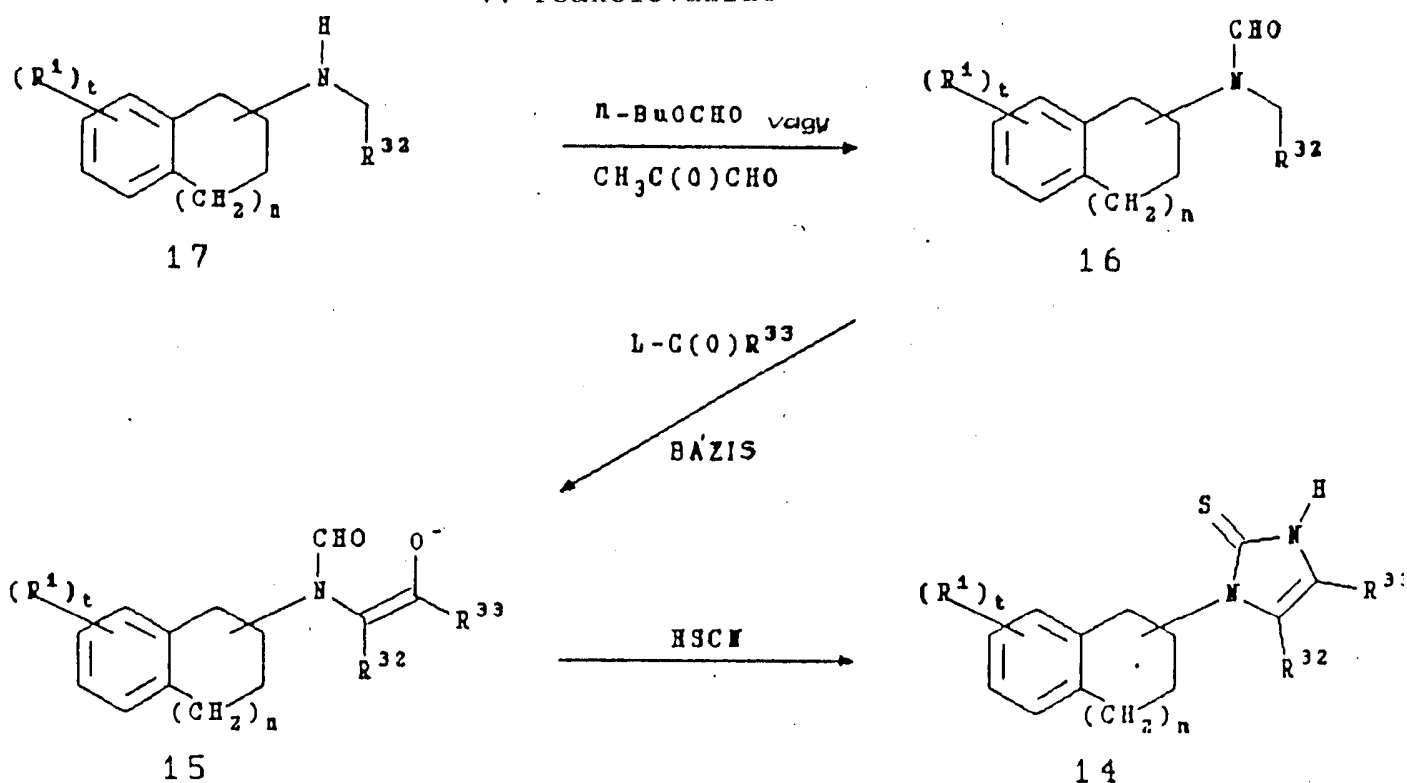
Az R^3 és R^4 helyén hidrogénatomot és R^5 helyén aminocsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek, azaz (12) általános képletű vegyületek előállítására egy (13) általános képletű vegyületet egy alkáli bázissal (például kálium-hidroxiddal vagy nátrium-hidroxiddal) reagáltatunk az átrendeződés kiváltására. A bázisos kezelést és az átrendeződést 0-40°C-on, jellemzően 10-30°C-on, és előnyösen kb.

20°C-on végezzük, a reakció lejátszódásához 0,1-2 óra szükséges.

(13) általános képletű vegyületeket egy (9) általános képletű vegyület és amino-acetonitril-hidroklorid alkalmas oldószerben (például trietil-aminban, trietil-aminos acetonitrilben, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban) történő reagáltatásával állíthatunk elő. A reakciót 20-100 °C-on, jellemzően 10-30°C-on, és előnyösen kb. 20°C-on 12-24 órán át végezzük. További részletek az ezen és az előző bekezdésben leírt reakciókra vonatkozóan a 17. példában találhatók.

Az R^3 helyén hidrogénatomot, R^4 helyén hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkil-csoportot vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoportot, valamint R^5 helyén cianocsoportot vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására az V. reakcióvázlat mutat be eljárást.

V. reakcióvázlat



a képletekben L jelentése kilépőcsoport (például halogén-atom, alkil-oxi-, acil-oxi-, aril-oxi-csoport), R^{32} jelentése cianocsoport, vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, és n, t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Az olyan (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése hidrogénatom, (1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, és R^5 jelentése cianocsoport, vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, azaz (14) általános képletű vegyületek előállítására egy (16) általános képletű vegyületet egy $R^{33}C(O)L$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a kapott (15) általános képletű vegyületet tiociánsavval visszük reakcióba. Az $R^{33}C(O)L$ általános képletű vegyülettel a reakciót bázis (például kálium-terc-butoxid, LDA) jelenlétében és megfelelő oldószerben (például tetrahidrofuránban, 1,2-dietoxi-etánban, dietil-éterben, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) végezzük.

Például egy R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (15) általános képletű vegyületet úgy állíthatunk elő, hogy egy (16) általános képletű vegyületet alkil- vagy aril-formiáttal (például etil-formiáttal, fenil-formiáttal) kálium-terc-butoxid jelenlétében reagáltatunk. A formiátos reakciót -40 és $65^\circ C$ közötti, jellemzően -30 és $0^\circ C$ közötti hőmérsékleten, és előnyösen kb. $-15^\circ C$ -on 3-24 órán át végezzük (további részletek a 24. példában). Egy R^4 helyén 1-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyület előállítására

egy (16) általános képletű vegyületet 2-5 szénatomos alkán-sav-kloriddal vagy -anhidriddel (például acetyl-kloriddal, propionil-kloriddal, ecetsavanhydriddel) LDA jelenlétében reagáltatunk. A savkloriddal vagy -anhidriddel a reakciót -78°C és -15°C közötti, jellemzően -50 és -78°C közötti hőmérsékleten, és előnyösen megközelítőleg -78°C -on játszadjuk le, ehhez 1-24 óra szükséges (további részletek a 25. példában). A tiociánsavval történő reagáltatást kálium-tio-ciánáttal vizes sav (például sósav, vizes kénsav, vizes foszfor-sav) jelenlétében $50-100^{\circ}\text{C}$ -on, jellemzően $75-95^{\circ}\text{C}$ -on és előnyösen kb. 85°C -on 1-5 órán át végezzük.

(16) általános képletű vegyületeket úgy kaphatunk, hogy egy (17) általános képletű vegyületet n-butyl-formiátban $70-105^{\circ}\text{C}$ -on, előnyösen kb. 105°C -on 3-24 órán át reagáltatunk. A (16) általános képletű vegyületek előállítására más esetben úgy is eljárhatunk, hogy egy (17) általános képletű vegyületet ecetsav-hangyasav-anhydriddel alkalmas oldószerben (például metilén-dikloridban, tetrahydrofuránban) visszünk reakcióba. Az ecetsav-hangyasav-anhydrides reakciót -15 és 25°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. 0°C -on 0,5-3 órán át végezzük.

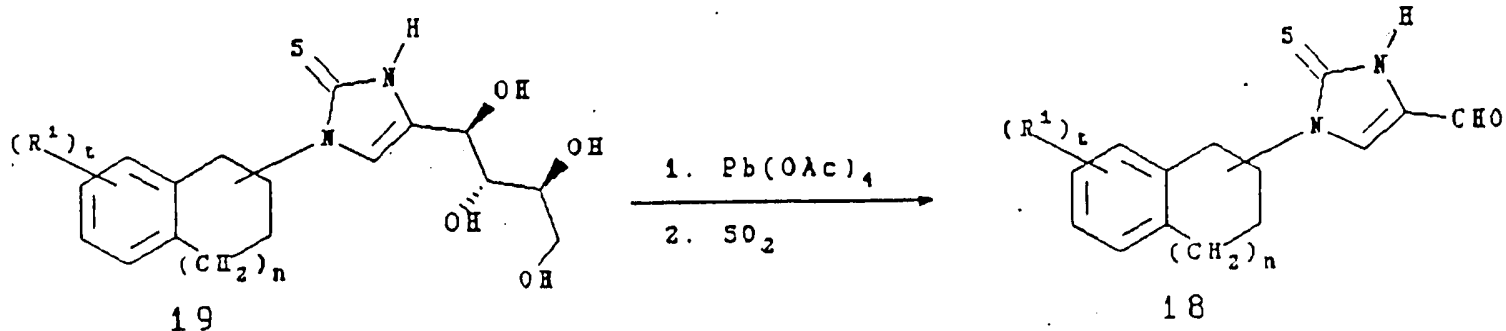
Az olyan (17) általános képletű vegyületekhez, amelyekben R^{32} jelentése etoxi-karbonil-csoport, etil-glioxalátnak (3) általános képletű vegyülettel történő redukatív aminálásával juthatunk. A redukatív aminálást kémiai redukálószer (például nátrium-ciano-bór-hidrid, nátrium-bór-hidrid) jelenlétében vagy katalitikus hidrogénezéssel (például hidro-

génnel szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, hidrogénnel nikkelkatalizátor jelenlétében) megfelelő oldószerben (például metanolban, etanolban, etil-acetátban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) végezzük. Adott esetben a reakcióelegyből a vizet standard módszerekkel (például szárítószerekkel, így molekulaszitákkal vagy azeotrop desztillációval) távolítjuk el. További részletek az ebben és a megelőző szakaszban leírt reakciólépésekkel kapcsolatban a 23. példában találhatók.

Az olyan (17) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{32} jelentése cianocsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (3) általános képletű vegyületet formaldehid-nátrium-hidrogén-szulfid komplexszel és kálium-cianiddal alkalmas oldószerben (például vízben, vizes etanolban) reagáltatunk. A reakciót 50 és 80°C közötti, jellemzően 50 és 60°C közötti hőmérsékleten, és előnyösen kb. 50°C-on 0,5-2 órán át végezzük (további részletek a 19. példában).

R^3 és R^5 helyén hidrogénatomot és R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárás látható a VI. reakcióvázlaton:

VI. reakcióvázlat



ahol n , t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre vonatkozóan megadott.

Az R^3 és R^5 helyén hidrogénatomot és R^4 helyén formil-csoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületek [azaz (18) általános képletű vegyületek] előállítására egy (19) általános képletű vegyületet oxidálunk. Az oxidációt megfelelő oxidálószerrel (például ólom-tetraacetáttal, perjódsavval) alkalmas oldószerben (például ecetsav-benzol, ecetsav-toluol elegyben, ecetsavban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) 0 és 80°C közötti, jellemzően 20 és 40°C közötti hőmérsékleten, és előnyösen kb. 25°C-on, 0,25-4 órán át végezzük.

A (19) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (9) általános képletű vegyületet D-(+)-glükóz-aminnal reagáltatunk. A reakciót megfelelő oldószerben, jellemzően alkoholban (például metanolban, alkoholok bármilyen megfelelő elegyében), és előnyösen etanolban 50 és 80°C közötti, jellemzően 70 és 80°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 80°C körüli hőmérsékleten 1-2 órán át végezzük. Az ebben és a megelőző bekezdésben ismertetett reakciólépések további részletei a 22. példában találhatók.

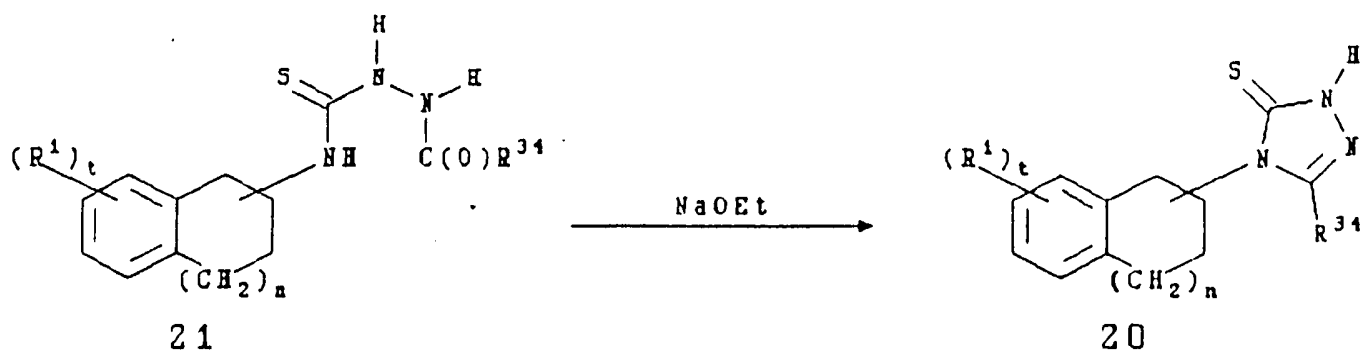
Az R^3 és R^4 helyén egyaránt hidrogénatomot és R^5 helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek (3) általános képletű vegyületből vagy savaddíciós sójából tiociánsavval és dihidroxiacetonnal alkalmas oldószerben (például etil-acetátban, tetrahidrofuránban, dioxánban, megfelelő oldószerek bármilyen alkalmas elegyében, elő-

nyösen etil-acetátban) állíthatók elő, és azután a reakcióelegyet kívánt esetben kénsavval kezeljük (a kénsavas kezelés fokozza a tisztaságot). A reakciót kálium-cianáttal sav (például jégecet, propionsav, előnyösen jégecet) jelenlétében nitrogén atmoszférában, 20-50°C hőmérsékleten 0,5-3 órán át végezzük (további részletek a 18. példában).

(Ib) általános képletű vegyületek

Olyan (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^7 jelentése hidrogénatom, amino-metil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, a VII. reakcióvázlat szemléltet egy eljárást:

VII. reakcióvázlat



a képletekben R^{34} jelentése hidrogénatom, amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-,

morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy annak védett származéka, és n, t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Olyan (Ib) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^7 jelentése hidrogénatom, amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, azaz (20) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy egy (21) általános képletű vegyületet, vagy annak védett származékát bázissal (például nátrium-etoxiddal, kálium-terc-butoxiddal) megfelelő oldószerben, jellemzően alkoholban (például etanolban, terc-butanolban, izopropanolban, megfelelő alkoholok bármilyen alkalmas elegyében) és előnyösen etanolban reagáltatunk a gyűrűzárás kiváltására, majd a jelenlevő védőcsoportokat eltávolítjuk. A bázissal a reakciót és a gyűrűzárást 0-75°C-on, előnyösen kb. 20°C-on és 1-24 órán át végezzük. A védőcsoportot savas kezeléssel, megfelelő oldószerben (például 15%-os száraz etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatban, metilén-dikloridos trifluorecet-sav-oldatban) távolítjuk el.

A (21) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (9) általános képletű vegyületet $H_2NHNC(O)R^{34}$ általános képletű hidraziddal vagy annak védett származékával alkalmas oldószerben (például dimetil-formamidban, etil-

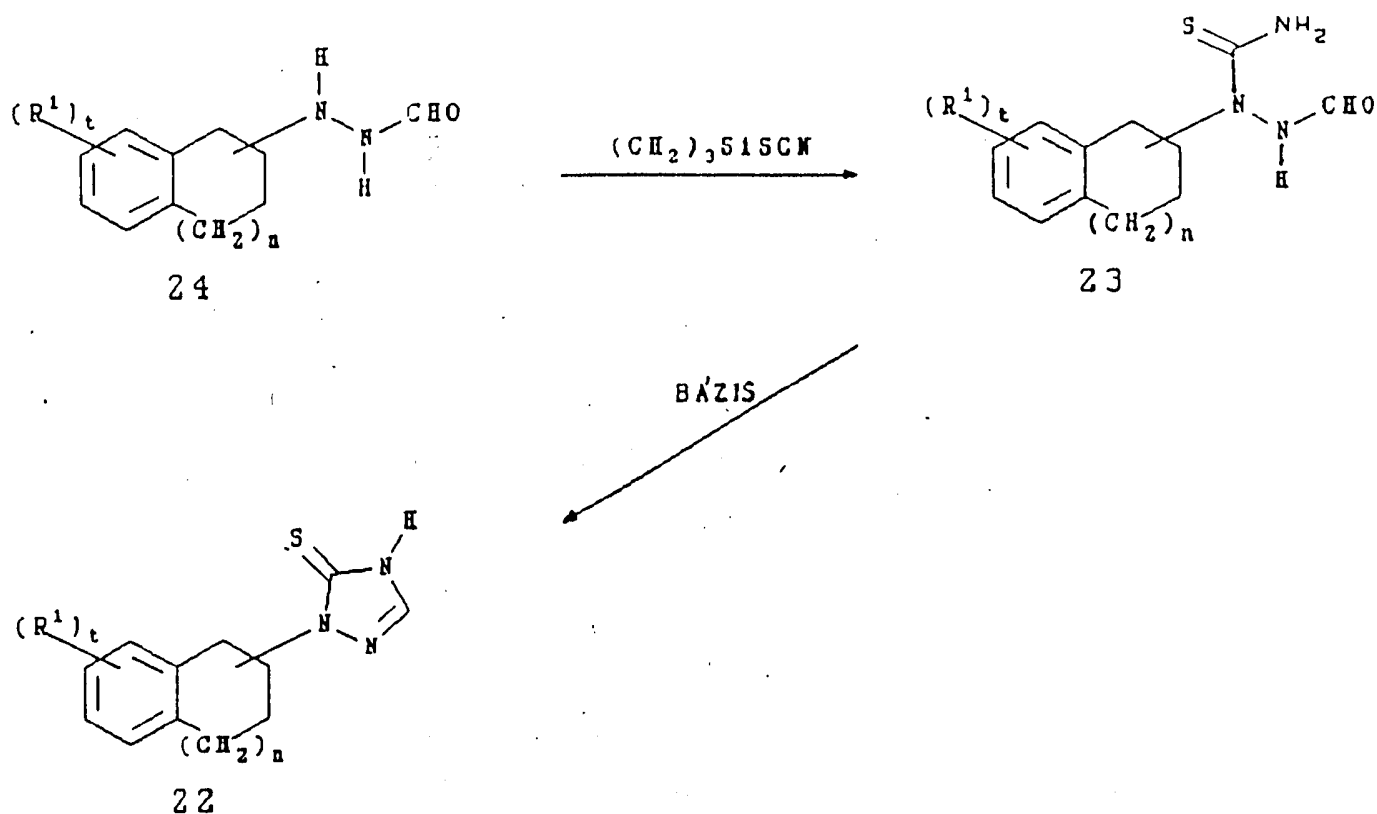
-acetátban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) reagáltatunk. A reakciót 50-100°C-on, jellemzően 70-90°C-on és előnyösen kb. 80°C-on 1-4 órán át végezzük.

A $\text{H}_2\text{NHNC(O)R}^{34}$ általános képletű hidrazidot a megfelelő metil-amino-acetátból vagy annak védett származékából hidrazinnal állítjuk elő alkalmas oldószerben (például metanolban, etanolban, dimetil-formamidban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében). A reakciót 20-80°C-on, jellemzően 50-70°C-on, és előnyösen kb. 65°C-on valósítjuk meg 48-96 óra alatt. Alkalmas metil-amino-acetátok a kereskedelemben kaphatók, vagy a szerves szintetikus kémiában ismert eljárásokkal könnyen előállíthatók. Például a metil-amino-acetát védett származékát N-(terc-butoxi-karbonil)-glicin észterezésével állíthatjuk elő. Más amino-acetátok a megfelelő metil-klór-acetát és egy $-\text{NHR}^{36}\text{R}^{37}$ általános képletű amin [a képletben R^{36} és R^{37} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ vagy $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{38}(\text{CH}_2)_2-$ általános képletű csoport, ahol R^{38} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport] oldószerben (például acetonitrilben, etanolban, dimetil-formamidban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) történő reagáltatásával kaphatók. A reakciót 0-100°C-on, jellemzően 65-95°C-on, és előnyösen kb. 80°C-on, 1-48 órán át végezzük. További részletek az ebben és a két megelőző bekezdésben leírt reakciólépésekre vonatkozóan a 26. példában találhatók.

(Ic) általános képletű vegyületek

R^7 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ic) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárás a VIII. reakcióvázlaton látható:

VIII. reakcióvázlat



a képletekben n , t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Olyan (Ic) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^7 jelentése hidrogénatom, azaz (22) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy egy (23) általános képletű vegyületet alkalmas bázissal (például 10%-os nátrium-hidroxiddal, kálium-terc-butoxiddal) reagáltatunk. A bázissal a reakciót és a gyűrűzárást $20-100^\circ\text{C}$ -on, jellemzően $50-90^\circ\text{C}$ -on, és előnyösen kb. 70°C -on, 1-24 órán át végezzük.

A (23) általános képletű vegyületeket úgy kapjuk, hogy egy (24) általános képletű vegyületet izotiocianáttal (például trimetil-szilil-izotiocianáttal) megfelelő oldószerben (például toluolban, 1,2-dimetoxi-etánban, megfelelő oldószer bármilyen alkalmas elegyében) reagáltatunk. A reakciót 20-110°C-on, jellemzően 50-90°C-on, és előnyösen kb. 70°C-on 18-24 órán át végezzük. A (24) általános képletű vegyületeket (7) általános képletű vegyületből hangyasav-hidraziddal alkalmas oldószerben (például etanolban, izopropanolban) történő reagáltatással, majd redukálással állítjuk elő. A reakciót a hidraziddal sav (például hidrogén-klorid, p-toluolszulfonsav, bórsav, trifluor-ecetsav) jelenlétében, 20-100°C-on, jellemzően 60-90°C-on, és előnyösen kb. 75°C-on, 1-5 órán át végezzük. A redukcióhoz kémiai redukálószer (például lítium-bór-hidridet, nátrium-bór-hidridet, nátrium-ciano-bór-hidridet) használunk alkalmas oldószerben, jellemzően alkoholban (például etanolban, alkalmas alkoholok bármilyen megfelelő elegyében), előnyösen etanolban 20 és 80°C közötti hőmérsékleten, 8-24 órán át. Az ebben és az előző bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozóan részleteket a 27. példában adunk meg.

R⁷ helyén aminocsoportot tartalmazó (Ic) általános képletű vegyületekhez úgy juthatunk, hogy egy (5) általános képletű vegyületet 1,2,4-triazol-4-il-aminnal reagáltatunk a megfelelő 4-amino-triazólium-só képződése közben, amelyet azután kénezünk. A 4-amino-1,2,4-triazollal a reakciót 50 és 100°C közötti, jellemzően 80 és 90°C közötti hőmérsékleten,

és előnyösen kb. 90°C-on játszadjuk le, amihez 1-8 óra szükséges. A kénezést elemi kénnel enyhe bázis (például trietil-amin) jelenlétében, 50-125°C-on, jellemzően 80-100°C-on, és előnyösen kb. 90°C-on végezzük, ez a reakció kb. 1-8 órát vesz igénybe (további részletek a 28. példában).

További eljárások (I) általános képletű vegyületek előállítására

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^5 jelentése 1H-tetrazol-5-il-csoport, egy R^5 helyén cianocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogén-azid-származékkal (például tributil-aziddal, trifenil-szilil-aziddal, terc-butyl-difenil-szilil-aziddal) reagáltatunk. A reakciót 100-150°C-on, jellemzően 120-140°C-on, és előnyösen 130°C-on 2-18 órán át végezzük (további részletek a 21. példában).

R^5 helyén karbamoilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekhez úgy juthatunk, hogy egy R^5 helyén cianocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk. A hidrolízist vizes hidrogén-klorid-oldattal 100-140°C-on, jellemzően 125-135°C-on, és előnyösen 130°C-on valósíthatjuk meg 2-18 óra alatt. A fenti módon állítunk elő 5,6-difluor-indán-2-il-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-karboxamidot, op. >280°C.

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^5 jelentése $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport úgy kaphatunk, hogy egy R^5 helyén cianocsoportot tartalmazó (I) ál-

talános képletű vegyületet egy $(\text{CH}_3)_2\text{AlNR}^{15}\text{R}^{16}$ általános képletű reagenssel alkalmas oldószerben (például toluolban, benzolban, metilén-dikloridban, tetraklór-etánban, alkalmas oldószerek bármilyen alkalmas elegyében) reagáltatunk. A reakciót $20-130^\circ\text{C}$ -on, jellemzően $60-100^\circ\text{C}$ -on, és előnyösen kb. 80°C -on 1-18 óra alatt valósítjuk meg. A $(\text{CH}_3)_2\text{AlNR}^{15}\text{R}^{16}$ általános képletű reagenst egy $\text{NHR}^{15}\text{R}^{16}$ általános képletű amin és trimetil-alumínium reakciójával állítjuk elő. A fentebb leírt módon eljárva jutunk az 5-(amino-imino-metil)-1-(5,6-difluor-indan-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionhoz és az 1-(5,6-difluor-indán-2-il)-5-[imino-(2,2,2-trifluor-etil-amino)-metil]-1,3-dihidro-imiazol-2-tionhoz, amely $199-200^\circ\text{C}$ -on olvad.

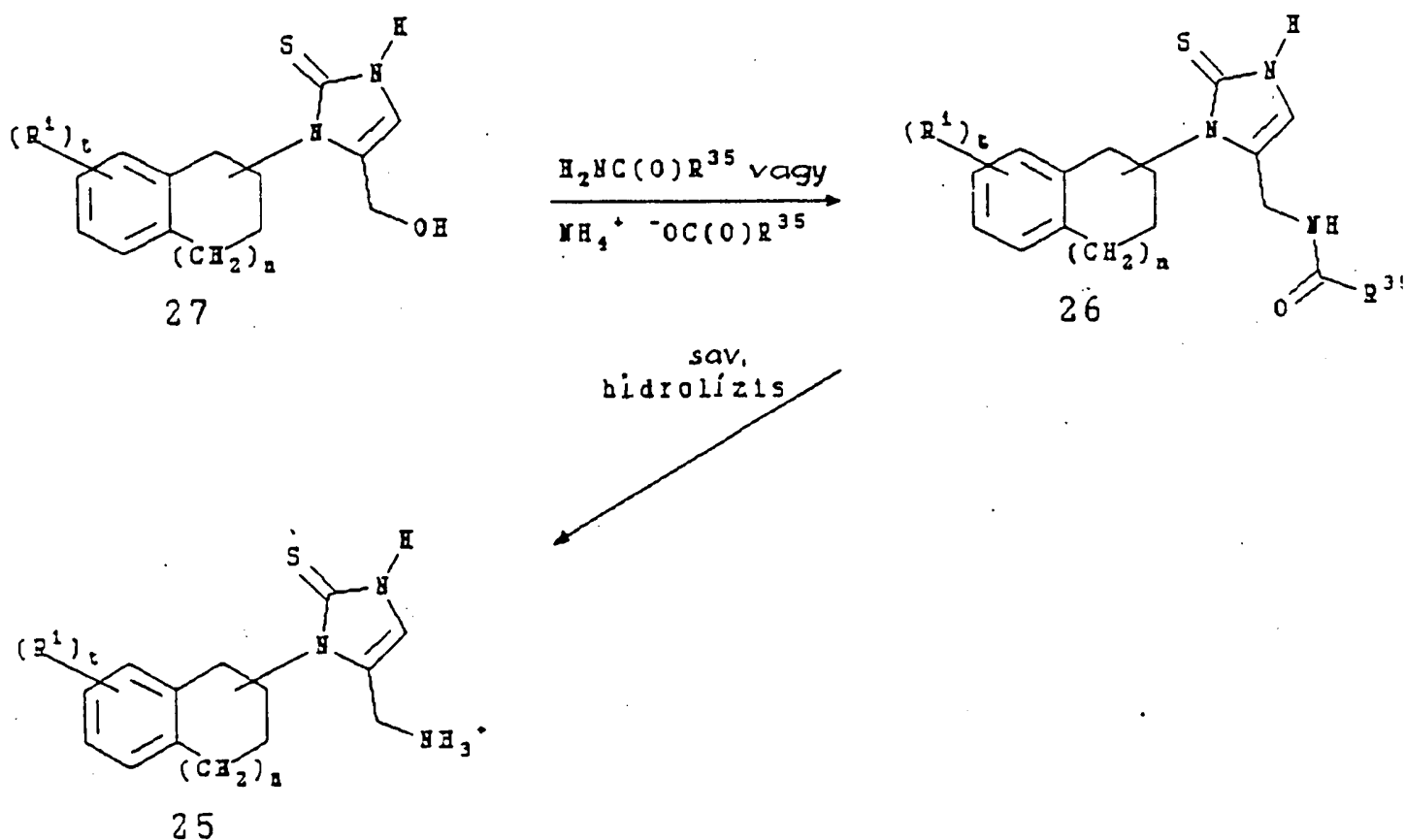
R^5 helyén 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, etilén-diaminnal reagáltatunk. A reakciót úgy végezhetjük, hogy a reagenseket p-toluolszulfonsav jelenlétében $100-250^\circ\text{C}$ -on, jellemzően $180-220^\circ\text{C}$ -on, és előnyösen kb. 200°C -on 1-3 órán át melegítjük. Az említett módon eljárva állítjuk elő az 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-5-(4,5-dihidro-imidazol-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont, amely $130-145^\circ\text{C}$ -on olvad.

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom és R^5 jelentése amino-metil-csoport, olyan (I) általános képletű vegyület redukciójával állíthatunk elő, amelyben R^5 jelentése cianocsoport. A re-

dukciót kémiai redukálószerrel (például lítium-alumínium-hidriddel, tetrahidrofuránban boránnal, alumínium-hidriddel) alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuránban, 1,2-dimetoxi-etánban, 2,2-dimetoxi-etil-éterben, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) 0-65°C-on, jellemzően 0-20°C-on és előnyösen kb. 0°C-on 1-5 órán át végezhetjük (további részletek a 20. példában).

R³ és R⁴ helyén hidrogénatomot és R⁵ helyén amino-metil-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására egy előnyös módszer a IX. reakcióvázlaton látható:

IX. reakcióvázlat



a képletekben R³⁵ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, és

n, t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Az R^3 és R^4 helyén hidrogénatomot és R^5 helyén amino-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, azaz a (25) általános képletű vegyületek savaddíciósói a megfelelő, R^5 helyén formil-amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-metil- vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület, azaz egy (26) általános képletű vegyület savkatalizált hidrolízisével állíthatók elő. A hidrolízist megfelelő oldószerben, jellemzően alkoholban (például izopropanolban, etanolban, metanolban, alkoholok bármilyen alkalmas elegyében) és előnyösen izopropanolban, nitrógén alatt, 65-82°C-on, előnyösen forralás közben, 0,5-4 órán át végezzük.

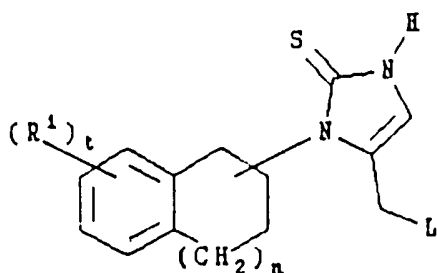
Az R^3 és R^4 helyén egyaránt hidrogénatomot és R^5 helyén amino-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit gyógyászatilag elfogadható savval (például 2-8 ekvivalens, előnyösen kb. 5 ekvivalens tömény sósavval) végzett hidrolízissel állíthatjuk elő. Más esetben a (25) általános képletű vegyület bármely savaddíciósóját a megfelelő szabad bázis formává alakíthatjuk egy elfogadható szervetlen vagy szerves bázissal történő reakcióval, és azután alkalmas gyógyászatilag elfogadható savval reagáltatjuk. Az ebben és az előző bekezdésben ismertett reakciólépésekre vonatkozóan további részleteket a 31. példában adunk.

Az R^5 helyén formil-amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-metil- vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő, R^5 helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, azaz egy (27) általános képletű vegyületet egy $H_2NC(O)R^{35}$ általános képletű primer amiddal (például formamiddal, acetamiddal, trifluor-acetamiddal) reagáltatunk. A reakciót úgy valósítjuk meg, hogy a (27) általános képletű vegyületet adjuk az amidhoz, majd az elegyet nitrogén áramban 0,5-2 órán át 150-190°C-on melegítjük. Előnyösen az amid formamid, és a reakciót az elegy 170-175°C-on történő 1 órás melegítésével végezzük. Hasonlóképpen eljárva, de a primer amidot karbamiddal helyettesítve, R^5 helyén ureido-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk. A bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozó további részletek a 29. példában találhatók.

A (26) általános képletű vegyületek egy előnyös előállítás eljáráásának megfelelően egy (27) általános képletű vegyületet $NH^+ -OC(O)R^{35}$ általános képletű ammóniumsóval (például ammónium-formiáttal, ammónium-acetáttal, ammónium-trifluor-acetáttal, előnyösen ammónium-formiáttal) vihetünk reakcióba. Például egy (27) általános képletű vegyületet ammónium-formiáttal reagáltathatunk, ekkor olyan (24) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^{35} jelentése hidrogénatom. A reakciót oldószer nélkül vagy formamidban, előnyösen formamidban 100-180°C-on, előnyösen 120-150°C-on végez-

zük 1-2 órán át (további részletek a 30. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom és R^5 jelentése amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, úgy állíthatunk elő, hogy egy R^5 helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó vegyületet (28) általános képletű vegyületté alakítunk:



28

a képletben L jelentése kilépőcsoport és n, t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott, és a (28) általános képletű vegyületet $\text{HNR}^{36}\text{R}^{37}$ általános képletű aminnal reagáltatjuk, a képletben R^{36} és R^{37} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ vagy $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{38}(\text{CH}_2)_2-$ általános képletű csoport, ahol R^{38} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport. A (28) általános képletű vegyület átalakítása egy alkalmas kilépőcsoport kialakítására megfelelő reagenssel (például metánszulfonil-kloriddal, tionil-kloriddal, foszfor-pentakloriddal, foszfor-oxi-kloriddal) történik megfelelő oldószer-

ben (például metilén-dikloridban, kloroformban, tetrahidrofuránban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében). Az aminnal a reakciót megfelelő oldószerben (például tetrahidrofuránban, 1,2-dimetoxi-etánban, acetonitrilben, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) -10 és 20°C közötti hőmérsékleten 1-4 órán át végezzük. Az ebben a bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozóan további részleteket a 32. példában adunk.

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^4 jelentése amino-metil-csoport, megfelelő, R^4 helyén formil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületből állíthatunk elő oly módon, hogy a vegyületet hidroxil-amin-hidrokloriddal oximmá alakítjuk, majd az oximot redukáljuk. A hidroxil-amin-hidrokloridos reakciót megfelelő bázis, például nátrium-hidroxid, nátrium-acetát jelenlétében és megfelelő oldószerben, jellemzően alkoholban (például etanolban, metanolban, alkoholok bármilyen alkalmas elegyében) vagy alkohol és víz elegyében (például etanol és víz 1:1 térfogatarányú elegyében) $20-100^{\circ}\text{C}$ -on, jellemzően $50-70^{\circ}\text{C}$ -on, és előnyösen kb. 60°C -on, 1-8 órán át végezzük. Az oxim redukciójához kémiai redukálószer (például lítium-alumínium-hidridet) használunk alkalmas oldószerben (például tetrahidrofuránban, megfelelő oldószerek bármilyen elegyében) -50 és 50°C közötti, jellemzően -20 és 20°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. 0°C -on. További részletek az ebben a bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozóan a 47. példában találhatók.

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^4 jelentése $-\text{CH}_2\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoport, és ebben R^{10} jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott, R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületből NH_2R^{10} általános képletű aminnal [például glicin-terc-butil-észter-hidrokloriddal, glicinamid-hidrokloriddal, fenetil-aminnal, metil-4-(2-aminoetil)-benzoáttal] végzett reuktív aminálással állíthatunk elő. A redukatív aminálást kémiai redukálószer (például nátrium-ciano-bór-hidrid, nátrium-bór-hidrid) jelenlétében vagy katalitikus hidrogénezéssel (például hidrogénnel szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, hidrogénnel Raney^R-nikkel jelenlétében) alkalmas oldószerben (például tetrahidrofuránban, vízben, etil-acetátban, alkoholban, oldószerek bármilyen alkalmas elegyében), jellemzően alkoholban (például etanolban, metanolban, alkoholok bármilyen megfelelő elegyében) 20-100°C-on, előnyösen kb. 50°C-on 1-8 órán át végezzük (további részletek a 48. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^4 jelentése 1-hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, oly módon állíthatunk elő, hogy egy megfelelő, R^4 helyén formilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkalmas alkilezőszerrel (például metil-magnézium-kloriddal, etil-magnézium-kloriddal, n-propil-magnézium-kloriddal) reagáltatunk. Az alkilezést oldószer nélkül -20 és 60°C közötti hőmérsékleten, jellemzően 0 és 25°C közötti hőmérsékleten, és előnyösen kb. 0°C-on végezzük (további részletek a 40.

példában).

R^3 , R^5 vagy R^8 helyén $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket vagy R^4 , R^5 vagy R^7 helyén $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{11} jelentése hidrogénatom, acetil- vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, és R^{12} jelentése acetil- vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, olyan (I) általános képletű vegyületekből, amelyekben R^3 , R^4 , R^5 , R^7 és R^8 jelentése amino- vagy amino-metil-csoport, megfelelően helyettesített amidinnel [például N^1 -(terc-butoxi-karbonil)-metil-tioamidin, N^1, N^2 -di(terc-butoxi-karbonil)-metil-tioamidin, N^1, N^2 -diacetil-metil-tioamidin] állíthatunk elő. A reakciót megfelelő oldószerben (például tetrahidrofuránban, metanolban, etanolban, dimetil-formamidban, vízben, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) $0^\circ C$ és a forrás hőmérséklete közötti, jellemzően $20^\circ C$ és a forrás hőmérséklete közötti hőfokon, előnyösen kb. $50^\circ C$ -on közömbös atmoszférában, 1-24 órán át végezzük (további részletek a 49. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 , R^5 vagy R^8 jelentése $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^7 helyén $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{11} és/vagy R^{12} jelentése hidrogénatom, a megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületekből, amelyekben R^{11} és/vagy R^{12} jelentése acetil- vagy terc-

butoxi-karbonilcsoport, egy alkalmas savval (például tri-fluor-ecetsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, előnyösen trifluor-ecetsavval) és kívánt esetben megfelelő társoldószerrel (például etanollal) állíthatunk elő. A savas kezelést 0-120°C-on, jellemzően 0-80°C-on, és előnyösen 25°C-on 0,5-12 órán át végezzük (további részletek az 50. példában).

R³ és R⁵ helyén hidrogénatomot és R⁴ helyén di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületből, amelyben R³, R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt hidrogénatom, megfelelő N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sókkal végzett alkilezéssel állíthatók elő. Az alkilezést megfelelő oldószerben, például dimetil-formamidban, acetonitrilben, megfelelő oldószerek bármilyen alkalmas elegyében, előnyösen dimetil-formamidban) 50 és 130°C közötti, jellemzően 80 és 110°C közötti hőmérsékleten, és előnyösen kb. 95°C-on 1-24 órán át végezzük.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R⁴ jelentése hidrogénatom, R⁵ jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport és R³ jelentése hidrogénatomtól eltérő, a megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületből amelyben R⁵ jelentése hidrogénatom, kb. 1 mólekvalens megfelelő N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval végzett alkilezéssel állíthatjuk elő. Az alkilezést megfelelő oldó-

szerben (például dimetil-formamidban, DMPU-ban, acetonitrilben, megfelelő oldószerek bármilyen alkalmas elegyében, előnyösen dimetil-formamidban) 0°C és a forrás hőmérséklete közötti, jellemzően 25 és 100°C közötti hőfokon, és előnyösen kb. 80°C-on 1-24 óra alatt valósítjuk meg (további részletek a 35. példában).

R³ és R⁴ helyén hidrogénatomot és R⁵ helyén di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy egy megfelelő, R⁵ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület tio-védett származékát [például a 3-(imidazol-2-il-tio)-propionát származékát] kb. 1 mólekvalens megfelelő N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval alkilezzük, majd a védőcsoportot eltávolítjuk. Az alkilezést alkalmas oldószerben (például dimetil-formamidban, DMPU-ban, acetonitrilben, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében, előnyösen dimetil-formamidban) 50-130°C-on, előnyösen 80-100°C-on, 1-24 órán át végezzük. A védőcsoport eltávolítását alkalmas bázissal (például nátrium-alkoxiddal, így nátrium-etoxiddal, nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal, előnyösen nátrium-etoxiddal) 0-50°C-on, előnyösen kb. 25°C-on történő kezeléssel távolítjuk el.

Egy megfelelő tio-védett származékot úgy állíthatunk elő, hogy egy R³ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet etil-akriláttal reagáltatunk, így egy 3-(imidazol-2-il-tio)-propionát-származékot kapunk. A

védőcsoport bevitelének lépését sav (például vízmentes hidrogén-klorid) jelenlétében, alkalmas oldószerben, jellemzően alkoholban (például metanolban, etanolban, alkalmas alkoholok bármilyen megfelelő elegyében) és előnyösen etanolban, 0°C és a forrás hőmérséklete közötti, jellemzően 50°C és a forrás hőmérséklete közötti hőfokon, és előnyösen kb. 80°C-on valósítjuk meg.

R^3 helyén hidrogénatomot és R^4 és R^5 helyén egyaránt di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoportot tartalmazó vegyületeket egy megfelelő, R^4 és R^5 helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület védett származékának 2-15 mólekvivalens, jellemzően 5-10 mólekvivalens, és előnyösen kb. 7 mólekvivalens alkalmas N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval végzett alkilezésével, majd a termékről a védőcsoportok eltávolításával kaphatunk. Az alkilezést megfelelő oldószerben (például dimetil-formamidban, DMPU-ban, acetonitrilben, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében, előnyösen dimetil-formamidban) 50-130°C-on, jellemzően 90-110°C-on, és előnyösen kb. 100°C-on 1-24 órán át végezzük (további részletek a 36. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^4 és/vagy R^5 jelentése hidroximetil-csoport, olyan (I) általános képletű vegyületből, amelyben R^4 és/vagy R^5 jelentése etoxi-karbonil-csoport, redukcióval állíthatunk elő. A redukciót végezhetjük kémiai redukálószerrel (például nátrium-bór-hidriddel, kalcium-bór-hidriddel, lítium-bór-hidrid-

del, lítium-alumínium-hidriddel, előnyösen nátrium-bór-hidriddel kalcium-klorid jelenlétében) alkalmas oldószerben (például tetrahidrofuránban, diglimben, dioxánban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében, előnyösen tetrahidrofuránban) -20°C és a forrás hőmérséklete, jellemzően 0 és 80°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. 50°C -on 1-72 órán át végezzük (további részletek a 33. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (ahol az aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport a továbbiakban egy 1H-tetrazol-5-il-csoporttal is helyettesített) egy megfelelő (I) általános képletű vegyület, amelyben az aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport cianocsoporttal is helyettesített, és egy hidrogén-azid-származék (például tributil-ón-azid) reakciójával állíthatunk elő. A reakciót oldószer nélkül, vagy megfelelő oldószerben (például xilolban, toluolban, benzolban, megfelelő oldószerek bármilyen alkalmas elegyében) 80 és 150°C közötti, jellemzően 80 és 130°C közötti hőmérsékleten, előnyösen visszafolyatás közbeni forralással 4-24 órán át végezzük (további részletek a 39. példában).

R^5 helyén vagy R^4 és R^5 helyén egyaránt 1H-tetrazol-5-il-amino-karbamoil-, 2-(dimetil-amino)-etil-karbamoil-, 4-metil-piperazin-1-il-karbonil-, metil-szulfonil-anilino-karbonil- vagy 2-(dimetil-amino)-etil-merkapto-karbonil-csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületeket olyan

(I) általános képletű vegyületből, amelyben R^5 vagy R^4 és R^5 jelentése egyaránt karboxilcsoport vagy annak származéka, egy alkalmas aminnal vagy tiollal [azaz 5-amino-1H-tetrazollal, 2-(dimetil-amino)-etil-aminnal, 4-metil-piperazinnal, 4-metil-szulfonil-amino-anilinnel vagy 2-(dimetil-amino)-etán-tiol-hidrokloriddal] állíthatunk elő. Például R^5 helyén 1H-tetrazol-5-il-karbamoil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására a megfelelő karbonsavat savhalogeniddé alakítjuk, majd a savhalogenidet 5-amino-1H-tetrazollal reagáltatjuk. Az 5-amino-1H-tetrazollal a reakciót megfelelő oldószerben (például piridinben, dimetil-formamidban, megfelelő oldószerek bármilyen alkalmas elegyében) 0-40°C-on, jellemzően 20-30°C-on, és előnyösen kb. 25°C-on 1-24 órán át végezzük (további részletek a 41. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^5 jelentése 2-(dimetil-amino)-etil-karbamoil-, 4-metil-piperazin-1-il-karbonil- vagy 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptokarbonil-csoport, úgy kaphatunk, hogy a megfelelő karbonsavat egy kapcsoló reagenssel (például 1,1'-karbonil-diimidazollal, diciklohexil-karbodiimiddel, benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidin-foszfónium-hexafluor-foszfáttal, PyBOP-tal) alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuránban, metiléndikloridban, dimetil-formamidban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) kezeljük, majd a megfelelő aminnal vagy tiollal reagáltatjuk. A reakciót az aminnal vagy tiollal 0-80°C-on, jellemzően 20-30°C-on, és előnyösen kb.

25°C-on végezzük 1-24 órán át (további részletek a 42. példában).

R^3 , R^6 vagy R^8 helyén 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekhez úgy juthatunk, hogy egy R^3 , R^6 vagy R^8 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (1-4 szénatomos alkil)-akriláttal (például metil-akriláttal, etil-akriláttal) reagáltatunk. A reakciót bázis (például nátrium-etoxid, benzil-trimetil-ammónium-hidroxid, nátrium-hidrid) jelenlétében és alkalmas oldószerben (például etanolban, N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban, acetonitrilben) 50-100°C-on, előnyösen kb. 80°C-on 1-6 órán át végezzük (további részletek a 34. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karboxilcsoport vagy egy olyan csoport, amely karboxil-helyettesítőt hordoz, úgy kaphatunk, hogy egy megfelelő, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 helyén (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoportot vagy egy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizálunk. A hidrolízist vizes bázissal (például kálium-hidroxiddal, nátrium-hidroxiddal, lítium-hidroxiddal) megfelelő oldószerben, jellemzően alkoholban (például etanolban, metanolban, izopropanolban, megfelelő alkoholok bármilyen alkalmas elegyében, és előnyösen etanolban, vagy vizes savval (például hidrogén-kloriddal, trifluor-ecetsavval, kénsavval, hidrogén-bromiddal) alkalmas oldószerben

(például metilén-dikloridban, etil-acetátban, dioxánban, dimetil-formamidban, tetrahidrofuránban) 20-120°C-on, jellemzően 90-110°C-on és előnyösen kb. 100°C-on 4-24 órán át végezhetjük (további részletek a 37. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületekhez, amelyekben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karbamoilcsoport vagy egy olyan csoport, amely karbamoil-helyettesítőt hordoz, úgy juthatunk, hogy egy megfelelő, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 helyén karboxilcsoportot vagy egy karboxilcsoporttal helyettesített csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet aminálunk. Az aminálást úgy valósítjuk meg, hogy a karbonsavat a megfelelő savkloriddá alakítjuk, majd a savkloridot vizes ammónium-hidroxiddal reagáltatjuk. A sav savkloriddá alakítása egy megfelelő klórozószerrel (például tionil-kloriddal, oxalil-kloriddal, foszfor-pentakloriddal) alkalmas oldószerben (például dimetil-formamidban, metilén-dikloridban, diklór-etánban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében, előnyösen dimetil-formamidban) 10-40°C-on, jellemzően 15-30°C-on, és előnyösen kb. 20°C-on 2-18 órán át történik. A savkloridot és a vizes ammónium-hidroxidot 0-50°C-on, jellemzően 20-30°C-on, és előnyösen kb. 25°C-on 0,5-24 órán át reagáltatjuk. Az ebben a bekezdésben ismertett reakciólépések részleteit a 38. példa tartalmazza.

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-csoport vagy egy olyan csoport, amely (1-4

szénatomos alkil)-oxi-karboxil-csoport helyettesítőt hordoz, úgy állíthatunk elő, hogy egy megfelelő, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 helyén karboxilcsoportot vagy egy karboxil-csoporttal helyettesített csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet 1-4 szénatomos alkohollal reagáltatunk. A reakciót 20-110°C-on, előnyösen kb. 85°C-on 8-72 órán át végezzük.

R^{10} helyén 1-4 szénatomos alkanoil-, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-, karbamoil-, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, aroil- vagy heteroarilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy kaphatunk, hogy egy R^3 , R^4 , R^5 , R^7 vagy R^8 helyén amino- vagy amino-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet megfelelő acilezőszerrel (például savkloridokkal, így dimetil-karbamil-kloriddal, benzoil-kloriddal, nikotinoil-kloriddal és hasonlókkal, anhidridekkel, így ecetsavanhidriddel és hasonlókkal, aktivált észterekkel, így metil-klór-formiáttal és hasonlókkal) vagy annak védett származékával reagáltatunk. A reakciót alkalmas oldószerben (például metilén-dikloridban, tetrahidrofuranban, piridinben, vízben, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében, előnyösen piridinben) -10 és 40°C közötti, jellemzően 15 és 35°C közötti hőmérsékleten és előnyösen kb. 25°C-on 0,5-8 óra alatt valósítjuk meg (továb-

bi részletek a 44. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^{10} jelentése karbamoil-, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, aroil- vagy heteroaroilcsoport, úgy is történhet, hogy egy megfelelő olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^7 vagy R^8 jelentése amino- vagy amino-metil-csoport, egy alkalmas savval (például pikolinsavval és hasonlókkal) vagy annak védett származékával [például N-(terc-butoxi-karbonil)-glicinnel és hasonlóval] reagáltatunk. A reakciót nem-nukleofil bázis [például N,N-diizopropil-etil-amin (DIEA), N,N-diciklohexil-metil-amin stb. előnyösen N,N-diizopropil-etil-amin] és egy megfelelő kapcsoló reagens (például PyBOP, 1,1'-karbonil-diimidazol, diciklohexil-karbodiimid, előnyösen PyBOP) jelenlétében alkalmas oldószerben (például dimetil-formamidban, DMPU-ban, acetonitrilben, tetrahidrofuranban, metilén-dikloridban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében, előnyösen dimetil-formamidban) -20 és 80°C közötti, jellemzően 0 és 30°C közötti hőmérsékleten és előnyösen kb. 25°C -on reagáltatunk (további részletek a 45. példában).

R^3 , R^5 vagy R^8 helyén $-\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket vagy R^4 , R^5 vagy R^7 helyén $-\text{CH}_2\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoportot

tartalmazó vegyületeket, amelyekben R^{10} jelentése (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, úgy is kaphatunk, hogy egy megfelelő, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 vagy R^8 helyén amino- vagy amino-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (1-4 szénatomos alkil)-izocianáttal reagáltatunk. A reakciót adott esetben bázis (például trietil-amin, piridin) jelenlétében, alkalmas oldószerben (például tetrahidrofuránban, benzolban, metilén-dikloridban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében, előnyösen tetrahidrofuránban) 0°C és a forrás hőmérséklete közötti, jellemzően 25 és 80°C közötti hőfokon, és előnyösen kb. 50°C -on végezzük (további részletek a 46. példában).

Olyan (I) általános képletű vegyületekhez, amelyekben R^1 jelentése hidroxilcsoport, és/vagy R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport további egy vagy két hidroxilcsoporttal helyettesített), úgy juthatunk, hogy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése metoxicssoport és/vagy amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport, még egy vagy két metoxicssoporttal is helyettesített) demetilezünk. A demetilezést bór-tribromiddal alkalmas oldószerben, (például metilén-dikloridban, 1,2-diklór-etánban, nitro-metánban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő

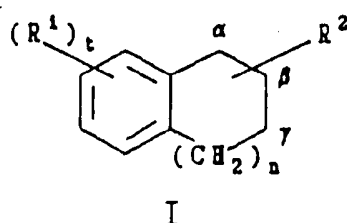
elegyében, előnyösen metilén-dikloridban) -10 és 20°C közötti, jellemzően -5 és 5°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. 0°C -on 0,5-4 órán át végezzük. Az ezen bekezdésben ismertetett reakciólépésre vonatkozó további részletek a 43. példában találhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók egyes sztereoizomerjeik alakjában, oly módon, hogy a racém elegyét optikailag aktív rezolválószerrel reagáltatjuk egy pár diasztereomer vegyület képződése közben, a diasztereomereket elválasztjuk, és azután az optikailag tiszta enantiomereket kinyerjük. Noha az enantiomerek rezolválását az (I) általános képletű vegyületek kovalens diaszteromer származékainak alkalmazásával is megvalósíthatjuk, a disszociábilis komplexek (például kristályos diasztereoizomer sók) az előnyösek. Az olyan (I) általános képletű vegyületekből, amelyekben egy bázikus aminocsoport található, ilyen kristályos diasztereomer sókat megfelelő optikailag aktív sav (például borkősav, mandulasav, almasav, általában 2-aril-propionsav, kámforszulfonsav) rezolválószerként való alkalmazásával állíthatunk elő.

A diasztereomerek eltérő fizikai tulajdonságúak (például olvadáspontjuk, forráspontjuk, oldhatóságuk, reakcióképességük különbözik), és ezen különbözőségek révén könnyen elválaszthatók. A diasztereomereket kromatográfiásan, vagy előnyösen az oldhatóságbeli eltéréseken alapuló elválasztási/rezolválási módszerekkel különíthetjük el. Az optikailag tiszta enantiomert azután - a rezolválószerrel együtt - ki-

nyerjük bármely olyan eljárással, amely nem okoz racemizációt. A sztereoizomer vegyületeknek racém elegyeikből történő elválasztására használható módszerek részletesebb leírása Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen szerzők által írt kézikönyben [Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)] található.

Összefoglalva, a jelen találmány egyik tárgya eljárás (I) általános képletű vegyület,



a képletben

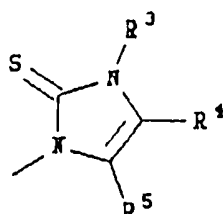
n értéke 0, 1 vagy 2;

t értéke 0, 1, 2 vagy 3;

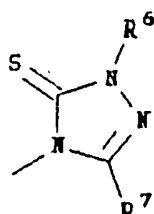
R¹ jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport; és

R² az α-, β- vagy γ-helyzetben kapcsolódik, és jelentése

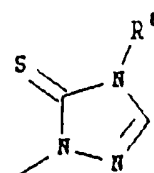
(a), (b) vagy (c) általános képletű csoport:



(a)



(b)



(c)

a képletekben

R⁴ jelentése hidrogénatom;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport [amelyben q értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és R^9 jelentése karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport vagy aril- vagy heteroarilcsoport (amely csoport adott esetben további egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-oxi-, ciano-, 1H-tetrazol-5-il-, karboxil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal helyettesített)], és

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $-NHR^{10}$ általános képletű csoport [ebben R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, aroil- vagy heteroaroilcsoport [amely aroil- és heteroaroilcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, ciano-csoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxil-csoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetil-

csoport vagy terc-butoxi-karbonil-csoport)); vagy

R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, és

R^3 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport
(amelyben R^{10} jelentése a fenti); vagy

R^5 jelentése hidrogénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti) és

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, formilcsoport, 1-hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy $-CH_2NHR^{13}$ általános képletű csoport {amelyben R^{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karboxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, karbamoil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport [amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben még egy, vagy egymás-

- tól függetlenül két hidroxilcsoporttal, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése a fenti)); vagy
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti),
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-amino-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-szulfonil-amino)-anilino-csoport vagy 1H-tetrazol-5-il-amino-csoport, és
- R^5 jelentése cianocsoport, hidroxil-metil-csoport, 1H-tetrazol-5-il-csoport, 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoport, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport (amelyben R^{14} jelentése a fenti), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport [amelyben R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport], vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport

(amelyben R^{10} jelentése a fenti és R^{17} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport); vagy R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti) és R^4 és R^5 jelentése egymástól függően di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport vagy hidroxi-metil-csoport;

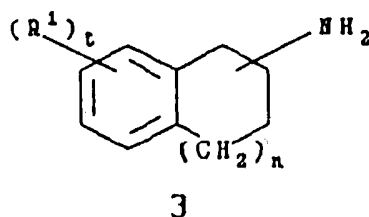
R^6 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport,

R^7 jelentése hidrogénatom, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} és R^{17} jelentése a fenti); és

R^8 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport vagy $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti);

és gyógyászatilag elfogadható sói, egyedi izomerjei és izomerkeverékei előállítására, amelyre jellemző, hogy

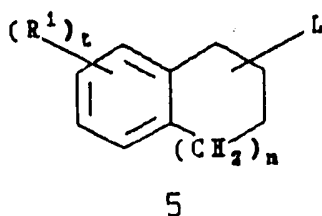
(a) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, egy (3) általános képletű vegyületet



a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy di(alkil-oxi)-acetaldehiddel kémiai redukálószer jelenlétében vagy a katalitikus hidrogénezés körülményei között reagáltatunk, majd azután tiociánsavval viszünk reakcióba; vagy

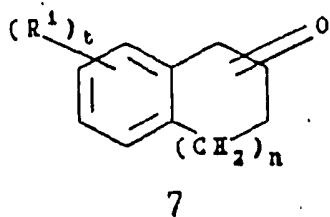
(b) R^3 és R^4 helyén hidrogénatomot, R^5 helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (3) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját, amelyben n , t és R^1 jelentése az (I) általános képletre megadott, tiociánsavval és dihidroxi-acetonnal reagáltatunk, majd adott esetben a reakcióelegyet kénsavval kezeljük; vagy

(c) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (c) általános képletű csoport, és ebben R^8 jelentése aminocsoport, egy (5) általános képletű vegyületet,



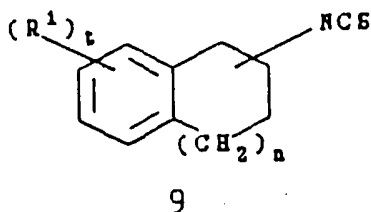
a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, 1,2,4-triazol-4-il-aminnal reagáltatunk, majd kénezünk; vagy

(d) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, egy (7) általános képletű vegyületet,



a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, kémiai redukálószer jelenlétében vagy a katalitikus hidrogénezés körülményei között egy 2,2-di(alkil-oxi)-etil-aminnal reagáltatunk, majd tiociánsavval kezelünk; vagy

(e) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, egy (9) általános képletű vegyületet,



a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy 2,2-di(alkil-oxi)-etil-aminnal reagáltatunk, majd savval kezelünk; vagy

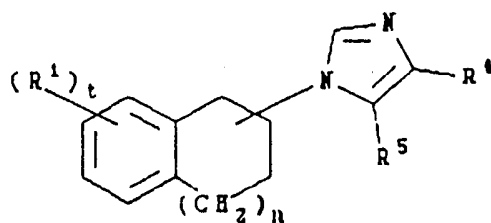
(f) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése egy (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom, és R^5 jelen-

tése aminocsoport, egy (9) általános képletű vegyületet amino-acetonitril-hidrokloriddal reagáltatunk, majd bázissal kezelünk; vagy

(g) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^4 jelentése formilcsoport, egy (9) általános képletű vegyületet D-(+)-glükózaminnal reagáltatunk, majd oxidálunk; vagy

(h) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (b) általános képletű csoport, és ebben R^6 jelentése hidrogénatom és R^7 jelentése hidrogénatom, amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, egy (9) általános képletű vegyületet egy $H_2N-HNC(O)R^{34}$ általános képletű vegyülettel (a képletben R^{34} jelentése hidrogénatom, amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport) vagy annak védett származékával reagáltatunk, majd bázissal kezelünk, és szükséges esetben a védőcsoportot eltávolítjuk;

(i) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom, egy (11) általános képletű vegyületet,



11

amelyben n , t , R^1 , R^4 és R^5 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy erős bázissal reagáltatunk, majd kénezünk; vagy

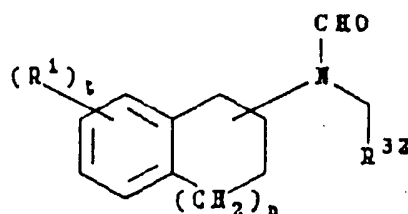
(j) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 jelentése $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoport, egy (11) általános képletű vegyületet, amelyben n , t , R^1 , R^4 és R^5 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy $L-(CH_2)_q R^9$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben L jelentése kilépőcsoport és q és R^9 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, majd kénezünk; vagy

(k) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 jelentése aminocsoport, egy (11) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom és n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy amino-aril- vagy alkil-szulfonáttal reagáltatunk; vagy

(l) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^5 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pi-

peridin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, egy (11) általános képletű vegyületet, a képletben R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom és n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy alkalmas N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval reagáltatunk, majd kénezünk; vagy

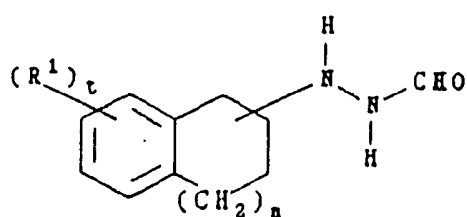
(m) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése cianocsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, és R^4 jelentése hidrogénatom, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, egy (16) általános képletű vegyületet,



16

a képletben R^{32} jelentése cianocsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, és n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy $R^{33}C(O)L$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd tiociánsavval kezelünk; vagy

(n) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (c) általános képletű csoport, és ebben R^8 jelentése hidrogénatom, egy (24) általános képletű vegyületet,



24

a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy izotiocianáttal reagáltatunk, majd bázissal kezelünk; vagy

(o) olyan (I) általános képletű vegyület savaddíciós sójának előállítására, amelyben R^3 és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^5 jelentése amino-metil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése hidroximetil-csoport, egy $H_2N(O)R^{31}$ általános képletű vegyülettel vagy egy $NH_4^+OC(O)R^{31}$ általános képletű ammóniumsóval [a képletben R^{31} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport] reagáltatunk, ekkor olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^5 jelentése formil-amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-metil- vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-metil-csoport, amely vegyületet adott esetben hidrolizálunk; vagy

(p) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése ureido-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése hidroximetil-csoport, karbamiddal reagáltatunk; vagy

(q) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése 1H-tetrazol-5-il-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése ciano-

csoport, hidrogén-azid-származékkal reagáltatunk; vagy

(r) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése amino-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, redukálunk; vagy

(s) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése karbamoilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, hidrolizálunk; vagy

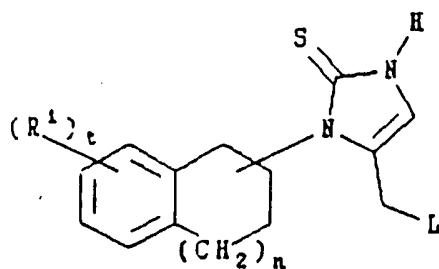
(t) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, etilén-diaminnal reagáltatunk; vagy

(u) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport, és ebben R^{15} és R^{16} jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, egy $(CH_3)_2Al-NR^{15}R^{16}$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy

(v) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 vagy R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidroximetil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 vagy R^4 és R^5 egyaránt etoxi-karbonil-csoport, redukálunk; vagy

(w) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pir-

rolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése hidroxil-metil-csoport,



28

(28) általános képletű vegyületté alakítunk, a képletben L jelentése kilépőcsoport és n, t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott; és a (28) általános képletű vegyületet egy $HNR^{36}R^{37}$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben R^{36} és R^{37} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2-$ általános képletű csoport, ebben R^{38} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy

(x) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^4 jelentése amino-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése formilcsoport, hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatunk, majd redukálunk; vagy

(y) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^4 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport, és ebben R^{10} jelentése a fentebb az (I) általános képletre

megadott, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése formilcsoport, egy NH_2R^{10} általános képletű aminnal reagáltatunk kémiai redukálószer jelenlétében vagy a katalitikus hidrogénezés körülményei között; vagy

(z) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^4 jelentése 1-hidrox-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése formilcsoport, alkilezünk; vagy

(aa) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-CH_2-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport, és ebben R^{11} jelentése hidrogénatom, acetilcsoport vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, és R^{12} jelentése acetilcsoport vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése aminocsoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése amino-metil-csoport, egy megfelelően helyettesített amidinnel reagáltatunk; vagy

(bb) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-NHC(NH)NH_2$ általános képletű csoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-CH_2NH-C(NH)NH_2$ általános képletű csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-NHC-(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport, és ezekben R^{11} jelentése hidrogénatom, acetilcsoport vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, és R^{12} jelentése acetilcsoport

vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, savval kezelünk; vagy

(cc) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport, és ebben R^{10} jelentése 1-4 szénatomos alkanoil-, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-, karbamoil-, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport vagy aroilcsoport vagy heteroarailcsoport [amely aroil- és heteroarailcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két 1-4 szénatomos alkil-oxi-, ciano-, karboxi- vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített], egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése aminocsoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése amino-metil-csoport, egy megfelelő acilezőszerrel vagy annak védett származékával acilezünk, és azután szükséges esetben a védőcsoportot eltávolítjuk; vagy

(dd) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport, és ezekben R^{10} jelentése (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése aminocsoport vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése amino-metil-csoport, egy (1-4

szénatomos alkil)-izocianáttal reagáltatunk; vagy

(ee) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^4 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, egy megfelelő N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval alkilezünk;

(ff) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, egy megfelelő N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval alkilezünk; vagy

(gg) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^5 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, vagy amelyben R^3 jelentése hidrogénatom és R^4 és R^5 jelentése egyaránt di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom, egy tiol-védőcsoporttal megvédünk, egy megfelelő N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval alkilezünk, és azután a védőcsoportot eltávolítjuk; vagy

(hh) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására

ra, amelyben R^5 jelentése vagy R^4 és R^5 jelentése egyaránt 1H-tetrazol-5-il-karbamoil-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-karbamoil-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport vagy 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése vagy R^4 és R^5 jelentése egyaránt karboxilcsoport vagy annak származéka, egy megfelelő aminnal vagy tiollal reagáltatunk; vagy

(ii) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^6 vagy R^8 jelentése 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^6 vagy R^8 jelentése hidrogénatom, egy (1-4 szénatomos alkil)-akriláttal reagáltatunk; vagy

(jj) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karboxilcsoport vagy karboxilcsoporttal helyettesített csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport vagy egy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített csoport, hidrolizálunk; vagy

(kk) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karbamoilcsoport vagy egy karbamoilcsoporttal helyettesített csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karboxilcsoport vagy egy karboxilcsoporttal helyettesített csoport, aminálunk; vagy

(ll) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése (1-4 szén-

atomos alkil)-oxi-karbonil-csoport vagy egy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karboxilcsoport vagy egy karboxil-csoporttal helyettesített csoport, egy 1-4 szénatomos alkohollal reagáltatunk; vagy

(mm) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^1 jelentése hidroxilcsoport és/vagy R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroaril-csoport még egy vagy két hidroxilcsoporttal is helyettesített), egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése metoxicssoport és/vagy amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport még egy vagy két metoxicssoporttal is helyettesített) demetilezünk; vagy

(nn) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^{10} jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroaril-csoport még egy 1H-tetrazol-5-il-csoporttal is helyettesített), egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 , R^6 vagy R^8 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport vagy amelyben R^4 ; R^5 vagy R^7 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános

képletű csoport, és ezekben R^{10} jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport, még cianocsoporttal is helyettesített) hidrogén-azid-származékkal reagáltatunk; vagy

(oo) gyógyászatilag elfogadható só előállítására egy nem só formában levő (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható szervetlen vagy szerves savval vagy bázissal reagáltatunk; vagy

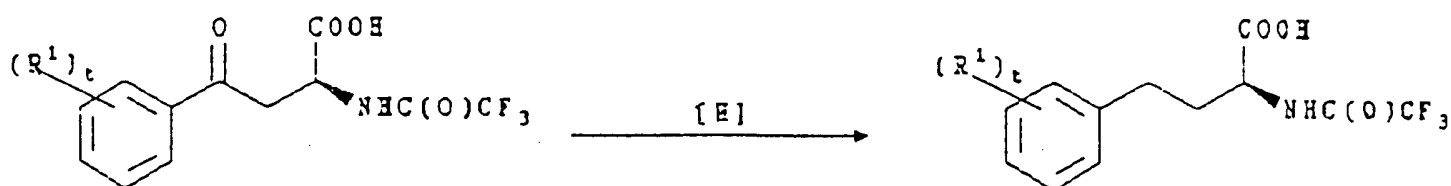
(pp) a szabad sav vagy bázis forma előállítására a megfelelő savaddíciós vagy bázisaddíciós só formájában levő (I) általános képletű vegyületet alkalmas bázissal illetve savval reagáltatjuk; vagy

(qq) egyedi sztereoizomer előállítására egy (I) általános képletű vegyület sztereoizomer keverékét szétválasztjuk.

(3) általános képletű vegyületek

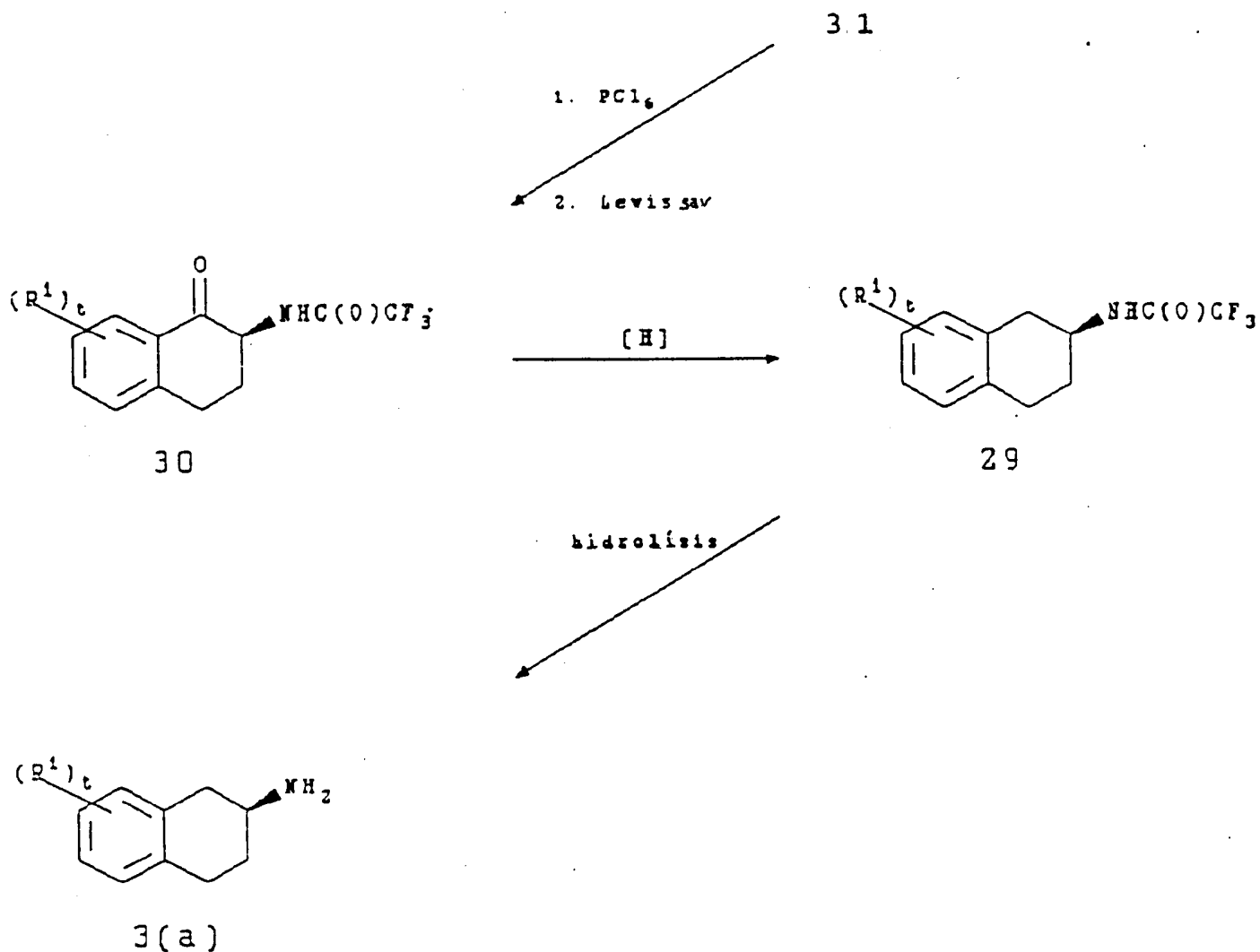
Olyan (3) általános képletű vegyület, amelyben n értéke 1 és az aminocsoport a β -helyzetben kapcsolódik, (S)-enantiomer formájában történő előállítására egy előnyös módszert a következő, X. reakcióvázlaton mutatunk be:

X. reakcióvázlat



32

31



ahol a képletekben t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Olyan (3) általános képletű vegyületet, amelyben n értéke 1 és az aminocsoport a β -helyzetben kapcsolódik, (S)-enantiomer formájában, azaz egy (3a) általános képletű vegyületet úgy állíthatunk elő, hogy egy (29) általános képletű vegyületet hidrolizálunk. A hidrolízist vizes bázissal (például lítium-hidroxid-monohidrátal, nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal, kálium-karbonáttal, előnyösen lítium-hidroxid-monohidrátal) alkalmas oldószerben, jellemzően

alkoholban (például metanolban, etanolban, izopropanolban), és előnyösen metanolban, 25-100°C-on, előnyösen a forrás hőmérsékletén, 0,5-5 órán át végezhetjük.

A (29) általános képletű vegyületelet (30) általános képletű vegyület hidrogenolízisével kapjuk. A hidrogenolízist kétlépéses eljárással valósíthatjuk meg, (i) a (30) általános képletű vegyületet addig hidrogénezzük, amíg az 1-naftollá történő átalakulás teljessé válik, és (ii) kénsav hozzáadása után a hidrogénezést a (29) általános képletű vegyület képződésének befejeződéséig folytatjuk. A (30) általános képletű vegyület 1-naftollá történő hidrogénezését megfelelő katalizátor (például Pearlman-féle katalizátor, szénhordozós palládiumkatalizátor, előnyösen Pearlman-féle katalizátor) jelenlétében ecetsavban vagy trifluor-ecetsavban, előnyösen ecetsavban 6,9-897 kPa nyomáson 10-30°C-on és 0,5-4 órán át végezzük. Az 1-naftol hidrogénezéséhez 1-10 ekvivalens, előnyösen 4-6 ekvivalens kénsavat vagy perklórsavat adunk az elegyhez, és a hidrogénezést 3-120 órán át ugyanazon körülmények között folytatjuk. Eljárhatunk úgy is, hogy a hidrogenolízist egyetlen lépésben valósítjuk meg, ekkor a (30) általános képletű vegyületet megfelelő katalizátor jelenlétében kénsavban vagy perklórsavat tartalmazó ecetsavban hidrogénezzük. Az egy lépéses hidrogenolízist 6,9-897 kPa nyomáson, 10-30°C hőmérsékleten 3-120 órán át végezzük.

A (30) általános képletű vegyületeket (31) általános képletű vegyületekből intramolekuláris Friedel-Crafts reak-

cióval állítjuk elő. A reakcióhoz a (31) általános képletű vegyületet a megfelelő savkloriddá alakítjuk, majd a savkloridot egy megfelelő Lewis savval (például alumínium-kloriddal, hidrogén-fluoriddal, előnyösen alumínium-kloriddal) reagáltatjuk, ekkor (30) általános képletű vegyület képződik. A savkloriddá történő átalakítást alkalmas klórozószerrel (például foszfor-pentakloriddal, tionil-kloriddal, oxalil-kloriddal, előnyösen foszfor-pentakloriddal) metilén-dikloridban 0-10°C-on, előnyösen 5-10°C-on 0,5-2 órán át végezzük. A Lewis-savas kezelést és a gyűrűzárást 0-10°C-on, előnyösen 5-10°C-on 1-3 óra alatt valósítjuk meg. Előnyösen a nyers terméket metanol/víz vagy izopropanol/víz elegyből végzett kristályosítással különítjük el, és azután, szükséges esetben, toluol/heptán elegyből átkristályosítjuk.

A (31) általános képletű vegyületekhez (32) általános képletű vegyület hidrogenolízisével juthatunk. A hidrogenolízist megfelelő katalizátor [például 20%-os szénhordozós palládium-hidroxid (Pearlman-féle katalizátor), szénhordozós palládiumkatalizátor, előnyösen Pearlman-féle katalizátor] és 1-5 ekvivalens, előnyösen 1,5-2 ekvivalens kénsav jelenlétében jégecetban, 6,9-413,7 kPa nyomáson és 5-30°C-on 2-48 órán át végezzük.

A (32) általános képletű vegyületeket adott esetben helyettesített benzol N-(trifluor-acetil)-L-aszparaginsav-anhidriddel történő Friedel-Crafts alkilezéssel kapjuk. Az alkilezést Lewis sav (például alumínium-klorid, ón-klorid, hidrogén-fluorid, előnyösen alumínium-klorid) jelenlétében

és alkalmas oldószerben (például metilén-dikloridban vagy hasonló oldószerben, előnyösen metilén-dikloridban) 25-40°C-on, előnyösen a forrás hőmérsékletén 2-5 órán át végezzük.

Az N-(trifluor-acetil)-L-aszparaginsavanhidridet L-aszparaginsavból trifluor-ecetsavanhidriddel állítjuk elő. A reakció nagyon exoterm, és ha 100 g-nál nagyobb mennyiséggel dolgozunk, a reakciót a hőfelszabadulás szabályzására alkalmas körülmények között kell végezni. Például kényelmesen váltosítható meg a reakció oly módon, hogy 2-4 ekvivalens, előnyösen 2,3-2,5 ekvivalens trifluor-ecetsavanhidridet 30-40 °C-ra melegítünk, előnyösen forralunk, és azután 1 ekvivalens L-aszparaginsavat adunk hozzá olyan sebességgel, hogy a reakció könnyen végbemenjen, de a képződött hő csak a forralás fenntartásához legyen elegendő. Előnyösen az L-aszparaginsavat trifluor-ecetsavas oldat formájában adjuk a trifluor-ecetsavanhidridhez 30-60 perc alatt.

A XIII. reakcióvázlaton leírt módon eljárva, de az L-aszparaginsavat D-aszparaginsavval helyettesítve, a (3a) általános képletű vegyület (R)-enantiomerjét állíthatjuk elő. A XII. reakcióvázlat szerinti reakciólépések további részleteit a 6. példában adjuk meg.

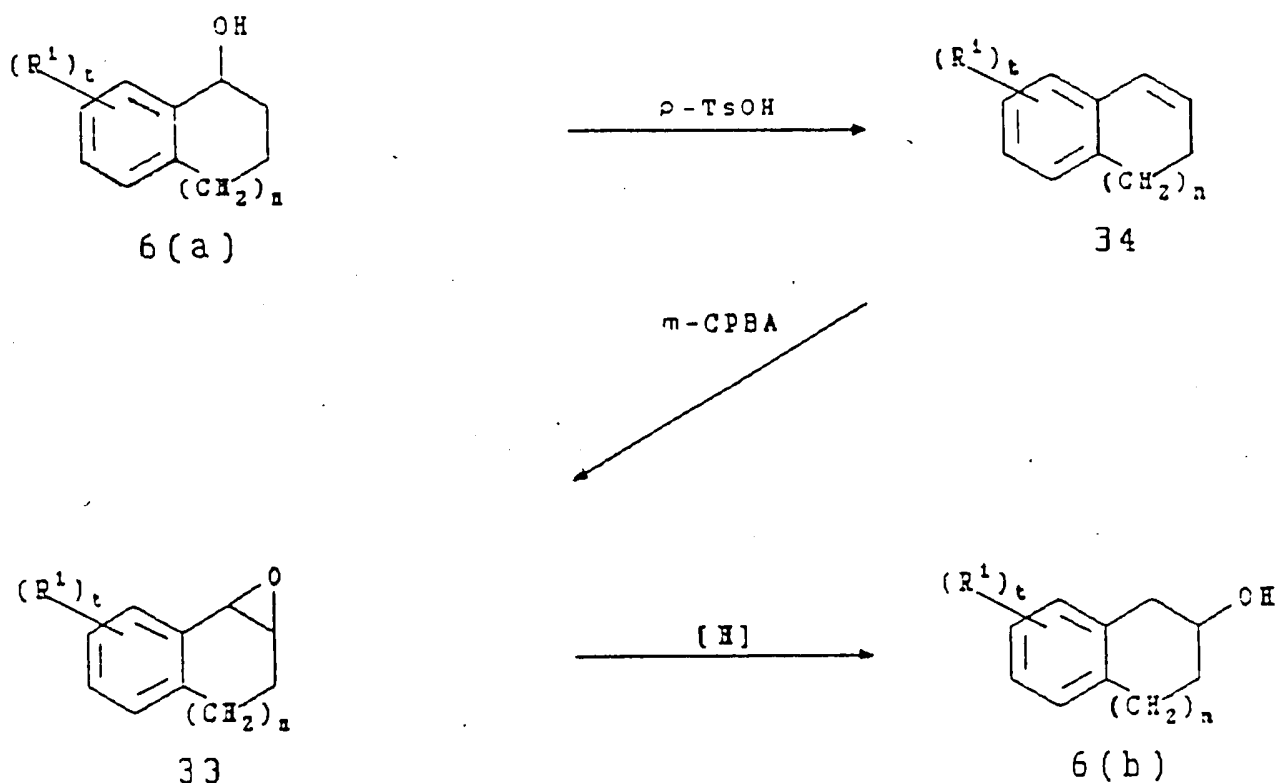
(6) általános képletű vegyületek

(6) általános képletű vegyületeket a megfelelő (7) általános képletű vegyület redukciójával állíthatunk elő. A redukciót kémiai redukálószerekkel, így nátrium-bór-hidriddel alkalmas oldószerben, jellemzően alkoholban (például

etanolban, metanolban, izopropanolban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) vagy lítium-alumínium-hidriddel alkalmas oldószerben (például dietil-éterben, tetrahidrofuranban, 1,2-dimetoxi-etánban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) 0-80°C-on, 1-2 órán át végezzük (további részletek az 1. példában).

Olyan (6) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke 0 vagy 1, és a hidroxilcsoport a β -helyzetben kapcsolódik, a XI. reakcióvázlaton látható módon is előállíthatunk,

XI. reakcióvázlat



a képletekben n értéke 0 vagy 1 és t és R^1 jelentése a táblamány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Az olyan (6) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke 0 vagy 1, és a hidroxilcsoport a β -helyzetben kapcsolódik, azaz (6b) általános képletű vegyületeket úgy kaphatunk, hogy egy (34) általános képletű vegyületet 3-klór-peroxi-benzoesavval reagáltatunk, ekkor egy (33) általános képletű epoxid képződik, azután ezt az epoxidot a megfelelő β -alkohollá redukáljuk. A 3-klór-peroxi-benzoesavas reakciót alkalmas oldószerben (például benzolban, metilén-dikloridban, kloroformban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) 0-20°C-on, előnyösen kb. 0°C-on, 0,5-5 órán át végezzük. Az epoxid redukciója történhet katalitikus hidrogénezéssel (például hidrogénnel 10%-os szénhidrogén-palládiumkatalizátor jelenlétében) megfelelő oldószerben (például etil-acetátban, etanolban, izopropanolban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében).

(34) általános képletű vegyületeket (6a) általános képletű alkohol és p-toluolszulfonsav alkalmas oldószerben (például benzolban, toluolban, diklór-etánban, metilén-dikloridban) 20-110°C-on, jellemzően 60-100°C-on, és előnyösen kb. 80°C-on 1-5 órán át végzett reakciójával kaphatunk. További részletek az ebben és az előző bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozóan a 2. példában találhatók.

Az (I) általános képletű vegyület előállítható egyedi izomerek formájában a kiindulási anyag egyedi sztereoizomerjéből. A kiindulási anyagot egyedi sztereoizomerként bármely fentebb leírt rezolválási eljárással vagy a szakember által ismert bármely módszerrel megkaphatjuk. Például egy (6) ál-

talános képletű vegyületet egyedi sztereoizomerek alakjában megfelelő enzim (például sertés hasnyálmirígy lipáz, candida cylindracea, pancreatin) alkalmazásával kinetikus enzimati-
kus rezolválással állíthatunk elő.

Más esetben, az (I) általános képletű vegyület előállítási eljárásában bizonyos kiindulási anyagokat királis szintézis révén kaphatunk egyedi sztereoizomerek alakjában. Például egy (6) általános képletű vegyülethez egyedi izomer-
jei formájában a megfelelő (7) általános képletű vegyület királis redukciójával juthatunk. Olyan (6) általános képletű vegyületeket, amelyekben a hidroxilcsoport α -helyzetben kapcsolódik, (R)-enantiomer formájában úgy állíthatunk elő, hogy a megfelelő (7) általános képletű vegyületet (S)-1-aza-
-2-boro-3-oxa-4,4-difenil[3.3.0]biciklooktán jelenlétében bór-hidriddel tetrahidrofuránban redukálunk. Az (S)-enantiomert hasonlóképpen, a (7) általános képletű vegyület (R)-1-aza-2-boro-3-oxa-4,4-difenil[3.3.0]ciklooktán jelenlétében végzett redukciójával kaphatjuk.

Az olyan (6) általános képletű vegyületeket, amelyekben a hidroxilcsoport β -helyzetben kapcsolódik, (R)-enantiomerként a megfelelő (7) általános képletű vegyület lítium-alumínium-hidriddel (1R,2S)-N-metil-efedrin és 2-etil-amino-piridin jelenlétében történő redukciójával állíthatjuk elő. A reakciót dietil-éterben -78 és -65°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. -78°C -on, 2-3 órán át végezzük (további részletek a 3. példában). Az (S)-enantiomert hasonlóképpen, a (7) általános képletű vegyületből (1S,2R)-N-metil-efedrin és 2-etil-amino-piridin jelenlétében végzett redukcióval

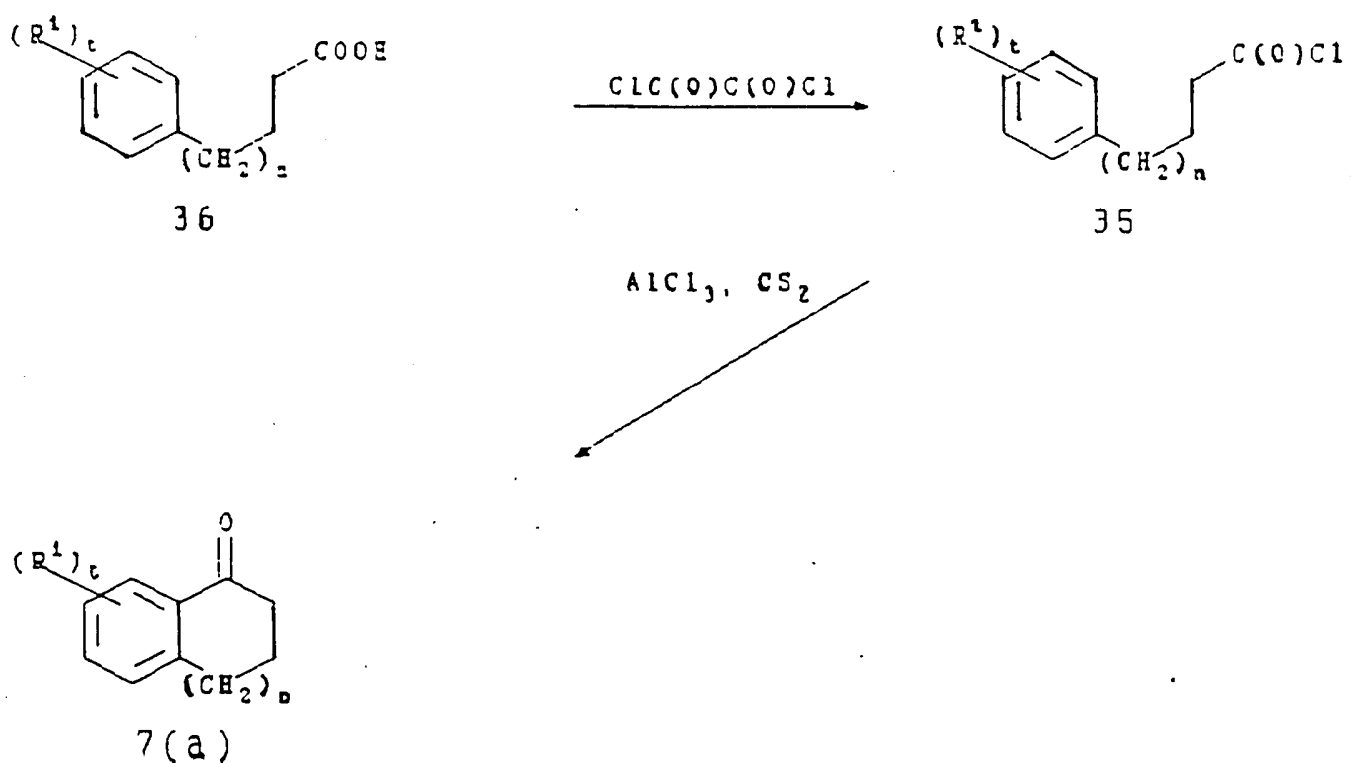
kaphatjuk.

(7) általános képletű vegyületek

(7) általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók, vagy szakember által könnyen előállíthatók. Például alkalmas (7) általános képletű vegyületekhez juthatunk egy hozzáférhető (6) általános képletű vegyület oxidációjával. A (6) általános képletű vegyület oxidációját megfelelő oxidálószerrel (például Dess-Martin reagenssel) alkalmas oldószerben (például tetrahidrofuránban, metilén-dikloridban) 20-50°C-on végezhetjük.

Olyan (7) általános képletű vegyületek, amelyekben n értéke 0 vagy 1, és az oxocsoport az α -helyzetben kapcsolódik, a XII. reakcióvázlaton látható módon állíthatók elő:

XII. reakcióvázlat



a képletekben n értéke 0 vagy 1, és t és R^1 jelentése a táblamány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Olyan (7) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke 0 vagy 1, és az oxocsoport az α -helyzetben kapcsolódik, azaz (7a) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy egy (35) általános képletű vegyületet Lewis savval (például alumínium-kloriddal, alumínium-bromiddal, bór-trifluoriddal, hidrogén-fluoriddal) alkalmas oldószerben (például metilén-dikloridban, szén-diszulfidban, nitro-benzolban és alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) reagáltatunk. A reakciót szén-diszulfid jelenlétében 20-45 °C-on, jellemzően 30-45 °C-on, és előnyösen kb. 45 °C-on 1-8 óra alatt játszadjuk le.

(35) általános képletű vegyületeket (36) általános képletű vegyületekből klórozószerrel (például oxalil-kloriddal, tionil-kloriddal, foszfor-pentakloriddal, előnyösen oxalil-kloriddal) alkalmas oldószerben (például metilén-dikloridban, diklór-etánban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) 20-40 °C-on, jellemzően 10-30 °C-on, és előnyösen kb. 20 °C-on 2-18 óra alatt kaphatunk. Az ebben és az előző bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozóan további részletek az 1. példában található.

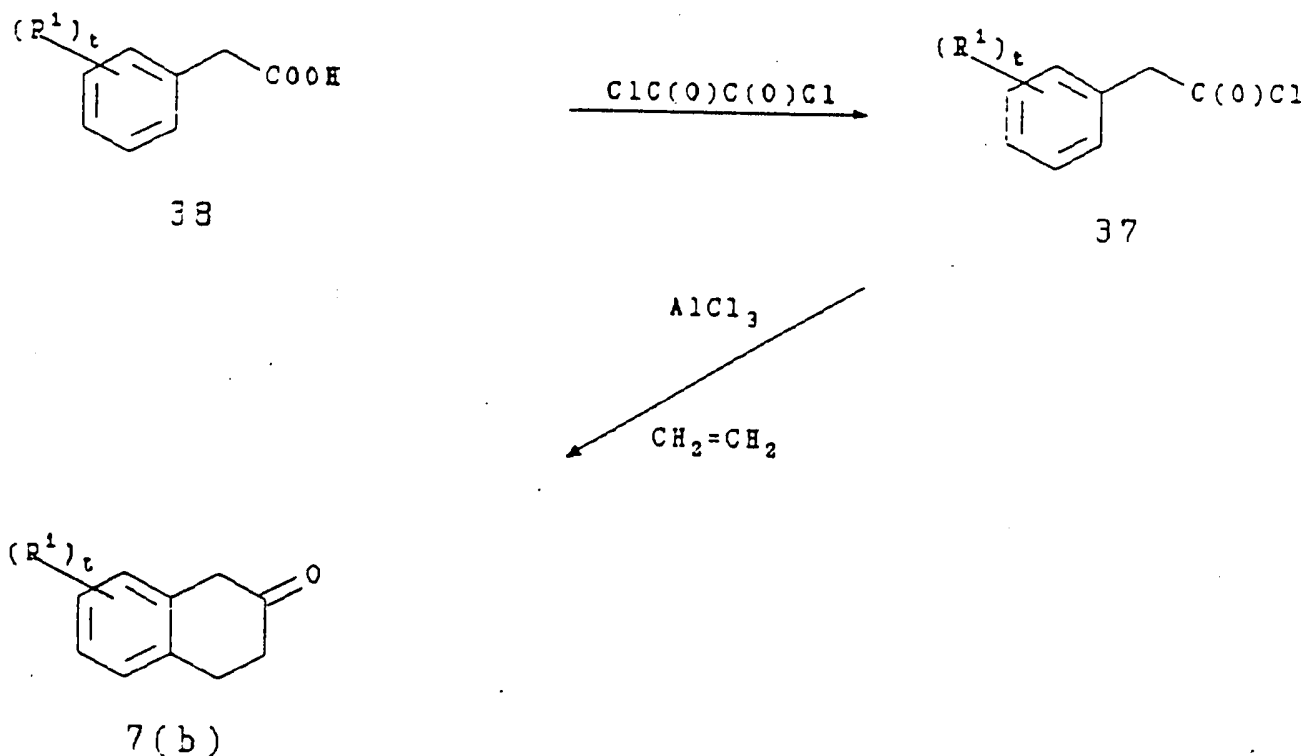
Olyan (36) általános képletű vegyületek, amelyekben n értéke 0, adott esetben helyettesített bróm- vagy jód-benzol és etil-akrilát alkalmas oldószerben (például dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, DMPU-ban, alkalmas oldószerek

bármilyen megfelelő elegyében) történő reagáltatásával, majd a termék redukciójával és hidrolízisével kaphatók. Az etil-akrilátos reakciót megfelelő palládiumkatalizátor [például bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-klorid] jelenlétében 70-110°C-on, jellemzően 80-100°C-on, és előnyösen kb. 90°C-on 4-72 órán át végezzük. A redukció katalitikus hidrogénezéssel, a szokásos körülmények között történhet. A hidrolízishez vizes bázist vagy savat alkalmas oldószerben (például vizes nátrium-hidroxidot etanolban, vizes kénsavat dioxánban) használunk.

Hasonlóképpen, olyan (36) általános képletű vegyületekhez, amelyekben n értéke 1, adott esetben helyettesített bróm- vagy jód-benzol 3-butin-1-ollal alkalmas oldószerben (például dimetil-formamidban és trietil-aminban) végzett reakciójával, majd redukcióval és oxidációval juthatunk. A 3-butin-1-ollal a reakciót megfelelő palládiumkatalizátor [például bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-klorid] jelenlétében, 80-90°C-on, előnyösen kb. 85°C-on 4-24 órán át végezzük. Az ezután következő redukció katalitikus hidrogénezéssel történik. Az oxidációhoz megfelelő oxidálószer [például kálium-dikromát(VI)-ot, kálium-permanganátot] használunk.

Olyan (7) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben n értéke 1, és az oxocsoport a β -helyzetben kapcsolódik, a XIII. reakcióvázlaton látható egy eljárás:

XIII. reakcióvázlat



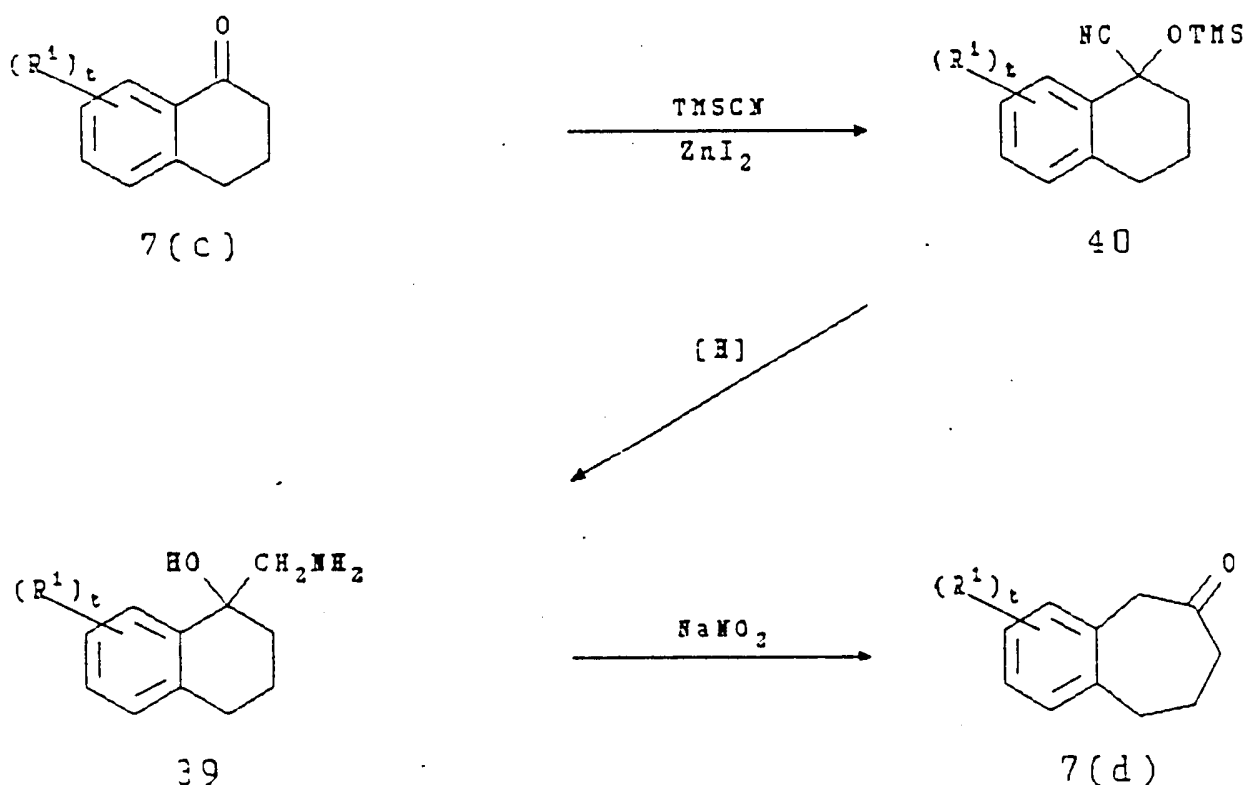
a képletekben t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Olyan (7) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke 1, és az oxocsoport a β -helyzetben kapcsolódik, azaz (7b) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy egy (38) általános képletű vegyületet a megfelelő [(37) általános képletű] savkloriddá alakítunk, majd a savkloridot etilénnel reagáltatjuk Lewis sav (például alumínium-klorid, bór-trifluorid, alumínium-bromid) jelenlétében. A savkloriddá történő átalakítást megfelelő klórozószerrel (például tionil-kloriddal, oxalil-kloriddal, foszfor-pentakloriddal) és alkalmas oldószerben (például metilén-dikloridban, diklór-etánban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) $20-40^\circ C$ -on, jellemzően $20-30^\circ C$ -on, és előnyösen kb.

20°C-on 2-18 órán át végezzük. Az etilénes reakciót megfelelő oldószerben (például metilén-dikloridban, szén-diszulfidban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) játszadjuk le, és a savkloridot adjuk a Lewis savhoz olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete -40°C, előnyösen -60°C alatt maradjon, és azután az elegyen 0,1-0,5 órán át -78°C és -40°C közötti, jellemzően -60 és -78°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. -78°C-on etiléngázt buborékoltatunk át. Az ebben a bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozó további részletek a 3. példában találhatók.

Olyan (7) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárást, amelyekben n értéke 2, és az oxocsoport a β-helyezetben kapcsolódik, a XIV. reakcióvázlat szemléltet:

XIV. reakcióvázlat



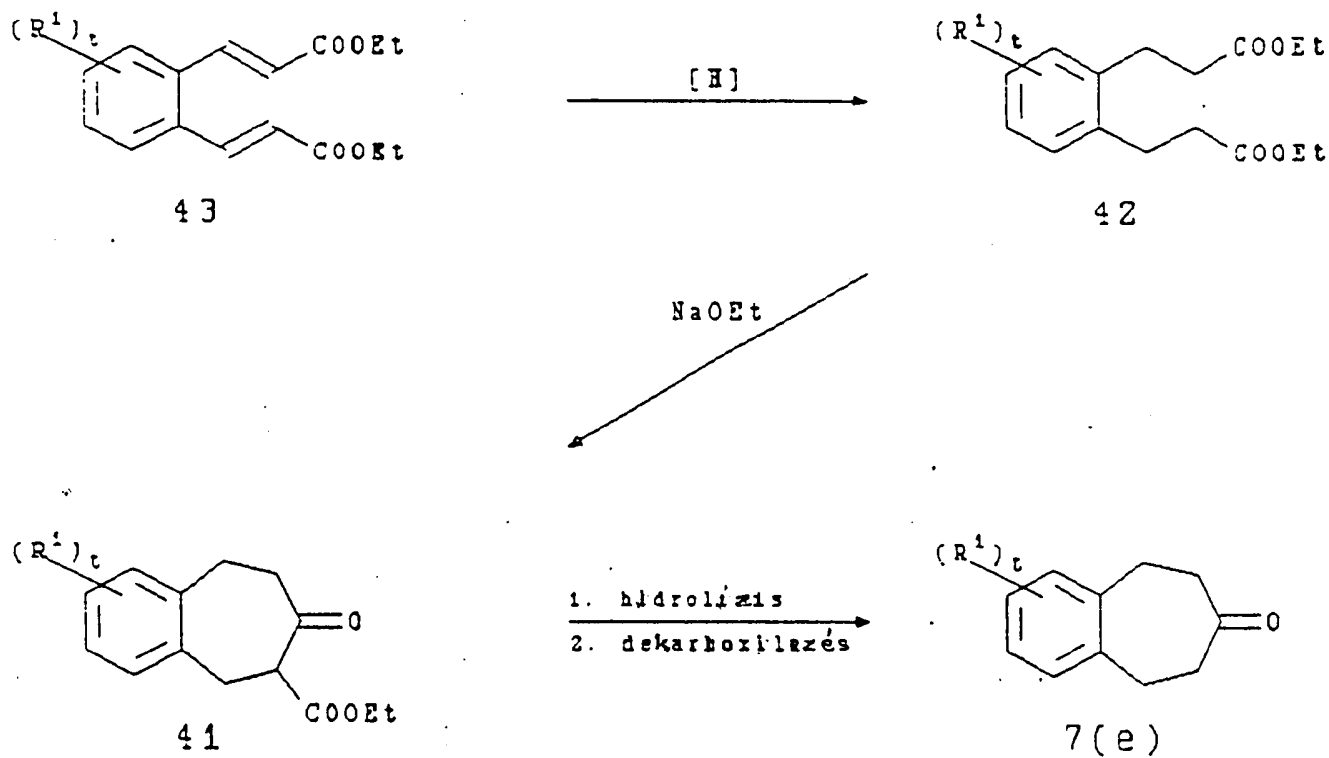
a képletekben t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Azokat a (7) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke 2, és az oxocsoport β -helyzetben kapcsolódik, azaz a (7d) általános képletű vegyületeket úgy kaphatjuk, hogy egy (39) általános képletű vegyületet nátrium-nitrittel alkalmas oldószerben (például ecetsav/víz, trifluor-ecetsav/víz, ecetsav/etanol rendszerben) reagáltatunk. A reakciót -15 és 20°C közötti, jellemzően -10 és 0°C közötti hőmérsékleten, és előnyösen kb. 0°C -on 1-18 órán át végezzük.

(39) általános képletű vegyületekhez úgy juthatunk, hogy egy (7c) általános képletű vegyületet trimetil-szilil-cianiddal és cink-kloriddal oldószer nélkül vagy alkalmas oldószerben (például metilén-dikloridban, alkalmas oldószer bármilyen megfelelő elegyében) reagáltatunk, így (40) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet azután redukálunk. A trimetil-szilil-cianiddal a reakciót $0-20^\circ\text{C}$ -on, jellemzően $10-20^\circ\text{C}$ -on, és előnyösen kb. 20°C -on végezzük 1-18 órán át. A redukcióhoz alkalmas oldószerben kémiai redukálószerrel használunk. Az ebben és az előző bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozóan további részletek a 4. példában találhatók.

Olyan (7) általános képletű vegyület előállítására, amelyekben n értéke 2, és az oxocsoport γ -helyzetben kapcsolódik, a XV. reakcióvázlaton látható egy eljárás:

XV. reakcióvázlat



a képletekben t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott.

Olyan (7) általános képletű vegyületeket, amelyekben n értéke 2, és az oxocsoport γ -helyzetben kapcsolódik, azaz (7e) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy egy (42) általános képletű vegyületet nátrium-etoxiddal kezelve gyűrűbe zárunk, a képződött (41) általános képletű vegyületet hidrolizáljuk, így a megfelelő savat kapjuk, amelyet ezt követően dekarboxilezünk. A nátrium-etoxidos reakciót és az azt követő gyűrűzárást alkalmas oldószerben (például toluolban, etanolban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) 80-110°C-on, jellemzően 90-110°C-on, és előnyösen kb. 100°C-on 3-18 órán át végezzük. A hidrolízis vizes bázisban vagy savban, melegítés közben történhet. A dekarboxilezést 80-125°C-on, jellemzően 90-110°C-on, és elő-

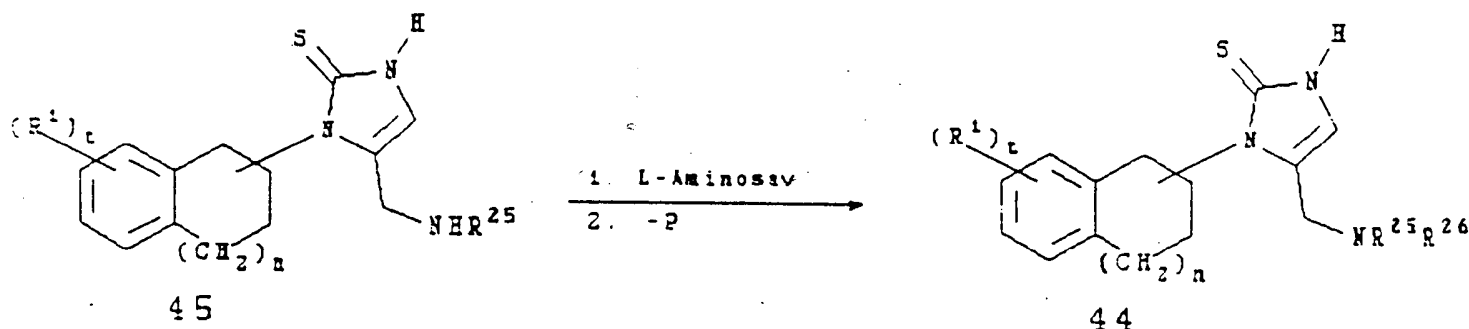
nyösen kb. 100°C-on történő melegítéssel, 4-8 órán át végezzük. A (42) általános képletű vegyületeket (43) általános képletű vegyület redukciójával állítjuk elő. A redukciót katalitikus hidrogénezéssel (például hidrogénnel 10%-os szénhordozós Pd katalizátor jelenlétében) valósíthatjuk meg.

(43) általános képletű vegyületeket adott esetben helyettesített dibróm- vagy dijódbenzol és etil-akrilát reakciójával állíthatunk elő. Az etil-akrilátos reakciót alkalmas palládiumkatalizátor [például bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-klorid] jelenlétében és alkalmas oldószerben (például dimetil-formamidban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) 75-130°C-on, jellemzően 85-105°C-on, és előnyösen kb. 95°C-on, 72-168 órán át végezzük. Az ebben és az előző bekezdésben ismertetett reakciólépésekre vonatkozóan további részletek az 5. példában találhatók.

(II) általános képletű vegyületek előállítása

Egy, az R^{18} helyén (d) általános képletű csoportot és abban R^{21} helyén $-CH_2NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas módszer a XVI. reakcióvázlaton látható:

XVI. reakcióvázlat



ahol a képletekben n , t , R^1 , R^{25} és R^{26} jelentése a találmány összefoglalásában a (II) általános képletre megadott.

Olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{18} jelentése (d) általános képletű csoport, ebben R^{21} jelentése $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ általános képletű csoport, azaz (44) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy egy olyan (Ia) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése $-\text{CH}_2\text{NHR}^{25}$ általános képletű csoport, egy L-aminosav védett származékával alkalmas oldószerben (például dimetilformamidban, metilén-dikloridban, tetrahidrofuránban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) reagáltatunk, és azután minden jelenlevő védőcsoportot eltávolítunk. Az L-aminosavval a reakciót egy nem-nukleofil bázis (például DIEA, N,N-diciklohexil-metil-amin) és egy peptidkapcsoló szer [például PyBPO, benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfát, N,N-diciklohexil-karbo-diimid, bróm-trisz(pirrolidin-1-il)-foszfónium-hexafluor-foszfát] jelenlétében, 20-80°C-on, előnyösen kb. 20°C-on, 8-24 órán át végezzük (további részletek az 51. példában).

Védett L-aminosavakat úgy állítunk elő, hogy egy megfelelő aminosavat alkalmas védőszerrel [például di(terc-butil)-dikarbonáttal, 9-fluorenil-metil-szukcinimidil-karbonáttal] reagáltatunk. Például az L-lizin védett származékát úgy kapjuk, hogy L-lizint di(terc-butil)-dikarbonáttal alkalmas oldószerben (például tetrahidrofuránban, dimetilformamidban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) viszünk reakcióba. A reakciót 0-20°C-on, előnyösen

kb. 20°C-on és 8-48 órán át végezzük. A védőcsoportokat savas hidrolízissel (például 15%-os sósavval) alkalmas oldószerben (például etil-acetátban, 1,2-dimetoxi-etánban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) távolíthatjuk el. A 9-fluorenil-metoxi-karbonil-védőcsoportokat például piperidinnel dimetil-formamidban hasíthatjuk le. A benzil-oxi-karbonil-védőcsoportot szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezéssel távolíthatjuk el.

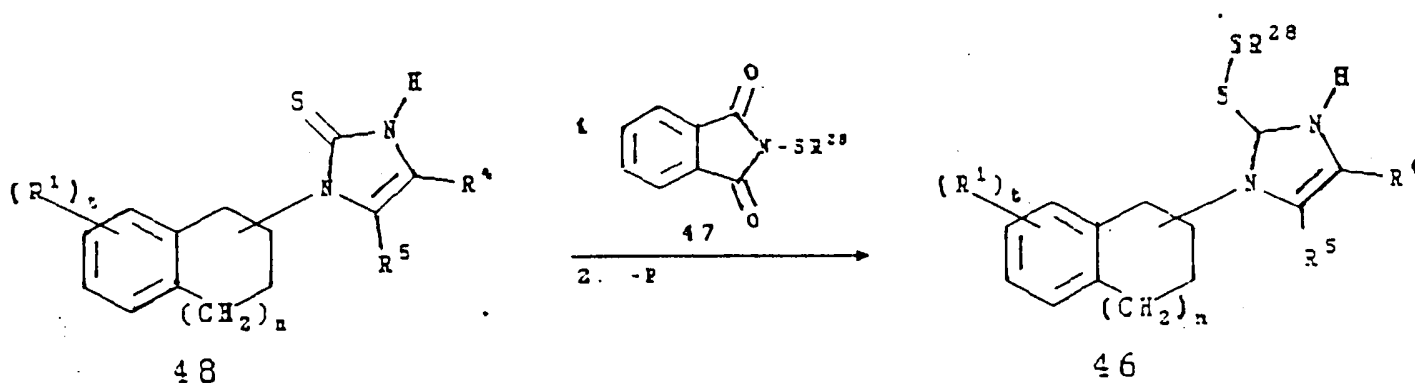
Hasonlóképpen eljárva, olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{18} jelentése (d) általános képletű csoport, és ebben R^{20} jelentése $-CH_2NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport, olyan (Ia) általános képletű vegyületekből állítunk elő, amelyekben R^4 jelentése $-CH_2NHR^{25}$ általános képletű csoport. Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{18} jelentése (d) általános képletű csoport, és ebben R^{21} jelentése $-NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport, olyan (Ia) általános képletű vegyületekből kaphatjuk, amelyekben R^5 jelentése $-NHR^{25}$ általános képletű csoport. Olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{18} jelentése (e) általános képletű csoport, és ebben R^{23} jelentése $-CH_2NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport, olyan (Ib) általános képletű vegyületekből állítjuk elő, amelyekben R^7 jelentése $-CH_2NHR^{25}$ általános képletű csoport. Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{18} jelentése (d) általános képletű csoport, és ebben R^{19} jelentése $-NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport, olyan (Ia) általános képletű vegyületekből kaphatjuk, amelyekben R^3 jelentése $-NHR^{25}$ általános képletű

csoport. Az R^{18} helyén (f) általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{15} jelentése $-NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport, olyan (Ic) általános képletű vegyületekből állítjuk elő, amelyekben R^8 jelentése $-NHR^{25}$ általános képletű csoport.

(III) általános képletű vegyületek előállítása

Olyan (III) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárás, amelyekben R^{27} jelentése (g) általános képletű csoport, a XVII. reakcióvázlaton látható:

XVII. reakcióvázlat



a képletekben n , t , R^1 és R^{28} jelentése a találmány összefoglalásában a (III) általános képletre megadott.

Olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^{27} jelentése (g) általános képletű csoport, azaz (46) általános képletű vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy olyan (Ia) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom, azaz (48) általános képletű vegyületeket (47) általános képletű vegyülettel vagy védett származékával alkalmas oldószerben, például etil-acetátban, etilén-diklorid-

ban, tetrahidrofuránban, alkalmas oldószerek bármilyen megfelelő elegyében) reagáltatunk, és azután minden jelenlevő védőcsoportot eltávolítunk. A (47) általános képletű vegyülettel a reakciót 20-110°C-on, előnyösen kb. 80°C-on 1-4 órán át végezzük.

(47) általános képletű vegyületeket úgy kaphatunk, hogy egy $X-SR^{28}$ általános képletű vegyületet, amelyben X jelente halogénatom, vagy védett származékát kálium-ftálimiddel alkalmas oldószerben (például etilén-dikloridban, szén-tetrakloridban, 1,1,2,2-tetraklór-etánban) reagáltatunk. A reakciót -30 és 20°C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. -20°C-on 1-3 órán át végezzük. A XVII. reakcióvázlaton látható reakciólépések további részletei az 52. példában találhatók.

Hasonlóképpen eljárva, R^{27} helyén (h) általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket (Ib) általános képletű vegyületekből állítunk elő. R^{27} helyén (i) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületeket olyan (Ic) általános képletű vegyületekből kaphatunk, amelyekben R^8 jelentése hidrogénatom.

1. példa

5,6-Difluor-1-hidroxi-indán

Olyan (6) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 0, t értéke 2 és R^1 jelentése fluoratom az 5- és 6-helyzetben.

80,0 g (0,43 mol) 3-(3,4-difluor-fenil)-propionsavat 3

csepp dimetil-formamidot tartalmazó 350 ml metilén-dikloridban oldunk. Az oldathoz 75 ml (0,860 mol) oxalil-kloridot adunk, és az elegyet nitrogén alatt és szobahőmérsékleten kb. 3 órán át keverjük. Az oxalil-klorid feleslegét lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot két alkalommal 200-200 ml szén-tetrakloriddal együtt desztilláljuk, így 95,0 g olajos maradékot kapunk.

200 g alumínium-kloridot 800 ml szén-diszulfidban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 0°C-ra hűtjük. A fenti maradékot 300 ml szén-diszulfidban oldjuk, és az oldatot 20 perc alatt a szuszpenzióhoz adjuk, majd az elegyet 4 órán át keverjük és visszafolyatás közben forraljuk. Ezután 2 kg tört jégre öntjük, és a vizes réteget 3 x 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szén-diszulfidos réteget és az etil-acetátos extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és egyesítjük. Az oldószereket lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot izopropil-éterből kristályosítjuk. Ily módon 54,3 g 5,6-difluor-indán-1-ont kapunk szilárd anyagként. Az anyalúgot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 10% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Így további 5,2 g 5,6-difluor-indán-1-ont különítünk el.

59,3 g (0,353 mol) 5,6-difluor-indán-1-ont 1 liter etanolban oldunk, és az oldathoz 6,68 g (0,176 mol) nátrium-bór-hidridet adunk. Az elegyet 48 órán át keverjük, majd az etanolt csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk. A maradékot dietil-éter és víz között megosztjuk, és az elegyet 1 n sósavval megsavanyítjuk. Ezután magnézi-

um-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. Az oldószereket lepároljuk, így 59,8 g 5,6-difluor-1-hidroxi-indánt kapunk olajalakjában.

Az 1. példa szerint eljárva, de a 3-(3,4-difluor-fenil)-propionsavat különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve az alábbi (6) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

3-(3,5-difluor-fenil)-propionsavból:

5,7-difluor-1-hidroxi-indán, op. 102-103°C

4-(2,4-difluor-fenil)-vajsavból:

5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalin,
olaj;

4-(3,4-difluor-fenil)-vajsavból:

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalin,
olaj:

4-(4-fluor-fenil)-vajsavból:

7-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalin, olaj;

4-(3-fluor-fenil)-vajsavból:

6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalin, olaj;
és

4-(3,5-difluor-fenil)-vajsavból:

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalin,
op. 102-103°C.

2. példa

5,6-Difluor-2-hidroxi-indán

Olyan (6) általános képletű vegyület előállítás,

amelyben n értéke 0, t értéke 2 és R^1 jelentése fluoratom az 5- és 6-helyzetben.

59,8 g (356 mmol) 1. példában előállított 5,6-difluor-1-hidroxi-indánt 600 ml benzolban oldunk, és az oldathoz 3,36 g (17,66 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot adunk. Az elegyet 120°C-on melegítjük, kb. 2 órán át desztilláljuk, majd hűlni hagyjuk. Telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadása után a benzolos réteget elválasztjuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. A benzolos réteget azután szűrjük, a szűrési maradékot dietil-éterrel mossuk.

A benzolos/dietil-éteres elegyet 0°C-ra hűtjük, és 75,5 g (0,35 mol) m-klór-peroxi-benzoésavat adunk hozzá 15 perc alatt. Az elegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Ezután a dietil-étert forgó készülékben lepároljuk, a maradékhoz 400 ml metilén-dikloridot adunk, az elegyet 2 órán át keverjük, majd 30,0 g (0,14 mol) további m-klór-peroxi-benzoésavat adunk hozzá, és még 2 órán át keverjük. Ezt követően 0°C-ra hűtjük, és 150 ml vízben 45 g kálium-jodidot adunk hozzá. Az elegyet kb. 15 percig keverjük, majd 150 ml vízben 40 g nátrium-tioszulfátot adunk hozzá. Hűtőcsővel végzett desztilláció [fp. 60-90°C (0,1 mm)] eredményeként 30 g szennyezett 1,2-epoxi-5,6-difluor-indánt kapunk olaj alakjában.

4,5 g szennyezett 1,2-epoxi-5,6-difluor-indánt 100 ml etanolban oldunk, és 450 mg 10%-os palládiumkatalizátor jelenlétében 15 órán át hidrogénezünk. Az elegyet ezután szűrjük és bepároljuk, így 2,72 g (15,9 mmol) 5,6-difluor-2-

-hidroxi-indánt kapunk, amely 57-58°C-on olvad.

A 2. példa szerint eljárva, azonban az 5,6-difluor-1-hidroxi-indánt különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve a következő (6) általános képletű vegyületeket állítjuk elő: 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalinból:

5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin, op. 93-94°C;

4,6-difluor-1-hidroxi-indánból:

4,6-difluor-2-hidroxi-indán, op. 52-56°C;

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalinból:

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin,
olaj; és

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalinból

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin.

3. példa

(R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin

Olyan (6) általános képletű vegyület előállítás, amelyben t értéke 2 és R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben.

100 g (0,58 mmol) 3,5-difluor-fenil-ecetsav és 100 ml (1,37 mol) tionil-klorid elegyét szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük. Bepárlás után a 3,5-difluor-fenil-acetil-kloridot olajos maradékként kapjuk. 154 g (1,16 mmol) alumínium-klorid 1 liter metilén-dikloriddal készült szuszpenzióját keverés közben -65°C-ra hűtjük, és a sav-kloridot 200 ml metilén-dikloridban cseppenként adagoljuk hozzá olyan ütem-

ben, hogy a hőmérséklet ne haladja meg a -60°C -t. A szuszpenzió -65°C -on etiléngázt buborékoltatunk át nagy sebességgel, 10 percig. A reakcióelegyet 2 órán át hagyjuk 0°C -ra melegedni, azután -10°C -ra hűtjük, és 500 ml vizet adunk hozzá. A szerves réteget elválasztjuk, 100 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és azután magnézium-szulfáton szárítjuk. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot vákuumban desztillálva [fp. $90-110^{\circ}\text{C}$ (1,0-0,7 mm)] tiszta desztillátumot kapunk. Az ismételt desztillációval [fp. $100-105^{\circ}\text{C}$ (0,3 mm)] 73,56 g (0,342 mol) 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ont kapunk 46°C -on olvadó fehér szilárd anyag formájában.

81,3 g (0,454 mol) (1R,2S)-N-metil-efedrin 1,2 liter vízmentes dietil-éterrel készült oldatához 416 ml (0,416 mol) 1,0 mólos dietil-éteres lítium-alumínium-hidrid-oldatot adunk 45 perc alatt. Az elegyet visszafolyatás közben 1 órán át melegítjük, és azután hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. 110,7 g (0,907 mol) 2-etil-amino-piridin 100 ml vízmentes dietil-éterrel készült oldatát adjuk hozzá 45 perc alatt. Az elegyet 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd -65°C -ra hűtjük. 23,0 g (0,107 mol) 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-on 100 ml dietil-éterrel készült oldatát cseppenként olyan sebességgel adagoljuk hozzá, hogy a reakcióhőmérséklet ne emelkedjen -60°C fölé. Az elegyet -65 és -68°C közötti hőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 100 ml metanolt adunk hozzá oly módon, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne emelkedjen -60°C fölé. Ezután az elegyet 10

percig -65°C és -68°C közötti hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk -20°C -ra melegedni, és 3,0 liter 3 n sósavat adunk hozzá olyan tempóban, hogy a reakcióhőmérséklet ne haladja meg a 35°C -ot. A dietil-éteres réteget elválasztjuk, 200 ml telített ammónium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. 20 ml dietil-éterből és 200 ml hexánból történő átrkristályosítás és vákuumban történő szárítás után 10,87 g (0,05 mol) (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalint kapunk, amely 85°C -on olvad. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36,03^{\circ}$ ($c = 1,59$, CHCl_3).

A 3. példa szerint eljárva, de a 3,5-difluor-fenil-ecetsavat különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (6) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

3-fluor-fenil-ecetsavból:

(R)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin, op.

$59-61^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +48,8^{\circ}$ ($c = 2,0$, CHCl_3);

4-fluor-fenil-ecetsavból:

(R)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin,

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +49,2^{\circ}$ ($c = 1,84$, CHCl_3);

fenil-ecetsavból:

(R)-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin, olaj, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$

$= +62,2^{\circ}$ ($c = 1,6$, CHCl_3); és

3,4-difluor-fenil-ecetsavból:

(R)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin,

op. $88-92^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39,0^{\circ}$ ($c = 2,2$, CHCl_3).

A 3. példa szerint eljárva, azonban az (1R,2S)-N-metil-

-efedrint (1S,2R)-N-metil-efedrinnel helyettesítve (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalint kapunk, amely 84-85°C-on olvad, $[\alpha]_D^{25} = -37,4^\circ$ ($c = 2,6$, CHCl_3).

A 3. példa szerint eljárva, azonban a 3,5-difluor-fenil-ecetsavat különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, és a redukciót (1R,2S)-N-metil-efedrin vagy 2-etil-amino-piridin jelenléte nélkül végezve, a következő (6) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

4-bróm-fenil-ecetsavból:

6-bróm-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin, olaj;

4-klór-fenil-ecetsavból:

6-klór-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin, olaj;

3-klór-fenil-ecetsavból:

7-klór-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin, op. 79-81°C;

3,5-diklór-fenil-ecetsavból:

5,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin, op. 84-86°C;

3,5-difluor-fenil-ecetsavból:

5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin;

3,4-difluor-fenil-ecetsavból:

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin;

3,4-diklór-fenil-ecetsavból:

6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin, op. 103-105°C; és

4-fluor-fenil-ecetsavból:

6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin.

4. példa

1,3-Difluor-6,7,8,9-tetrahidro-6-hidroxi-5H-benzocikloheptén

Olyan (6) általános képletű vegyület előállítására, amelyben t értéke 2 és R^1 jelentése fluoratom az 1- és 3-helyzetben.

4,0 g (22,0 mmol) 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-on, 22,0 mg (68,9 mmol) cink-jodid és 3,23 ml (24,2 mmol) trimetil-szilil-cianid elegyét argon alatt szobahőmérsékleten keverjük 18 órán át. A trimetil-szilil-cianidot vákuumban lepároljuk, és a 6,13 g maradékot 45 ml vízmentes dietil-éterben feloldjuk. Az oldathoz 24,2 ml (24,2 mmol) 1,0 mólos dietil-éteres lítium-alumínium-hidrid-oldatot adunk olyan sebességgel, hogy az enyhe forralás fennmaradjon. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd egymást követően 0,84 ml vizet, 0,84 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot és további 1,63 ml vizet adunk hozzá. A vizes réteget 10 percig keverjük, szűrjük és dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A 4,21 g maradékot gyors kromatográfiás eljárással, 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva tisztítjuk, így 3,67 g (17,2 mmol) 1-(amino-metil)-5,7-difluor-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk.

3,58 g (16,8 mmol) 1-(amino-metil)-5,7-difluor-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 2,32 g (33,6 mmol) nátrium-nitrit elegyét 8 ml ecetsavban és 20 ml vízben -5°C -on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és a ke-

verést még 18 órán át folytatjuk. Az oldószereket lepárlással eltávolítjuk, és a 3,14 g maradékot gyors kromatográfiás eljárással, 50% hexánt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva tisztítjuk. Ily módon 1,8 g maradékot kapunk. A tisztított maradék és 9,2 ml (9,2 mmol) tetrahydrofurános lítium-alumínium-hidrid-oldat elegyét 0°C-on 18 órán át keverjük, majd egymást követően 0,64 ml vizet, 0,64 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot és további 1,3 ml vizet adunk hozzá. A tetrahydrofurános réteget magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Az 1,8 g maradékot gyors kromatográfiás eljárással, metilén-dikloriddal eluálva tisztítjuk, így 1,4 g (7,06 mmol) 1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahydro-6-hidroxi-5H-benzocikloheptént kapunk.

5. példa

1,3-Difluor-6,7,8,9-tetrahydro-7-hidroxi-5H-benzocikloheptén

Olyan (6) általános képletű vegyület előállítása, amelyben t értéke 2, és R^1 fluoratom az 1- és 3-helyzetben.

24,7 g (91,6 mmol) 1,2-dibrom-3,5-difluor-benzol, 2,57 g (3,66 mmol) bisz(trifenil-foszfin)-paládium(II)-klorid és 51,0 ml (366 mmol) trietil-amin 300 ml dimetil-formamiddal készült elegyét argon alatt, kb. 85°C-on 15 percig keverjük. Ezután 366 μ l (7,54 mmol) hidrazin-hidrátot adunk hozzá, és a keverést további 10 percig folytatjuk. 39,7 ml (366 mmol) etil-akrilát hozzáadása után az elegyet argon alatt, kb. 85°C-on kb. 144 órán át keverjük. Az oldószereket csökkentett nyomáson végzett lepárlással eltávolítjuk, és a maradé-

1,0 liter etil-acetátban oldjuk. Az etil-acetátos oldatot három alkalommal vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer lepárlása után 36 g nyers etil-3-{3,5-difluor-2-[2-(etoxi-karbonil)-vinil]-fenil}-akrilátot kapunk.

5,7 g (18,4 mmol) etil-3-{3,5-difluor-2-[2-(etoxi-karbonil)-vinil]-fenil}-akrilátot 250 ml etil-acetátban 0,57 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 413,7 kPa nyomáson 4 órán át hidrogénezünk, és azután az elegyet celiten át szűrjük. Az oldószer lepárlása után 5,73 g (22,4 mmol) etil-3-{3,5-difluor-2-[2-(etoxi-karbonil)-etil]-fenil}-propionátot kapunk színtelen olaj alakjában.

167 ml (0,167 mol) dimetil-formamidos kálium-terc-butoxid-oldatot 400 ml toluolhoz adunk, és a dimetil-formamidot desztillációval eltávolítjuk. 5,65 g (18,0 mmol) etil-3-{3,5-difluor-2-[2-(etoxi-karbonil)-etil]-fenil}-propionátot adunk a toluolos maradékhoz, és az elegyet argon alatt 100 °C-on 8 órán át keverjük. Ezután 0 °C-ra hűtjük, 11,5 ml ecetsavval megsavanyítjuk, három alkalommal vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer lepárlása után 4,3 g mennyiségben etil-1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-7-oxo-5H-benzocikloheptén-6-karboxilát és etil-1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-7-oxo-5H-benzocikloheptén-8-karboxilát elegyét kapjuk.

A karboxilát-izomerekből 4,2 g-ot 20 ml ecetsavban és 10 ml 9 n sósavban oldunk, és az oldatot 10 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre

hűtjük, és 1 x 200 ml, majd 1 x 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, és 120 ml 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal elegyítjük. A szerves réteget magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert lepárlással eltávolítjuk. A maradékot gyors kromatográfiás eljárással, 50% metilén-dikloridot tartalmazó hexánnal eluálva tisztítjuk, így 1,5 g (7,6 mmol) 1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-ont kapunk.

1,5 g (7,6 mmol) 1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocikloheptén-7-ont 30 ml száraz tetrahidrofuránban oldunk, az oldatot argon alatt 0°C-ra hűtjük, és 7,5 ml (7,5 mmol) 1 mólos tetrahidrofurános lítium-alumínium-hidrid-oldatot adunk hozzá 2 perc alatt. Az elegyet 0°C-on 1 órán át keverjük, majd egymást követően 0,28 ml vizet, 0,28 ml 15%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot és 0,9 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet 5 percig keverjük, szűrjük, etil-acetáttal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószerek lepárlása után 1,55 g (7,8 mmol) 1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-7-hidroxi-5H-benzocikloheptént kapunk olaj alakjában.

6. példa

(S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-
-hidroklorid

Olyan (3) általános képletű vegyület előállítás, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben.

(a) 7,7 kg (5,3 liter, 37,5 mol) trifluor-ecetsavanhid-

ridet forrásig melegítünk, és 2,0 kg (15,0 mol) L-aszparaginsav 9 liter trifluor-ecetsavval készült oldatát (amelyet 65°C-ra történő fokozatos melegítéssel és 3 órás keveréssel állítunk elő) adjuk a forrásban levő trifluor-ecetsavanhidridhez 30 perc alatt. Az elegyet ezután desztilláljuk, és 9 liter trifluor-ecetsavat távolítunk el. A maradékot 8 liter hideg hexánhoz adjuk nitrogén alatt. A hexános elegyet 3 órán át jégfürdőben keverjük, ekkor kristályos anyag képződik. Az anyagot szűréssel elkülönítjük, és a kiszűrt maradékot kb. 25 liter hexánnal mossuk. Ezután nitrogén alatt 50°C-on, vákuumszáritószekrényben tömegállandóságig szárítjuk, így 2,9 kg (13,7 mol) N-(trifluor-acetil)-L-aszparaginsavanhidridet kapunk, amely 140-141°C-on olvad. $[\alpha]_D = -27,4^\circ$ ($c = 3,28$, tetrahydrofuran).

(b) 4,2 kg (20,0 mol) N-(trifluor-acetil)-L-aszparaginsavanhidrid és 7,4 kg (55,5 mol) alumínium-klorid 25 liter metilén-dikloriddal készült elegyéhez 2,3 kg (20,0 mol) 1,3-difluor-benzol 5 liter metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk. A reakcióelegy hőmérsékletét fokozatosan, 1,5 órán át emeljük, és a forrás hőmérsékletén tartjuk még 3 órán át. Az elegyet ezután lehűtjük, és 10 liter vizet és 20 l 6 n sósavat adunk hozzá élénk keverés közben. A metilén-dikloridos réteget elválasztjuk, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, végül az illékony komponenseket környezeti nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk.

A maradékot 40 liter toluolban oldjuk, és az elegyet vákuumban desztillálva 8 liter illékony komponenst távolí-

tunk el. Az oldatot 50°C-ra melegítjük, és 8 liter hexánt adunk hozzá. Az elegyet 30°C-ra hűtjük, 90 liter hexánt adunk hozzá, majd 25°C-on 3 órán át keverjük, amikor is kristályos anyag képződik. Az anyagot szűréssel elkülönítjük, és a kiszűrt maradékot 3 x 10 liter hexánnal mossuk. Ezután szobahőmérsékleten vákuumszárítószekrényben, nitrogén alatt tömegállandóságig szárítjuk, így 5,2 kg (16,0 mol) (S)-2-[(trifluor-acetil)-amino]-4-(2,4-difluor-fenil)-4-oxo-butánsavat kapunk, amely 82,4-84°C-on olvad. $[\alpha]_D = +15,2^\circ$ ($c = 0,956$, CH₃OH).

(c) 4,8 kg (14,7 mol) (S)-2-[(trifluor-acetil)-amino]-4-(2,4-difluor-fenil)-4-oxo-butánsavat és 0,4 kg aktívált szenet (Darco^R) 5 liter ecetsavban 1 órán át szobahőmérsékleten keverünk. Az elegyet 0,5 kg (50% nedvességtartalmú) Pearlman-féle katalizátorra szűrjük, és 15 liter jégecettel utánamossuk. 1,2 liter (21,8 mol) kénsavat 1 liter jégecetben az elegybe szűrünk, és 2,8 liter jégecettel utánamosunk. A reakcióedényt vákuum/nyomás alkalmazásával három alkalommal nitrogénnel, majd 6 alkalommal hidrogénnel átöblítjük 68,95 kPa nyomásig. Az elegyet hidrogénatmoszférában, környezeti nyomáson, szobahőmérsékleten élénken keverjük 24 órán át. A reakcióedényt ezután nitrogénnel átöblítjük, és az elegyet 4,6 kg nátrium-acetát-trihidrátra szűrjük. A szűrőt 10 liter jégecettel utánamossuk. Az elegyből a jégecetet vákuumdesztillációval eltávolítjuk.

A maradékot 20 liter metilén-diklorid és 40 liter víz között megosztjuk. A vizes réteget 10 liter metilén-diklo-

riddal extraháljuk, és az egyesített metilén-dikloridos extraktumot 10 liter vízzel mossuk. Ezután 10 kg nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 5 liter metilén-dikloridban oldjuk. Az oldatot nitrogén alatt 15 liter hexánhoz adjuk olyan sebességgel, hogy a hexános elegy hőmérséklete 0 és 5°C között maradjon. Az elegyet 1 órán át állni hagyjuk, miközben kristályos anyag képződik. Az anyagot szűréssel elválasztjuk, és a kiszűrt maradékot 10 liter hexánnal mossuk. Ezután vákuumban, 25°C-on nitrogén alatt állandó tömeg eléréséig szárítjuk, így 3,3 kg (10,4 mol) (S)-2-[(trifluor-acetil)-amino]-4-(2,4-difluor-fenil)-butánsavat kapunk, amely 62-83,5°C-on olvad. Egy analitikailag tiszta minta olvadáspontja 86-89°C. $[\alpha]_D = +6,8^\circ$ ($c = 0,995$, CH_3OH).

(d) 2,2 kg (10,6 mol) foszfor-pentaklorid 12 liter metilén-dikloriddal készült szuszpenzióját 5°C-ra hűtjük, és 3,1 kg (9,9 mol) (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-2-[(trifluor-acetil)-amino]-butánsav 12 l metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk hozzá 20 perc alatt. Egy metanollal megbontott reakcióelegy-részlet vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata bizonyítja, hogy a butánsav a megfelelő savkloriddá alakult.

Az elegyet 30 percig keverjük, majd 4,3 kg alumíniumklorid 38,8 liter metilén-dikloriddal készült szuszpenziójához adjuk olyan sebességgel, hogy a szuszpenzió hőmérséklete 1 és 5°C között maradjon. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 28 kg jéghez és 5,3 kg tömény sósavhoz adjuk. Az elegyet 1 órán át keverjük, és azután a hőmérsékletet

20°C-ra hagyjuk emelkedni.

A vizes réteget elválasztjuk és 2 x 15 liter metilén-dikloriddal extraháljuk. A metilén-dikloridos réteget vízzel mossuk és egyesítjük a metilén-dikloridos extraktumokkal. Az egyesített metilén-dikloridos oldatokat ezután vízzel mossuk. A vizes fázis pH-ját vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal 6-ra állítjuk. A metilén-dikloridos réteget vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A metilén-dikloridot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. Az elegyet környezeti nyomáson bepároljuk, és a maradékot 15 liter metanolban oldjuk. A metanolos oldatot a metilén-diklorid nyomainak eltávolítására desztilláljuk, majd 9,9 liter vizet adunk hozzá. Az elegyet 56°C-ra melegítjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, és azután kb. 12 órán át keverjük. Kristályos anyag képződik, amelyet szűrővel elkülönítünk. A szűrési maradékot 15 liter vízzel mossuk. Az elkülönített anyagot tömegállandóságig vákuumban, környezeti hőmérsékleten, nitrogén alatt szárítjuk.

Az anyagot 5 liter toluolban 90°C-on oldjuk, és 80°C-on 10 liter heptánt adunk hozzá. Az elegy hőmérsékletét fokozatosan, 1,5 óra alatt csökkentjük. Ezután 5°C-on kb. 12 órán át keverjük, amikor is kristályos anyag képződik. Az anyagot szűrővel elkülönítjük, és a szűrési maradékot 15 liter heptánnal mossuk. Vákuumban, szobahőmérsékleten, nitrogén alatt tömegállandóságig szárítjuk, így 2,0 kg (6,8 mol) (S)-5,7-difluor-2-[(trifluor-acetil)-amino]-3,4-dihidro-(2H)-naftalin-1-ont kapunk, amely 142,4-144,6°C-on olvad. $[\alpha]_D =$

-59,4° (c = 0,994, CH₃OH).

(e) 1,1 kg (3,8 mol) (S)-5,7-difluor-2-[(trifluor-acetil)-amino]-3,4-dihidro-(2H)-naftalin-1-ont és 0,55 kg (50% nedvességtartalmú) Pearlman-féle katalizátort 11 liter trifluor-ecetsavban tartalmazó reakcióedényt vákuum/nyomás alkalmazásával nyolc alkalommal nitrogénnel, és azután nyolc alkalommal hidrogénnel átöblítünk 75,8 kPa nyomásig. Az elegyet 862 kPa hidrogénnyomás alatt szobahőmérsékleten 24 órán át élénken keverjük. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat bizonyítja, hogy a naftalin-1-on (S)-1-hidroxi-5,7-difluor-2-[(trifluor-acetil)-amino]-3,4-dihidro-(2H)-naftalinná alakult.

(f) Ezután 1 liter trifluor-ecetsavban 1,1 liter (19,4 mol) kénsavat adunk a fenti elegyhez, és a keverést 862 kPa hidrogénnyomáson, szobahőmérsékleten még további 24 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióedényt nitrogénnel átöblítjük, és az elegyet celiten át szűrjük, majd 11 liter trifluor-ecetsavval mossuk. A szűrletet 2,8 kg nátrium-acetát-trihidráttal és 80 liter vízzel egyesítjük. Ezután 10°C-ra hűtjük, miközben kristályos anyag képződik. Az anyagot szűréssel elkülönítjük, és a szűrési maradékot 10 liter jegesvízzel mossuk. Szárítás után 0,8 kg (2,9 mol) (S)-5,7-difluor-2-[(trifluor-acetil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalint kapunk, amely 159,9-160,9°C-on olvad. $[\alpha]_D = -56,0^\circ$ (c = 1,01, CH₃OH).

(g) 20,8 g (74,5 mmol) (S)-5,7-difluor-2-[(trifluor-acetil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin 187 ml metanol-

lal és 21 ml vízzel készült oldatához 7,8 g (0,2 mol) lítium-hidroxid-monohidrátot adunk. Az elegyet 30 percig visszafolytatás közben forraljuk, majd 200 ml metanollal hígítjuk. A hígított elegyhez ezután 60 ml vizet, 24,8 ml tömény sósavat és 4,2 g aktív szenet (Darco^R-t) adunk. Az elegyet 30 percig keverjük, majd celiten át szűrjük. A szűrletet addig desztilláljuk, amíg a fejhőmérséklet eléri a 75°C-ot. A visszamaradó elegyet hűlni, és kb. 60 órán át állni hagyjuk. Ezután jégfürdőben hűtjük, ekkor kristályos anyag képződik. Az anyagot szűréssel elkülönítjük, és a szűrési maradékot vízzel mossuk. Vákuumban szobahőmérsékleten, nitrogén áram alatt tömegállandóságig szárítjuk, így 14,8 g (67,6 mol) (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidrokloridot kapunk, op. >280°C. $[\alpha]_D = -66,2^\circ$ (c = 0,162, CH₃OH).

7. példa

(R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát

Olyan (5) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és L jelentése mezil-oxi-csoport.

59,0 g (0,32 mol), a 3. példában előállított (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalin és 74,2 ml (0,53 mol) trietil-amin 1,78 liter dietil-éterrel készült elegyét metanol/jég fürdőben hűtjük. 37,2 ml (0,48 mol) metánszulfonil-kloridot adunk hozzá argon atmoszférában 5-10

perc alatt, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután víz és dietil-éter között megosztjuk, az éteres réteget elválasztjuk, és a vizes réteget dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres rétegeket egy-egy alkalommal 1 n sósavval, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után 87,12 g (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátot kapunk szürkésfehér szilárd anyagként, amely 79-80°C-on olvad. $[\alpha]_D = +16,77^\circ$ (c = 2,0, CHCl₃).

A 7. példa szerint eljárva, azonban az (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalint különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (5) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát;

(R)-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát;

(R)-5-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

(S)-5-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát;

(R)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

(S)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát;

(R)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

(S)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát;

6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát;

(-)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

(-)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metán-
szulfonát;

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszul-
fonát;

(S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

(R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metán-
szulfonát;

5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszul-
fonát;

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszul-
fonát;

(R)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-naftalinból:

(S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metán-
szulfonát;

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-7-metoxi-naftalin-
ból:

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-naftalin-2-il-
metánszulfonát;

2-hidroxi-indánból:

indán-2-il-metánszulfonát;

4,6-difluor-2-hidroxi-indánból:

4,6-difluor-indán-2-il-metánszulfonát;

5,6-difluor-2-hidroxi-indánból:

5,6-difluor-indán-2-il-metánszulfonát;

5,6-difluor-1-hidroxi-indánból:

5,6-difluor-indán-1-il-metánszulfonát; és

5,7-difluor-1-hidroxi-indánból:

5,7-difluor-indán-1-il-metánszulfonát.

8. példa

(S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il-amin-
-hidroklorid

Olyan (3) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben.

54,0 g, a 7. példában előállított (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát, 15,8 g (0,322 mol) lítium-azid és 400 ml dimetil-formamid elegyét argonatmoszférában 50°C-on 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet 200 ml vízzel megbontjuk, és 1 liter pentánnal extraháljuk. Az extraktumot 50 ml vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Csökkentett nyomáson és 35°C-on végzett bepárlás után 59,8 g nyers (S)-2-azido-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk sárga olajos maradék formájában.

Az azid maradékot 1,2 liter etil-acetátban oldjuk, és 6 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 6 órán át hidrogénezzük. A hidrogént minden órában újra tölt-

jük a képződött nitrogéngáz eltávolítására. Ezután az elegyet celiten át szűrjük, és 250 ml 1 n éteres hidrogén-klorid-oldattal keverjük, miközben kristályos anyag képződik. Az anyagot 4 óra eltelte után kiszűrjük, és a szűrési maradékot etil-acetáttal mossuk. A még jelenlevő oldószereket vákuumban eltávolítjuk, így 48,2 g (0,22 mol) (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidrokloridot kapunk fehér szilárd anyag alakjában, op. $>280^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60,15^{\circ}$ ($c = 2,7$, CH_3OH).

A 8. példa szerint eljárva, azonban az (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátot különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (3) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid,

op. $239-242^{\circ}\text{C}$;

(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid, op.

$241-244^{\circ}\text{C}$;

(R)-5-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

(S)-5-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidro-

klorid, op. $>280^{\circ}\text{C}$;

(R)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

(S)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidro-

klorid, op. $264-265^{\circ}\text{C}$;

(R)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

(S)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid, op. $>280^{\circ}\text{C}$;

6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid, op. $>280^{\circ}\text{C}$;

(-)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

(-)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid;

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid;

(S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

(R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid, op. $>280^{\circ}\text{C}$;

5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid;

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid;

(R)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonátból:

(S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid;

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-naftalin-2-il-metánszulfonátból:

6,8-difluor-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid;

2-indán-2-il-metánszulfonátból:

indán-2-il-amin-hidroklorid;

4,6-difluor-indán-2-il-metánszulfonátból:

4,6-difluor-indán-2-il-amin;

5,6-difluor-indán-2-il-metánszulfonátból:

5,6-difluor-indán-2-il-amin-hidroklorid, op. >280°C;

5,6-difluor-indán-1-il-metánszulfonátból:

5,6-difluor-indán-1-il-amin-hidroklorid; és

5,7-difluor-indán-1-il-metánszulfonátból:

5,7-difluor-indán-1-il-amin-hidroklorid.

9. példa

5,7-Difluor-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R³, R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt hidrogénatom, és R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben.

2,05 g (11,2 mmol), a 8. példában előállított (S)-5,7-

-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin és 1,73 g (13,1 mmol) dimetoxi-acetaldehid elegyét 50 ml etanolban 500 mg 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 18 órán át hidrogénezzük. Ezután az elegyet szűrjük, majd bepároljuk. A maradékhoz 1,57 g (16,2 mmol) kálium-tiocianátot adunk 30 ml 1 n sósavban és 20 ml etanolban, és az elegyet 70-80°C-on 18 órán át melegítjük. Ezután jégfürdőben lehűtjük, és a képződött kristályos anyagot szűréssel elkülönítjük. Etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 1,27 g (4,76 mmol) 1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk.

A 9. példa szerint eljárva, azonban az (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amint különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminből:

1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 215-217°C;

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminből:

1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 242-243°C;

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminből:

1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 260-261°C;

5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminből:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 233-235°C;

6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidro-
imidazol-2-tion, op. 226-227°C;

7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidro-
imidazol-2-tion, op. 271-273°C;

8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidro-
imidazol-2-tion, op. 249-251°C;

6,8-difluor-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-
ból:

1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-naftalin-2-il)-
-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 228-230°C;

5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il-aminból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-naftalin-1-il)-1,3-dihidro-
imidazol-2-tion, op. 176-177°C;

6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il-aminból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-naftalin-1-il)-1,3-dihidro-
-imidazol-2-tion, op. 190-192°C;

7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il-aminból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-naftalin-1-il)-1,3-dihidro-
imidazol-2-tion, op. 142-143°C;

4,6-difluor-indán-2-il-aminból:

1-(4,6-difluor-indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion,
op. 185-186°C;

5,6-difluor-indán-2-il-aminból:

1-(5,6-difluor-indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion,

op. 255-257°C;

5-metoxi-indán-1-il-aminból:

1-(5-metoxi-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion,

op. 195-196°C;

(-)-4,6-difluor-indán-1-il-aminból:

(+)-1-(4,6-difluor-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion,

op. 191-193°C;

(+)-4,6-difluor-indán-1-il-aminból:

(-)-1-(4,6-difluor-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion,

op. 181-191°C;

5,6-difluor-indán-1-il-aminból:

1-(5,6-difluor-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op.

183-187°C; és

5,7-difluor-indán-1-il-aminból:

1-(5,7-difluor-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op.

212-215°C.

10. példa

(-)-6,7-Difluor-2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

Olyan (9) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R¹ jelentése fluoratom a 6- és 7-helyzetben.

0,56 g (3,06 mmol), a 8. példában előállított (-)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin és 0,82 g (4,59 mmol) 1,1'-tiokarbonil-diimidazol elegyét 15 ml etil-acetátban addig keverjük, amíg a reakció lejártszódik. Az oldószert lepárlással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlop-

kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 5% acetont tartalmazó metilén-dikloridot használunk. Ily módon 0,55 g (2,42 mmol) (-)-6,7-difluor-2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalint különítünk el. $[\alpha]_D^{25} = 15,5^\circ$ ($c = 1,0$, CH_3OH).

A 10. példa szerint eljárva, azonban a (-)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amint különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (9) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminből:

2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalin, olaj: és

(+)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminből:

(+)-6,7-difluor-2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalin,
op. 206-207°C.

11. példa

(-)-6,7-Difluor-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^3 , R^4 , R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, és R^1 jelentése fluoratom a 6- és 7-helyzetben.

0,49 g (2,2 mmol), a 10. példában előállított (-)-6,7-difluor-2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 0,23 g (2,2 mmol) 2,2-dimetoxi-etil-amin elegyét dimetil-formamidban, argon alatt 85°C-on melegítjük 2 órán át. Az oldószert csökkentett nyomáson lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot 2-3 ml etanolban és 20 ml 4 n sósavban oldjuk. Az ol-

datot 85°C-on melegítjük kb. 48 órán át, majd lehűtjük, ekkor kristályos anyag képződik. Az anyagot szűrőssel elkülönítjük, majd szárítjuk. Ezután szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 3% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk, így 0,225 g (0,84 mmol) (-)-6,7-difluor-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különítünk el, amely 200-205°C-on olvad. $[\alpha]_D^{25} = -77,9^\circ$ (c = 0,6, CHCl₃:CH₃OH = 2:1).

A 11. példa szerint eljárva, azonban a (-)-6,7-difluor-2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalin helyett (+)-6,7-difluor-2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalint használva 0,225 g (0,84 mmol) (+)-6,7-difluor-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 206-207°C-on olvad. $[\alpha]_D^{25} = 86,98^\circ$ (c = 1,06, CHCl₃:CH₃OH = 2:1).

12. példa

1-(4,6-Difluor-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 0, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom a 4- és 6-helyzetben, és R³, R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt hidrogénatom.

11,3 g (67,26 mmol) 4,6-difluor-indán-1-on, 7,07 g (67,26 mmol) 2,2-dimetoxi-etil-amin és 4,23 g nátrium-ciano-bór-hidrid elegyét 75 ml metanolban nitrogén alatt keverjük, és visszafolyatás közben enyhén forraljuk kb. 18 órán át. Ezután további 2,12 g nátrium-ciano-bór-hidridet adunk

az elegyhez, és 65°C-on 20 órán át melegítjük. Ezt követően az oldószereket lepárlással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 2,5% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk. Így (4,6-difluor-indán-1-il)-(2,2-dimetoxi-etil)-amint kapunk.

11,68 g (45,9 mmol) (4,6-difluor-indán-1-il)-(2,2-dimetoxi-etil)-amint és 4,46 g (45,9 mmol) kálium-tiocianátot 21,6 ml 12 n sósavban, 86 ml etanolban és 86 ml vízben 15 órán át 80-85°C-on melegítünk. Ezután az elegyet jégfürdőben lehűtjük, és vízzel hígítjuk, amikor is kristályos anyag képződik. Ezt az anyagot szűréssel elkülönítjük, és a szűrési maradékot 2 x 25 ml hideg etanollal és 50 ml dietil-éterrel mossuk. Szárítás után 5,65 g (22,2 mmol) 1-(4,6-difluor-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 205-207°C-on olvad.

A 12. példa szerint eljárva, azonban a 4,6-difluor-indán-1-ont különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-onból:

1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 188-189°C;

6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-onból:

1-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 190-192°C;

5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-onból:

1-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 176-177°C;

7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-onból:

1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 142-143°C;

indán-2-onból:

1-(indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 210-211°C;

és

indán-1-onból:

1-(indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 136-137°C.

13. példa

1-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalin-2-il)-imidazol

Olyan (11) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1 és t értéke 0.

15,74 g (69,6 mmol), a 7. példában előállított 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát és 23,68 g (349 mmol) imidazol elegyét 100 ml dimetil-formamidban 24 órán át argon alatt, 80-90°C-on melegítjük. Az oldószert ezután vákuumban forgó készülékben lepárlással eltávolítjuk. A maradékot 500 ml etil-acetátban oldjuk, és az oldatot 5 x 250 ml vízzel mossuk. Az egyesített vizes réteget 500 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumot azután 5 x 250 ml vízzel mossuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és forgó készülékben bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 5% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk. Ily módon 5,18 g (26,1 mmol) 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolt

különítünk el, amely 93-95°C-on olvad.

A 13. példa szerint eljárva, azonban az imidazol helyett 4-metil-imidazolt, és az 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-metánszulfonát helyett 2-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ont használva, majd a terméket redukálva 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-metil-imidazolt kapunk.

14. példa

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamid

Olyan (11) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R⁴ jelentése hidrogénatom.

1,38 g (4,27 mmol), a 29. példában előállított (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamid és 11 g aktivált Raney^R-nikkel elegyét 50 ml etanolban 80°C-on élénken keverjük 1 órán át. Az elegyet ezután celiten át szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. 0,98 g fehér szilárd anyag marad vissza, amelyet etil-acetát és metanol elegyéből átkristályosítunk, így (S)-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidot kapunk, amely 194-195°C-on olvad.

A 14. példa szerint eljárva, azonban az (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidot különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (11) általános képletű

vegyületeket állítjuk elő:

(S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidrokloridból:

(S)-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-amin, op. 273-274°C;

és

1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol.

15. példa

3-Amino-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R³ jelentése aminocsoport, és R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt hidrogénatom.

198 mg (1 mmol), a 13. példában előállított 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazol és 215 mg (1 mmol) O-metilén-szulfonil-hidroxil-amin elegyét acetonitrilben, argonatmoszférában 18 órán át keverjük. A reakcióelegyet dietil-éterrel hígítjuk, ekkor olaj válik ki. Az oldószereket dekantáljuk, és a maradékot 2 x 10 ml dietil-éterrel mossuk. Az oldószer maradékát vákuumban lepároljuk. A maradék és 32 mg (1,0 mmol) kén elegyét 1 ml piridinben és 0,5 ml trietil-aminban kb. 90°C-on melegítjük argonban, 4 órán át. Az oldószert ezután lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot

toluollal ismét desztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-dikloridot használunk. Ily módon 5,18 g (26,1 mmol) 3-amino-1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 187-189°C-on olvad.

A 15. példa szerint eljárva, azonban az O-mezitilén-szulfonát-hidroxil-amin és/vagy az 1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-imidazol helyett különböző kiindulási anyagokat használva, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

(terc-butil)-bróm-acetátból:

(terc-butil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-

-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-acetát, op. 167-169°C;

metil-4-bróm-butirátból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

metil-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-

-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-butirát;

metil-5-(bróm-metil)-pikolinátból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

metil-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-

-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-pikolinát, olaj;

metil-4-(bróm-metil)-benzoátból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

metil-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-

-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil)-benzoát, op. 133-135°C;

metil-3-(bróm-metil)-benzoátból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

metil-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoát, op. 130-132°C;
3,4-dimetoxi-benzil-kloridból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

3-(3,4-dimetoxi-benzil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 129-131°C;
metil-4-(bróm-metil)-benzoátból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-metil-imidazolból:

metil-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoát, op. 140-141°C;

6-(dimetil-amino)-3-bróm-piridazinból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

3-[6-(dimetil-amino)-piridazin-3-il]-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 198-199°C;

(2-bróm-etil)-benzolból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

3-(2-fenil-etil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 140-142°C;

metil-4-(2-bróm-etil)-benzoátból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

metil-4-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-etil}-benzoát, op. 159-161°C;

4-(2-bróm-etil)-benzoesavból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

4-{3-[2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-etil}-benzoesav, op. 227-230°C;
3,4-dimetoxi-1-(2-bróm-etil)-benzolból és 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

3-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 97-101°C;
4-(2-bróm-etil)-benzoesavból és (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

(S)-4-{2-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-etil}-benzoesav, op. 222-224°C;

és ezt a vegyületet metanolban kálium-hidroxiddal kezelve, majd szárazra párolva, és metanol és izopropanol elegyből átkristályosítva

(S)-4-{2-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-etil}-benzoesav-káliumsó, op. >280°C;

4-(2-bróm-etil)-1-ciano-benzolból és (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

(S)-3-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-tion, op. 130-133°C;

4-(2-bróm-etil)-benzolból és (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazolból:

(S)-3-(2-fenil-etil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 131-133°C;

4-(2-bróm-etil)-1-ciano-benzolból és 1-(1,2,3,4-tetrahidro-

naftalin-2-il)-imidazolból:

3-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 169-170°C;
4-(2-bróm-etil)-benzoesavból és (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidból:

(S)-4-{2-[4-(formil-amino-metil)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-etil}-benzoesav; és
etil-3-bróm-propionátból és (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidból:

etil-(S)-3-[4-(formil-amino-metil)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionát.

16. példa

1-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítás, amelyben n értéke 1, t értéke 0, és R³, R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt hidrogénatom.

1,6 g (8,1 mmol), a 13. példában előállított 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazol 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát -78°C-ra hűtjük, és 6 ml (9,7 mmol) n-butillítiumot adunk hozzá 15 perc alatt. Az elegyet -78°C-on keverjük 1 órán át, 0,34 g (10,5 mmol) kenet adunk

hozzá, és -78°C -on további két órán át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután 100 ml vízbe öntjük, amikor kristályos anyag válik ki. Ezt az anyagot szűrővel elkülönítjük, dietil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. A szűrletet 2 x 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk [eluálószer 1,5% metanol (amely 2% tömény ammónium-hidroxidot tartalmaz)]. A kristályos anyag egyesítése után 0,81 g (3,5 mmol) 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely $233-234^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

17. példa

5-Amino-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom és R^5 jelentése aminocsoport.

1,92 g (10,1 mmol), a 10. példában előállított 2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 0,94 g (10,1 mmol) amino-acetonitril-hidroklorid elegyét 1,41 ml trietil-aminban 1 órán át 60°C -on melegítjük. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként metilén-dikloridot, majd 3% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot alkalmazunk. A tisztított maradékot etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. Az 1,06 g

maradékot és 44 ml 0,1 n kálium-hidroxid-oldatot nitrogén alatt 15 percig keverjük. A maradékot szűrőssel elkülönítjük, vízzel mossuk, levegőn szárítjuk, majd metilén-dikloriddal keverjük. Szűrés és szárítás után 5-amino-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 169-171°C-on olvad.

18. példa

(S)-5-(Hidroxi-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R^5 jelentése hidroxi-metil-csoport.

15,9 g (162,6 mmol) kálium-tiocianátot nitrogén alatt 175°C-ra történő hevítéssel szárítunk, majd vákuumban 35°C-ra hűtünk néhány alkalommal végzett nitrogénes átöblítéssel. 15,9 g (176,7 mmol) dihidroxi-aceton és 30,0 g (137,0 mmol), a 6. példában előállított (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid elegyét 540 ml etil-acetátban a száraz kálium-tiocianáthoz adjuk. A reakcióedényt nitrogénnel átöblítjük, és 40,83 g jégecetet mérünk bele. A reakcióelegyet 35°C-on 2 órán át keverjük, majd 100 ml 0,1 mólos kénsavat adunk hozzá. A keverést még 15 percig folytatjuk, majd az elegyet jégfürdőben lehűtjük, és a pH-ját 2,5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítjuk. A szerves réteget 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal

mossuk, 480 ml-re bepároljuk, azután 6°C-ra hűtjük, majd 12 órán át állni hagyjuk. A kivált kristályos anyagot szűrőssel elkülönítjük, a kiszűrt maradékot hideg etil-acetáttal mossuk, és az elkülönített anyagot szárítjuk.

Ezt követően 650 ml etil-acetátban és 25 ml vízben oldjuk. Az elegyet 500 ml párlat eltávolításáig desztilláljuk. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 45 percig keverjük. Kristályos anyag válik ki, amelyet szűrőssel elkülönítünk, és a szűrési maradékot hideg etil-acetáttal mossuk. Vákuumban, nitrogén alatt történő szárítás után 30,4 g (107,4 mol) (S)-5-(hidroxi-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 206-207°C-on olvad. $[\alpha]_D = -40^\circ$ (c = 0,682, CH₃OH).

A 18. példához hasonlóan eljárva, azonban az (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid helyett (S)-6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidrokloridot használva (S)-5-(hidroxi-metil)-1-(6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 247-248°C-on olvad.

19. példa

(S)-5-Ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, R³ és R⁴ jelentése egyaránt hidrogénatom

és R^5 jelentése cianocsoport.

50,3 g (0,23 mol), a 8. példa szerint előállított (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid és 10,0 g (0,25 mol) nátrium-hidroxid elegyét 450 ml vízben 50°C-on melegítjük, majd 30,8 g (0,23 mol) formaldehid-nátrium-hidrogén-szulfid komplexet, 30 perces keverés után pedig 15,0 g (0,23 mol) kálium-cianidot adunk hozzá. Az elegyet 80°C-ra melegítjük, 1 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és etil-acetáttal extraháljuk. Bepárlás után 51,3 g olajos maradékot kapunk. Ezt a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluáláshoz 5% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk. Ily módon 39,4 g (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amino)-acetonitrilt és 7,12 g (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amint különítünk el. A fentiekhez hasonlóan eljárva, a visszanyert kiindulási anyagot felhasználva, és a termékeket egyesítve 44,8 g (0,20 mol) (S)-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amino)-acetonitrilt kapunk, amely 73-76°C-on olvad. $[\alpha]_D^{25} = -58,04^\circ$ ($c = 1,6$, CHCl_3).

240 ml 8,7 mólos (2,10 mol) butil-formiátos (S)-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amino)-acetonitril-oldatot visszafolyatás közben forralva, és nitrogén alatt 19 órán át keverünk. Az oldószereket ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékhoz toluolt adunk, majd a toluolt lepároljuk. Szárítás után 53,2 g (S)-N-(ciano-metil)-N-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-formamidot

kapunk olajos anyag formájában. Az 53,2 g formamid és 48,7 ml (0,604 mol) etil-formiát 0,925 liter vízmentes tetrahidrofuránal készült elegyét keverés közben -15°C -ra hűtjük, és 302 ml 1,0 mólos (0,302 mol) tetrahidrofurános kálium-terc-butoxid-oldatot adunk hozzá 20 perc alatt. Az elegyet ezután 18 órán át keverjük, majd az oldószert lepároljuk, így kálium-(S)-N-(1-ciano-2-oxi-vinil)-N-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-formamidot kapunk maradékként.

A kálium-(S)-N-(1-ciano-2-oxi-vinil)-N-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-formamid és 78,1 g (0,80 mol) kálium-tiocianát elegyét 0,99 liter 1 n sósavban és 0,497 liter etanolban 85°C -on melegítjük és keverjük 135 percig. Az elegyet ezután jégfürdőben hűtjük, amikor csapadék válik ki. Ezt zagy formájában gyűjtjük össze. Hexános szilikagél oszlopon történő kromatográfiás tisztítás után, amelyhez 10% acetont tartalmazó metilén-dikloridot használunk eluálószerként, 18,1 g (0,06 mol) (S)-5-ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különítünk el, amely $241-249^{\circ}\text{C}$ -on olvad. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -69,1^{\circ}$ ($c = 1,20$, DMSO).

A 19. példa szerint eljárva, azonban az (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidrokloridot különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

5-ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 255°C (bomlik);

(R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

(R)-5-ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion;

(S)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

(S)-5-ciano-1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion;

(S)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

(S)-5-ciano-1-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion;

(S)-5-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

(S)-5-ciano-1-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion;

(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

(S)-5-ciano-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion;

6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

5-ciano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion;

(S)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

(S)-5-ciano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion; és

5,6-difluor-indán-2-il-aminból:

5-ciano-1-(5,6-difluor-indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion.

20. példa

(S)-5-(Amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tioxo-hidroklorid

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, és R^5 jelentése amino-metil-csoport.

5,0 g (0,017 mol), a 19. példában előállított (S)-5-ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion 75 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát argon alatt, jégfürdőben keverjük, és 10 perc alatt 34,3 ml (34,3 mmol) 1,0 mólos tetrahidrofurános lítium-alumínium-hidrid-oldatot csepegtetünk hozzá. Az elegyet 0°C-ra hűtjük, 30 percig keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 1,5 órán át állni. Ezután 0°C-ra hűtjük, és elegendő mennyiségű telített kálium-nátrium-tartarát-oldatot adunk hozzá annak érdekében, hogy az elegy könnyen keverhető legyen. Ezután további 30 ml telített nátrium-kálium-tartarát-oldatot és 200 ml 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot adunk az elegyhez, majd 15 percig keverjük, végül 100-150 ml vízzel hígítjuk. A szerves réteget elválasztjuk, és a vizes fázist két alkalommal 125-125 ml, 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 75 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szűrítjük, és bepároljuk. 5,2 g anyag marad vissza, amelyet szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítunk, eluálószerként 5% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk. Ily módon 2,92 g (10,0 mmol) (S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különítünk el.

Az (S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont metanolban oldjuk, és 1,5 ekvivalens vízmentes éteres hidrogén-klorid-oldattal kezeljük. Az oldószereket etil-acetáttal együtt desztillálva eltávolítjuk, így (S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidrokloridot kapunk, amely 245°C-on olvad. $[\alpha]_D^{25} = 11,30^\circ$ (c = 0,5, DMSO).

A 20. példa szerint eljárva, azonban az (S)-5-ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

5-ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

5-amino-metil-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 172-178°C és

5-amino-metil-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid, op. 265-267°C;

(R)-5-ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(R)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid;

(S)-5-ciano-1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(S)-5-(amino-metil)-1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronafta-

lin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid,

op. 237-247°C;

(S)-5-ciano-1-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-
-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(S)-5-(amino-metil)-1-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahidronafta-
lin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid,

op. 240-249°C;

(S)-5-ciano-1-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-
-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(S)-5-(amino-metil)-1-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahidronafta-
lin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid,

op. 273-276°C;

(S)-5-ciano-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidro-
imidazol-2-tionból:

(S)-5-(amino-metil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-
-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid, op. 255-258°C;

5-ciano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-
-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

5-(amino-metil)-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronafta-
lin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid,

op. 260-263°C (bomlik);

(S)-5-ciano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-
-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(S)-5-(amino-metil)-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid,

op. 253-270°C; és

5-ciano-1-(5,6-difluor-indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-

-tionból:

5-(amino-metil)-1-(5,6-difluor-indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid, op. >280°C (bomlik).

21. példa

1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-[(1H)-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R^5 jelentése 1H-tetrazol-5-il-csoport.

0,554 g (1,0 mmol), a 19. példában előállított 5-ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és 1,6 ml tributil-ón-azid elegyét nitrogénatmoszférában 130°C-on 2,5 órán át keverjük, majd 10 ml toluollal hígítjuk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és kb. 5 ml dietil-étert adunk hozzá. Ezután 0°C-ra hűtjük, majd 10 ml dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal kezeljük kb. 15 percig, végül 15,0 g kálium-fluorid-monohidrát 15 ml vízzel és 75 ml etil-acetáttal készült oldatába öntjük. Az etil-acetátos réteget 2 n nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk, és a vizes réteget 6 alkalommal metilén-dikloriddal mossuk. A vizes réteget ezután tömény sósavval megsavanyítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószer lepárlása után 0,57 g (1,7 mmol) 1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-[(1H)-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 214-215°C-on olvad.

A 21. példa szerint eljárva, azonban az 5-ciano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

5-(ciano-1-(5,6-difluor-indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(5,6-difluor-indán-2-il)-5-[(1H)-terazol-5-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 142-147°C; és

5-ciano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-[(1H)-terazol-5-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 192-212°C.

22. példa

3-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehid

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R³ és R⁵ jelentése hidrogénatom, és R⁴ jelentése formilcsoport.

1,89 g (10 mmol), a 10. példában előállított 2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 1,78 g (10 mmol) D-(+)-glükózamin elegyét 90°C-on addig keverjük, amíg homogénné válik, majd 0,8 ml ecetsavat adunk hozzá. Az elegyet 90°C-on 30 percig keverjük, és azután lehűtjük. Az oldószereket forgó készülékben lepároljuk, és a maradékot 2 x 25 ml toluollal együtt desztilláljuk. A maradékot ecetsavban oldjuk, és

30 percig 90-100°C-on melegítjük. Ezután lehűtjük, és acetonnal eldolgozzuk, így kristályos anyag képződik. Ezt az anyagot szűréssel elkülönítjük, és a szűrési maradékot acetonnal mossuk. Szárítás után 1,48 g (4,23 mmol) 4-(1R,2R,3S,4)-tetrahidroxi-but-1-il)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dsihidroimidazol-2-tiont kapunk.

0,252 g (0,72 mmol) 4-(1R,2R,3S,4)-(tetrahidroxi-but-1-il)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont és 0,851 g (1,92 mmol) ólom-tetraacetátot 15 ml 33% ecetsavat tartalmazó benzolban keverünk addig, amíg az elegy homogénné válik, és még 30 percig. A reakcióelegyet 125 ml telített nátrium-karbonát-oldatba öntjük, és azután szűrjük. A szerves réteget elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot 40 ml tetrahidrofuránban és 2 ml, 6% kén-dioxidot tartalmazó kénsavban oldjuk. Az oldószer lepárlása után 0,15 g (0,59 mmol) 3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehydet kapunk, amely 206-210°C-on olvad.

A 22. példa szerint eljárva, azonban a 2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalint (S)-2-izotiociano-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalinnal helyettesítve (S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehydet kapunk, op. >285°C.

23. példa

Etil-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-
-(formil)-amino]-acetát

Olyan (17) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R^{32} jelentése etoxi-karbonil-csoport.

6,0 g (32,8 mmol), a 8. példában előállított 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin és 4,6 g (36,0 mmol) etil-glioxilát elegyét 300 ml etanolban 0,75 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 10 órán át hidrogénezzük. Az elegyet szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 30% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Ily módon 7,5 g (27,9 mmol) etil-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-amino]-acetátot különítünk el olaj alakjában.

7,15 g (25,6 mmol) etil-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-amino]-acetát 20 ml metilén-dikloriddal készült oldatát argon alatt kb. 0°C-ra hűtjük. Az oldathoz 9,7 ml (67,3 mmol) 0°C-ra hűtött ecetsav-hangyasavanhidridet adunk 5-10 perc alatt. Az elegyet 0°C-on 2 órán át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az oldószert 3 x 50 ml toluollal együtt desztillálva eltávolítjuk. A maradékot nagy vákuumban kristályosítva 7,68 g (25,0 mmol) etil-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(formil)-amino]-acetátot kapunk.

A 23. példa szerint eljárva, azonban az 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amint különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (17) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-aminból:

etil-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-
-(formil)-amino]-acetát;

4,6-difluor-indán-2-il-aminból:

etil-[(4,6-difluor-indán-2-il)-(formil)-amino]-acetát;

5,7-difluor-indán-2-il-aminból:

etil-[(5,7-difluor-indán-2-il)-(formil)-amino]-acetát; és

5,6-difluor-indán-2-il-aminból:

etil-[(5,6-difluor-indán-2-il)-(formil)-amino]-acetát.

24. példa

**Etil-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-
-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát**

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, és R⁵ jelentése etoxi-karbonil-csoport.

7,58 g (24,7 mmol), a 23. példában előállított etil-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(formil)-amino]-acetát és 5,91 ml (72,7 mmol) etil-formiát elegyét 60 ml tetrahidrofuránban, argon alatt -10°C-ra hűtjük. 4,08 g (36,4 mmol) kálium-terc-butoxid 45 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá, és az elegyet -10°C-on 2 órán át keverjük. Ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és a keverést további 4 órán át folytatjuk. Az oldószert lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot 75 ml 1 n sósavban és 50 ml etanolban oldjuk. Az oldathoz 2,65 g (75 mmol) kálium-tiocianátot adunk, és az elegyet 85°C-on 15 órán át kever-

jük. Ezután lehűtjük, 125 ml vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, és forgó készülékben az etil-acetátot desztillációval eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 2,5% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk. Ily módon 8,07 g (24,6 mmol) etil-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátot különítünk el, amely 159-161°C-on olvad.

A 24. példa szerint eljárva, azonban az etil-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(formil)-amino]-acetát helyett különböző kiindulási anyagokat alkalmazva, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:
etil-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(formil)-amino]-acetátból:

etil-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát,
op. 187-189°C;

etil-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(formil)-amino]-acetátból:

etil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát, op. 70-72°C;

etil-[(7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(formil)-amino]-acetátból:

etil-3-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát;

etil-[(4,6-difluor-indán-2-il)-(formil)-amino]-acetátból:

etil-(4,6-difluor-indán-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-
-imidazol-4-karboxilát;

etil-[(5,7-difluor-indán-2-il)(formil)-amino]-acetátból:

etil-3-(5,7-difluor-indán-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-
-imidazol-4-karboxilát; és

etil-[(5,6-difluor-indán-2-il)(formil)-amino]-acetátból:

etil-3-(5,6-difluor-indán-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-
-imidazol-4-karboxilát.

25. példa

Etil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-metil-2-tioxo-
-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése metilcsoport, és R^5 jelentése etoxi-karbonil-csoport.

1,54 ml (11 mmol) diizopropil-amin 30 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát argon alatt 0°C-ra hűtjük, és 6,25 ml (10 mmol) n-butil-lítiumot adunk hozzá. Az elegyet -78°C-ra hűtjük, és 1,33 g (5,0 mmol), a 23. példában előállított etil-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(formil)-amino]-acetát 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá 15 perc alatt. Az elegyet -78°C-on 1 órán át keverjük, majd 5 perc alatt 0,427 ml (6,0 mmol) acetyl-kloridot adunk hozzá. A keverést -78°C-on 3 órán át folytatjuk, majd az elegyet 1 óra alatt szobahőmérsékletre melegítjük. Az oldószert lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot 25 ml

1 n sósavban és 25 ml etanolban oldjuk. Az oldathoz 1,94 g (20 mmol) kálium-tiocianátot adunk, és az elegyet 75-80°C-on 18 órán át keverjük. Ezután lehűtjük, vízzel hígítjuk és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos oldat bepárlása után sötét olaj marad vissza. Ezt a maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 2% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk. Etil-acetát és izopropil-éter elegyével eldolgozva a terméket etil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-metil-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátot kapunk világossárga szilárd anyag alakjában, amely 225-227°C-on olvad.

A 25. példa szerint eljárva, azonban az etil-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(formil)-amino]-acetátot és/vagy az acetyl-kloridot különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

izobutiril-kloridból:

etil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-prop-2-il-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát,
op. 195-197°C;

trimetil-acetyl-kloridból:

etil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-(1,1-dimetyl-etyl)-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát, hab;
etil-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(formil)-amino-acetátból: ▽

etil-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-metil-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát,

op. 207-209°C; és
etil-oxalil-kloridból:

etil-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-
-(etoxi-karbonil)-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-kar-
boxilát, op. 160-161°C.

26. példa

5-(Amino-metil)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-
-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion

Olyan (Ib) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0 és R⁷ jelentése amino-metil-csoport.

0,19 g (1,0 mmol), a 10. példában előállított 2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 0,19 g (1,1 mmol) (terc-butyl-oxi-karbonil-amino)-acetyl-hidrazid elegyét 5 ml dimetil-formamidban, nitrogénatmoszférában 80°C-on 2,5 órán át melegítjük. Az oldószert forgó készülékben lepároljuk. A maradékot nitrogén alatt szobahőmérsékleten keverjük, és 4,5 ml (0,46 g nátriumból és 45 ml etanolból készült) nátrium-etoxid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet nitrogén alatt visszafolyatás közben kb. 24 órán át forraljuk, majd hűlni hagyjuk, és szűrjük. Az oldószert forgó készülékben lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot vízben oldjuk. Az oldatot 10%-os sósavval pH 3-ra savanyítjuk, majd szűrjük. A vizet csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így 0,203 g (0,56 mmol) 5-(terc-butyl-oxi-karbonil-amino-metil)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiont kapunk.

4,22 g vízmentes hidrogén-kloridot buborékoltatunk 15 ml etil-acetátba jeges-metanolos fürdőben történő hűtés közben. Ezután 0,178 g (0,49 mmol) 5-(terc-butil-oxi-karbonil-amino-metil)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiont adunk a fenti oldathoz, és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük, majd dietil-éterrel hígítjuk, és nitrogén alatt szűrjük. Az oldószereket csökkentett nyomáson lepároljuk, így 0,125 g (0,41 mmol) 5-(amino-metil)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion-hidrokloridot kapunk, amely 279-281°C-on olvad.

A 26. példa szerint eljárva, azonban a 2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalint és/vagy a (terc-butil-oxi-karbonil-amino)-acetyl-hidrazidot különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalinból és 4-metil-piperazin-1-il-acetyl-hidrazidból:

5-(4-metil-piperazin-1-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion,
op. 217-218°C; és

(S)-5,7-difluor-2-izotiociano-1,2,3,4-tetrahidronaftalinból és (terc-butil-oxi-karbonil-amino)-acetyl-hidrazidból:

(S)-5-(amino-metil)-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion és

(S)-5-(amino-metil)-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion-hidroklorid, op. >280°C. op.

27. példa

2-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4- -triazol-3-tion

Olyan (Ic) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0 és R^8 jelentése hidrogénatom.

3,5 g (24,0 mmol) 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-on és 1,56 g (26,0 mmol) hangyasav-hidrazid, valamint 1 csepp tömény sósav elegyét 25 ml etanolban 1 órán át 70°C-on melegítjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, amikor kristályos anyag képződik. Az anyagot szűrővel elkülönítjük, és etanollal mossuk. Szárítás után 3,5 g (8,7 mmol) 2-(formil-hidrazono)-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk.

3,0 g (16,0 mmol) 2-(formil-hidrazono)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 1,2 g (31,6 mmol) nátrium-bór-hidrid elegyét 25 ml etanolban szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Az elegyet vízzel megbontjuk, és 2 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként 2% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk, így 2 g (10,7 mmol) 2-(formil-hidrazo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk.

2,0 g (10,7 mmol) 2-(formil-hidrazo)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 2,8 g (21,0 mmol) trimetil-szilil-izotiocianát elegyét 20 ml toluolban 60-65°C-on keverjük 20 órán át. A képződött kristályos terméket szűrjük, szárítjuk, így 0,6 g

(2,4 mmol) N-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(amino-tiokarbonil)-amino]-formamidot kapunk.

0,6 g (2,4 mmol) N-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-(amino-tiokarbonil)-amino]-formamid 10 ml 10%-os nátrium-hidroxiddal készült oldatát 30 percig 70°C-on melegítjük. Az oldatot ezután lehűtjük, híg sósavval megsavanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, szűrjük, így 0,25 g (1,06 mmol) 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiont kapunk, amely 200,5°C-on olvad.

28. példa

4-Amino-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro- -1,2,4-triazol-3-tion

Olyan (Ic) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, és R⁸ jelentése aminocsoport.

1,06 g (5 mmol) 2-bróm-1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 2,1 g (25 mmol) 4-amino-1,2,4-triazol elegyét 8 ml dimetilformamidban 90°C-on melegítjük és 2 órán át keverjük. Az oldószereket ezután lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot 5 ml piridinben oldjuk. 0,16 g (5 mmol) kenet és 2,5 ml trietil-amint adunk az oldathoz, és 4 órán át argon alatt kb. 90°C-on melegítjük és keverjük az elegyet. Az oldószereket lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot két alkalommal to-

luollal együtt bepároljuk. Gyors kromatográfiás eljárással történő tisztítás után, amelyhez eluálószerként 3-5% meta-nolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk, 0,35 g (1,42 mmol) 4-amino-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiont kapunk, amely 147-150°C-on olvad.

29. példa

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamid

Olyan (a) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R⁵ jelentése formil-amino-metil-csoport.

250 ml (6,3 mol) formamidot 175°C-ra melegítünk, 25,0 g (88,3 mmol), a 18. példában előállított (S)-5-(hidroximetil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont adunk hozzá részletekben, 30 perc alatt, és a reakcióelegyet 1 órán át nitrogén alatt keverjük. Ezután az elegyet 50°C-ra hűtjük, és 2,5 g aktív szén (Darco^R) adunk hozzá, majd 30°C-ra hűtjük, celiten át szűrjük, és 25 ml formamiddal utánamossuk. A szűrletet 95°C-ra melegítjük, 1 liter vizet csepegtetünk hozzá, és hagyjuk hűlni, majd szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük. 0°C-ra történő hűtés után kristályos anyag válik ki, melyet szűréssel elkülönítünk és szárítunk.

Ezt az anyagot kb. ötszörös tömegű 70% tetrahidrofuran/30% hexán eleggyel keverjük 5 percen át. Ezután az ele-

gyet szűrjük, és a szűrési maradékot 50% tetrahidrofuran/50% hexán eleggyel mossuk, majd tömegállandóságig szárítjuk. Ily módon 19,5 g (62,7 mmol) (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidot kapunk, amely 245-246°C-on olvad. $[\alpha]_D = +48,9^\circ$ (c = 0,613, DMSO).

A 29. példa szerint eljárva, azonban az (S)-5-(hidroxi-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont vagy a formamidot különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (Ia) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

(S)-5-(hidroxi-metil)-1-(6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(S)-N-[3-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamid; és karbamidból:

(S)-5-(ureido-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 258-260°C, $[\alpha]_D = +34,3^\circ$ (c = 0,574, DMSO).

30. példa

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamid

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R⁵ jelentése formil-amino-metil-csoport.

1,0 g (3,5 mmol), a 18. példában előállított (S)-5-(hidroxi-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és 10 g (158,6 mmol) ammónium-formiát elegyét kb. 125°C-on 1 órán, majd kb. 138°C-ra történő melegítés után további 35 percig keverjük. Az elegyet ezután 25 ml vízzel hígítjuk, szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, és kb. 18 órán át hagyjuk állni. Kristályos anyag válik ki, amelyet szűréssel elkülönítünk, és a szűrési maradékot vízzel mossuk. Tömegállandóságig történő szárítás után 0,92 g (2,96 mmol) (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidot kapunk.

A 30. példa szerint eljárva, azonban az ammónium-formiát helyett ammónium-acetátot használva (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-acetamidot kapunk, amely 275,5-276°C-on bomlás közben olvad. $[\alpha]_D = +41,3^\circ$ (c = 1,00, DMSO).

31. példa

(S)-5-(Amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R⁵ jelentése amino-metil-csoport.

19,1 g (59,0 mmol), a 30. példában előállított (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-

-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamid és 25 ml (300 mmol) tömény sósav elegyét 400 ml izopropanolban 12 percig visszafolyatás közben forraljuk, és 1 óra 40 percig keverjük. Az elegyből 150 ml izopropanolt kidesztillálunk. A maradékot fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, és 3 óra 45 percig keverjük. Az anyagot szűrőssel elkülönítjük, a szűrési maradékot 75 ml izopropanollal mossuk, majd 110-125°C-on vákuumban, nitrogén alatt szárítjuk. Így 15,6 g (47,1 mmol) (S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidrokloridot kapunk, amely 251,9°C-on olvad. $[\alpha]_D = +10,2^\circ$ (c = 0,500, DMSO).

A 31. példa szerint eljárva, azonban az (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidot különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

(S)-N-[3-(6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidból:

(S)-5-(amino-metil)-(6,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid,
op. 190°C (bomlik);

(S)-4-{2-[4-(formil-amino-metil)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-etil}-benzoesavból:

(S)-4-{2-[4-(amino-metil)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-etil}-benzoesav-hidroklorid, op. 246-248°C; és

(S)-3-[4-(formil-amino-metil)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionsavból:

(S)-3-[4-(amino-metil)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionsav, op. 191°C (habzik).

32. példa

(S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-metil-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, és R⁵ jelentése pirrolidin-1-il-metil-csoport.

140 mg (0,47 mmol), a 18. példában előállított (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-(hidroximetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion 20 ml tetrahidrofuránnal és 1 csepp dimetil-formamiddal készült oldatát 0-5°C-ra hűtjük, és 109 µl (1,49 mmol) tionil-kloridot adunk hozzá cseppenként, nitrogénatmoszférában. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 0,5 órán át, majd visszafolyatás közben forraljuk 0,5 órán át, és végül szobahőmérsékleten keverjük ismét 0,5 órán át. Az elegyet ezután 0-5°C-ra hűtjük, és 818 µl (9,8 mmol) pirrolidint csepegtetünk hozzá. Az elegyet visszafolyatás közben forraljuk és keverjük 1,5 órán át. Az oldószerket lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot vízzel hígítjuk. A híg elegyhez etil-acetátot adunk, és a pH-t 7-re ál-

lítjuk. Az etil-acetátos réteget szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, így 100 mg (0,29 mmol) (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidro-5-(pirrolidin-1-il-metil)-imidazol-2-tiont kapunk. $[\alpha]_D^{25} = -10,96^\circ$ (c = 1,3, DMSO).

A vegyületet 2 mólekvivalens 1 mólos dietil-éteres vízmentes hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, így 100 mg (0,26 mmol) (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidro-5-(pirrolidin-1-il-metil)-1H-imidazol-2-tion-hidrokloridot kapunk, amely 187-189°C-on olvad.

A 32. példa szerint eljárva, azonban az (S)-5-(hidroximetil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

metil-aminból:

(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-(metil-amino-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion,
op. 250-260°C, és

(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-(metil-amino-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid, op. 250°C, $[\alpha]_D^{25} = 7,7^\circ$ (c = 2,4, DMSO);

dimetil-aminból:

(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-(dimetil-amino-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, és
(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-(dimetil-amino-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidro-

klorid, op. 207-208°C;

piperidinből:

(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-
-(piperidin-1-il-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, és
(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-
-(piperidin-1-il-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidro-
klorid, op. 169-170°C;

morfolinből:

(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-
-(morfolin-4-il-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion,
op. 198-201°C; $[\alpha]_D^{25} = -7,56'$ (c = 2,38, DMSO), és
(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-
-(morfolin-4-il-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidro-
klorid, op. 182-183°C; és

1-metil-piperazinből:

(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-
-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-
-tion, és
(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-
-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-
-tion-hidroklorid, op. 237-245°C.

33. példa

1-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalin-2-il)-4,5-di(hidroxi-metil)-
-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására,
amelyben n értéke 1, t értéke 0, R³ jelentése hidrogénatom,

és R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt hidroximetil-csoport.

0,22 g (5,8 mmol) nátrium-bór-hidrid és 0,34 g (3,1 mmol) vízmentes kalcium-klorid elegyét 10 ml száraz tetrahidrofuranban kb. 25°C-on 1 órán át keverjük, majd 10 ml száraz tetrahidrofuranban 0,37 g (1 mmol), a 25. példában előállított etil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-(etoxi-karbonil)-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátot adunk hozzá. Az elegyet 50°C-on kb. 72 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékhoz 20 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot és 50 ml etil-acetátot adunk, majd szűrjük, és a vizes fázist 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metilén-diklorid és metanol 93:7 térfogatarányú elegyével keverjük, majd szűrjük. A fenti vizes fázist szárazra pároljuk, és a maradékot metanollal keverjük. A metanolos elegyet szűrjük, és a metilén-dikloridos/metanolos szűrlettel egyesítjük. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot szilikagélen gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 93:7-től 96:4-ig változó térfogatarányú elegyét használjuk, így 35 mg (0,12 mmol) 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4,5-di(hidroximetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különítünk el, amely 199-200°C-on olvad.

34. példa

Etil-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionát

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^3 jelentése 2-(etoxi-karbonil)-etil-csoport, és R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom.

1,3 g (5,6 mmol), a 9. példában előállított 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és 3,1 ml (28,2 mmol) etil-akrilát elegyét 14 ml etanolban és 1,28 ml N-(benzil-trimetil)-ammónium-hidroxid metanolos elegyét 80°C-on nitrogén alatt 2 órán át melegítjük. Az elegyet hűlni hagyjuk, majd forgó készülékben bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 1,2 g (3,7 mmol) etil-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il]-propionátot kapunk, amely 71-73°C-on olvad.

A 34. példa szerint eljárva, azoban az 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

(terc-butil)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-tioxo-1,5-dihidro-1,2,4-triazol-3-il-metil-amino-formiátból:

etil-3-[4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino-metil)-5-tioxo-1,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il]-propionát; és

(S)-[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

etil-(S)-3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-

-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionát,
op. 105-107°C.

35. példa

Etil-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-(dimetil-
-amino-metil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionát

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására,
amelyben n értéke 1, t értéke 0, R³ jelentése 2-(etoxi-kar-
bonil)-etil-csoport, R⁴ jelentése hidrogénatom, és R⁵ jelen-
tése dimetil-amino-metil-csoport.

0,5 g (1,5 mmol), a 34. példában előállított etil-3-[3-
-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-
-imidazol-1-il]-propionát és 0,17 g (1,8 mmol) N,N-dimetil-
-metilén-ammónium-klorid elegyét 7 ml dimetil-formamidban
80°C-on, nitrogén alatt 16 órán át melegítjük. Ezután az
elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és etil-
-acetát között megosztjuk. A szerves réteget elválasztjuk,
telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szul-
fáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilika-
gélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként
etil-acetát és hexán elegyét használjuk. Ily módon 277 mg
(0,7 mmol) etil-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-4-
(dimetil-amino-metil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-
-il]-propionátot különítünk el, amely 128-130°C-on olvad.

A 35. példa szerint járunk el, azonban az etil-3-[3-
-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-
-imidazol-1-il]-propionát helyett metil-4-[3-(1,2,3,4-tet-

rahidronaftalin-2-il)-5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoátot használunk, így metil-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-(dimetil-amino)-5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoátot kapunk hab alakjában.

36. példa

1-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalin-2-il)-4,5-bisz(dimetil-amino-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R³ jelentése hidrogénatom, és R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt dimetil-amino-metil-csoport.

1 g (4,3 mmol), a 9. példában előállított 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, 4,7 ml (43 mmol) etil-akrilát és 8,7 ml (8,7 mmol) 1 n éteres hidrogén-klorid-oldat elegyét 20 ml etanolban nitrogén alatt, 80°C-on kb. 5 órán át melegítjük. Ezután az elegyet hűlni hagyjuk, bepároljuk, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és metilén-diklorid között megosztjuk. A szerves réteget elválasztjuk, kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfián tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 1,36 g (4,1 mmol) etil-3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazol-2-il-tio]-propionátot különítünk el.

1,36 g (4,1 mmol) etil-3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazol-2-il-tio]-propionát és 1,66 g (17,7 mmol)

N,N-dimetil-metilén-ammónium-klorid elegyét 25 ml dimetil-formamidban nitrogén alatt 100°C-on 22 órán át melegítjük. A reakcióelegyet kb. 90°C-ig hűlni hagyjuk, majd további 0,83 g (8,8 mmol) N,N-dimetil-metilén-ammónium-kloridot adunk hozzá. A hevítést 31,5 órán át folytatjuk, majd az elegyet nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és etil-acetát között megosztjuk. A szerves réteget elválasztjuk, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként 5-10% metanolt tartalmazó metilén-dikloridot használunk, így 0,55 g (1,2 mmol) etil-3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4,5-bisz-(dimetil-amino-metil)-imidazol-2-il-tio]-propionátot különítünk el.

0,55 g (1,2 mmol) etil-3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4,5-bisz(dimetil-amino-metil)-imidazol-2-il-tio]-propionát és 3,5 ml (450 mg nátriumból és 45 ml etanolból készült oldatból kivett) nátrium-ctoxid-oldat elegyét 5 ml etanolban kb. 25°C-on 1,75 órán át keverjük. Az elegyet ezután bepároljuk, és víz és etil-acetát között megosztjuk. A szerves réteget elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,24 g (0,7 mmol) 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4,5-bisz(dimetil-amino-metil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különítünk el,

amely 182-184°C-on olvad.

37. példa

3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo- 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, és R⁵ jelentése karboxilcsoport.

4,6 g (13,6 mmol), a 24. példában előállított etil-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát és 3,14 g (47,6 mmol) kálium-hidroxid elegyét 130 ml etanol:víz = 10:3 elegyben 85-90°C-on 5 órán át keverjük. Az oldószert ezután lepárlással eltávolítjuk, és a maradékot vízben oldjuk. Az oldatot 1 n sósavval pH 1-re savanyítjuk, amikor is kristályos anyag képződik. Ezt az anyagot szűréssel elkülönítjük, így 3,86 g (12,5 mmol) 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsavat kapunk, amely 250-252°C-on olvad.

A 37. példa szerint eljárva, azonban az etil-3-(5,7-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátot különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (Ia) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

etil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátból:

(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-
-1H-imidazol-4-karbonsav, op. 231-232°C (bomlik);

etil-3-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-
-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátból:

3-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-
-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav, op. 207-209°C;

etil-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-
-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátból:

3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-
-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav, op. 207-208°C, és
a vegyületet metanolban kálium-hidroxiddal kezelve, majd
szárazra párolva és metanol és izopropanol elegyéből át-
kristályosítva:

kálium-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-
-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát,
op. 160-163°C;

etil-3-(4,6-difluor-indán-1-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátból:

3-(4,6-difluor-indán-1-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav, és

a vegyületet metanolban kálium-hidroxiddal kezelve, szá-
razra párolva, és metanol és izopropanol elegyéből át-
kristályosítva:

kálium-3-(4,6-difluor-indán-1-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-
-imidazol-4-karboxilát, op. 163-173°C;

etil-3-(5,7-difluor-indán-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátból:

3-(5,7-difluor-indán-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav, op. 230-232°C, és

a vegyületet metanolban kálium-hidroxiddal kezelve, szárazra párolva, és metanol és izopropanol elegyéből átkristályosítva:

kálium-3-(5,7-difluor-indán-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilát, op. 170-174°C;

etil-3-(5,6-difluor-indán-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxilátból:

3-(5,6-difluor-indán-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav, op. 233-234°C;

metil-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoátból nátrium-hidroxiddal:

3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoesav, op. 252-254°C;

metil-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoátból és nátrium-hidroxidból:

4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoesav, op. 211-212°C;

metil-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-butirátból:

4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-vajsav, op. 156-158°C;

metil-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-pikolinátból, és a termék

etanolos hidrogén-klorid-oldatból történő átkristályosításával:

5-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-pikolinsav-hidroklorid,
op. 204-205°C;

metil-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionátból:

3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionsav, op. 167-168°C;

metil-4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoátból:

4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-benzoesav,
op. 181-182°C;

etil-3-[4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino-metil)-5-tioxo-1,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il]-propionátból:

3-[4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino-metil)-5-tioxo-1,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il]-propionsav, op. 76-78°C;

etil-(S)-3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionátból:

(S)-3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionsav,
op. 182-184°C;

etil-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-(dimetil-amino-metil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-

-propionátból:

3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-(dimetil-amino-
-metil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-metil]-
-propionsav, op. 171-174°C;

metil-(S)-4-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-
-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil-amino]-etil}-
-benzoátból:

(S)-4-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-
-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil-amino]-etil}-benzoe-
sav-hidroklorid, op. 240-241°C; és

etil-3-[4-(formil-amino-metil)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-
-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-
-1-il]-propionátból:

(S)-3-[4-(formil-amino-metil)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-
-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-
-1-il]-propionsav.

A 37. példa szerint eljárva, azonban az etil-3-(5,7-
-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihid-
ro-1H-imidazol-4-karboxilátot különböző kiindulási anyagok-
kal helyettesítve, és egy savkatalizált hidrolízis elvégzése
után, a következő (Ia) általános képletű vegyületeket kap-
juk:

(terc-butyl)-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-
-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-acetátból trifluor-ecetsav-
val:

[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-
-1H-imidazol-1-il]-ecetsav, op. 228-230°C;

(terc-butil-[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-metil-amino-acetátból sósavval:

[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-metil-amino-ecetsav-hidroklorid, op. 214-216°C;

(terc-butil)-[(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-metil-amino-acetátból sósavval:

[(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-metil-amino-ecetsav-hidroklorid, op. 214°C (habzik); és

(terc-butil)-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-metil-amino-acetátból sósavval:

[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-metil-amino-ecetsav-hidroklorid, op. 208-211°C.

38. példa

4-[3-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-butiramid

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R³ jelentése 4-karbamoil-propil-csoport, és R⁴ és R⁶ jelentése egyaránt hidrogénatom.

100 mg (0,32 mol), a 37. példában előállított 4-[3-

-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-vajsav, 0,32 ml (0,64 mol) oxalil-klorid és 5 csepp dimetil-formamid elegyét 10 ml metilén-dikloridban 2 órán át keverjük. Az oldószereket és az oxalil-klorid feleslegét lepárlással eltávolítjuk, és a maradékhoz 5 ml 30%-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. 16 órás keverés után az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és metilén-dikloriddal extraháljuk. A extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 99:1-től 96:4-ig változó térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 70 mg (0,22 mmol) 4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-butiramidot különítünk el hab alakjában.

A 38. példa szerint eljárva, azonban a 4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-vajsavat különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő: 4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-etil]-benzoesavból:

4-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il-etil]-benzamid, op. 158-160°C; és 3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionsavból:

3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionamid, op. 180-181°C.

39. példa

3-{2-[4-[(1H)-Tetrazol-5-il]-fenil]-etil}-1-(1,2,3,4-tetra-
hidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R³ jelentése 2-[4-(1H)-tetrazol-5-il-fenil]-etil-csoport, és R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt hidrogénatom.

0,5 g (1,4 mmol), a 15. példában előállított 3-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és 1,39 g (4,2 mmol) tributil-ón-azid elegyét 3 ml xilolban 120°C-on nitrogén alatt melegítjük kb. 16 órán át. Az elegyet szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol elegyét használjuk, és a tisztított terméket etil-acetát és metanol elegyéből átkristályosítjuk, így 0,5 g (1,4 mmol) 3-{2-[4-[(1H)-tetrazol-5-il]-fenil]-etil}-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 218-220°C-on olvad.

40. példa

(S)-4-(1-Hidroxi-etil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-
naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t érték 0, R³ és R⁵ jelentése egyaránt hidrogénatom, és R⁴ jelentése 1-hidroxi-etil-csoport.

178 mg (0,6 mmol), a 22. példában előállított (S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-

-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehyd és 0,4 ml (1,2 mmol) 3 mólos metil-magnézium-klorid elegyét kb. 0°C-on 1 órán át, majd kb. 25°C-on további egy órán át keverjük. Az elegyhez ezután 5 ml híg kénsavat adunk, és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagélen gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. A tisztított maradékot szilikagél preparatív vékonyrétegen, metilén-diklorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével eluálva tovább tisztítjuk. Ily módon 22 mg (0,1 mmol) (S)-4-(1-hidroxi-etil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különítünk el, amely 210-211°C-on olvad.

A 40. példa szerint eljárva, azonban a metil-magnézium-kloridot n-propil-magnézium-kloriddal helyettesítve (S)-4-(1-hidroxi-but-1-il)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, op. 154-156°C.

41. példa

N-(1H-Tetrazol-5-il)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxamid

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R⁵ jelentése 1H-tetrazol-5-il-karboxamid-csoport.

1 g (3,33 mmol), a 37. példában előállított 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsavat 15 ml oxalil-kloridban és 1 csepp dimetil-formamidban oldunk, és az oldatot nitrogén alatt 3 órán át keverjük. Az oxalil-klorid feleslegét forgó készülékben lepároljuk, és a maradékról 2 x 25 ml szén-tetrakloridot desztillálunk le. Ezután 0°C-ra hűtjük, és 0,85 g (10 mmol) száraz 5-amino-1H-tetrazolt és 25 ml piridint adunk hozzá. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 16 órán át keverjük. Az oldószert lepárlással eltávolítjuk, és a maradékról toluolt párolunk le. Ezt követően 1% ecetsavat tartalmazó 5%-os metanolos metilén-dikloriddal készült szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, így 0,9 g szennyezett terméket kapunk. Ezt a szennyezett terméket vízes kálium-karbonát-oldatban oldjuk, és az oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A vízes réteget megsavanyítjuk, ekkor szilárd anyag válik ki. Ezt az anyagot szűréssel elkülönítjük, így 0,54 g (1,56 mmol) N-(1H-tetrazol-5-il)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxamidot kapunk világos narancsszínű anyagként, amely 228-230°C-on olvad.

42. példa

(4-Metil-piperazin-1-il)-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-metanon

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluoratom az

5- és 7-helyzetben, és R⁵ jelentése 4-metil-piperazin-1-il-karbonil-csoport.

0,75 g (2,42 mmol), a 37. példában előállított 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav és 0,43 g (2,65 mmol) 1,1'-karbonil-dimidazol elegyét 6 ml tetrahidrofuranban argon alatt, szobahőmérsékleten keverjük kb. 18 órán át. Ezután 0,29 ml (2,65 mmol) N-metil-piperazint adunk hozzá, és a keverést argon alatt, szobahőmérsékleten még kb. 18 órán át folytatjuk. Az elegyet metilén-diklorid és víz között megosztjuk. A metilén-dikloridos réteget 4 alkalommal vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot etil-acetát és metanol elegyből átkristályosítva 0,69 g (1,76 mmol) (4-metil-piperazin-1-il)-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-metanont kapunk, amely 248-250°C-on olvad.

A 42. példa szerint eljárva, azonban a 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsavat és/vagy az N-metil-piperazint különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsavból:

(4-metil-piperazin-1-il)-[3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-metanon, plaj;

3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-1,3-

-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsavból és N,N-dimetil-etilén-diaminból:

N-[2-(dimetil-amino)-etil]-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxamid, op. 125°C;

3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsavból és p-metil-szulfonil-amino-anilinból:

N-[4-(metil-szulfonil-amino)-fenil]-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karboxamid, op. 225-230°C;

3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsavból és dimetil-amino-etán-tiol-hidrokloridból diciklohexil-karbodiimid jelenlétében:

3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbotiosav-((S)-[2-(dimetil-amino)-etil]-észter}, op. 204-206°C; és

3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-1,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsavból és dimetil-amino-etán-tiol-hidrokloridból diklór-hexil-karbodimid jelenlétében:

3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbotiosav-((S)-[2-(dimetil-amino)-etil]-észter}, op. 275-277°C.

43. példa

3-(3,4-Dihidroxi-benzil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-

-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^3 jelentése 3,4-dihidroxi-benzil-csoport, és R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom.

900 mg (2,37 mmol), a 15. példában előállított 3-(3,4-dimetoxi-benzil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion metilén-dikloriddal készült oldatát nitrogén alatt 0°C-ra hűtjük, és 7,1 ml (7,1 mmol) 1 mólos bór-trifluorid-oldatot további 10 ml metilén-dikloridban hozzácsepegtetünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, 16 órán át keverjük, majd lassan vizet adunk hozzá. A szerves réteget elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagélen gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 96:4 térfogatarányú elegyét használjuk. Metanol, etanol és hexán elegyéből végzett átkristályosítás után 520 mg 3-(3,4-dihidroxi-benzil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 173-174°C-on olvad.

A 43. példa szerint eljárva, azonban a 3-(3,4-dimetoxi-benzil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

3-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-1-(1,2,3,4-tetrahidro-

naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

3-[2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil]-1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 165-167°C;

1-(5-metoxi-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(5-hidroxi-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion,
op. 208-209°C;

1-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-naftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-naftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 213-215°C;

1-(1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-naftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-naftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 188-190°C;

1-(1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-naftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-naftalin-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 195-196°C;

1-(1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 263-265°C;

1-(1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 240-241°C;

1-(1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidro-

imidazol-2-tionból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 248-250°C;

1-(1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(1,2,3,4-tetrahidro-8-hidroxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 274-276°C; és

1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, op. 258-260°C.

44. példa

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-4-butil-benzamid

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R⁵ jelentése 4-butil-benzoil-amino-metil-csoport.

0,30 g (1 mmol), a 31. példában előállított (S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és 0,21 ml (1,1 mmol) 4-butil-benzoil-klorid elegyét 10 ml száraz piridinben argon alatt kb. 0°C-on 1 órán át, majd kb. 25°C-on további 2 órán át keverjük. Ezután bepároljuk, és a maradékhoz vizet adunk. Az elegyet három alkalommal etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd

bepároljuk. A maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk, így 0,25 g (0,55 mmol) (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidroimidazol-4-il-metil]-4-butyl-benzamidot kapunk, amely 242-243°C-on olvad.

A 44. példa szerint eljárva, azonban az (S)-5-(aminometil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont és/vagy a 4-butyl-benzoil-kloridot különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

nikotinoil-klorid-hidrokloridból:

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidroimidazol-4-il-metil]-nikotinamid,
op. 218-221°C;

benzoil-kloridból:

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-benzamid,
op. 260-262°C;

dimetil-karbamil-kloridból:

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidroimidazol-4-il-metil]-dimetil-karbamid,
op. 218-220°C;

metil-klór-formiátból:

(S)-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-karbamát,
op. 220-222°C;

(S)-3-amino-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és ecetsavanhidridből:

N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidroimidazol-4-il]-acetamid, op. 196-200°C;

2-furánkarbonsav-kloridból:

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-2-furánkarboxamid, op. 227-231°C; és

4-amino-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tionból és ecetsavanhidridből:

N-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il]-acetamid, op. 199-201°C.

45. példa

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-pikolinamid

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben és R⁵ jelentése pikolinoil-amino-metil-csoport.

295 mg (1 mmol), a 31. példában előállított (S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, 123 mg (1 mmol) pikolinsav, valamint 620 mg (1,2 mmol) PyBOP elegyét 10 ml száraz dimetil-formamidban, argon alatt kb. 25°C-on 5 percig, majd 0,58 ml (3,3 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin hozzáadása után kb. 12 órán át keverjük. Ezt követően az elegyhez 10 ml vizet adunk, a vizes réteget 3 x 10 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-

szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilika-gélen gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként hexán és tetrahidrofuran 1:1-től 8:2-ig változó térfogatarányú elegyét használjuk, így 80 mg (0,2 mmol) (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil-pikolinamidot különítünk el, amely 216-217°C-on olvad.

A 45. példa szerint eljárva, azonban a pikolinsavat különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N-(terc-butoxi-karbonil)-glicinből kiindulva, majd a termékről a védőcsoportot eltávolítva:

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-amino-acetamid, op. 144-153°C;

N-(terc-butoxi-karbonil)-2-metil-alaninből kiindulva, és a védőcsoportot eltávolítva:

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-2-amino-2-metil-propionamid-trifluor-acetát, op. 158°C; és

5-butyl-pikolinsavból:

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-5-butyl-pikolinamid, op. 99-104°C.

46. példa

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-etil-karbamid

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R^5 jelentése etil-ureido-metil-csoport.

294 mg (1 mmol), a 31. példában előállított (S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és 0,16 ml (2 mmol) etil-izocianát elegyét 10 ml tetrahidrofuránban keverjük kb. 50°C-on argonban, kb. 60 órán át. Az elegyet ezután szűrjük, és a kiszűrt szilárd anyagot etil-acetát és metanol elegyéből átkristályosítjuk, így 110 mg (0,3 mmol) (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-etil-karbamidot kapunk, amely 219-220°C-on olvad.

47. példa

4-(Amino-metil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 0, R^3 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, és R^4 jelentése amino-metil-csoport.

0,25 g (1,0 mmol) 3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbaldehyd, 0,09 g (1,3 mmol) hidroxil-amin-hidroklorid és 0,064 g (1,6 mmol) nátrium-hidroxid elegyét 2 ml etanolban és 2 ml vízben 1 órán át 60°C-on keverjük. Ezután lehűtjük, ekkor kristályos anyag válik ki. Ezt az anyagot szűréssel elkülönítjük és szárít-

juk. A szűrletet etil-acetáttal keverve újabb kristályos anyag képződik. Az anyagot szűréssel elkülönítjük, és szárítjuk. Az egyesített kristályos anyag 0,186 g (0,68 mmol) 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehyd-oxim.

0,158 g (0,58 mmol), a 22. példában előállított 3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehyd-oxim 20 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0°C-ra történő hűtés után, lassan 1,16 ml (1,16 mmol) 1 mólos tetrahidrofurános lítium-alumínium-hidrid-oldatot adunk. Az elegyet 0°C-on 1 órán át keverjük, majd telített ammónium-klorid-oldatot, vizet és etil-acetátot adunk hozzá. A vizes réteget elválasztjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot gyors kromatográfiás eljárással, 3-10% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal eluálva tisztítjuk, így 4-(amino-metil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különítünk el, amely 197-200°C-on olvad.

48. példa

(S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-[(2-fenil-etil)-amino-metil]-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratóm az 5- és 7-helyzetben és R⁴ jelentése (2-fenil-etil)-amino-metil-csoport.

147 mg (0,5 mmol), a 22. példában előállított (S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehyd, 75 μ l (0,6 mmol) fenetil-amin és 47 mg (0,75 mmol) nátrium-ciano-bór-hidrid elegyét 10 ml metanolban kb. 60°C-on 2 órán át keverjük. Ezután bepároljuk, és a maradékot szilikagélen gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használjuk. A tisztított terméket bepároljuk, hidrokloridsóvá alakítjuk, és etil-acetát és metanol elegyéből átkristályosítjuk, így 68 mg (0,2 mmol) (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-[(2-fenil-etil)-amino-metil]-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidrokloridot kapunk, amely 227-229°C-on olvad.

A 48. példa szerint eljárva, azonban az (S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehyd és/vagy a fenetil-amin helyett különböző kiindulási anyagokat használva, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehydből és glicin-(terc-butyl)-észter-hidrokloridból:

(terc-butyl)-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-il]-metil-amino-acetát;

(S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehydből és glicin-(terc-butyl)-észter-hidrokloridból:

(terc-butyl)-[(S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-il]-metil-amino-acetát;

3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-karbaldehidből és glicin-(terc-butyl)-észter-hidrokloridból:

(terc-butyl)-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-il]-metil-amino-acetát;

glicinamid-hidrokloridból:

(S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-il-metil-amino-acetamid, op. 212-213°C; és

metil-4-(2-amino-etil)-benzoát-hidrokloridból:

metil-(S)-4-{2-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-5-il-metil-amino]-etil}-benzoát, op. 159-160°C.

49. példa

(S)-N³-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-N¹,N²-di(terc-butoxi-karbonil)-formamidin

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R⁵ jelentése N¹,N²-di(terc-butoxi-karbonil)-amidino-amino-metil-csoport.

0,6 g (2 mmol), a 31. példában előállított (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-(amino-metil)-

-1,3-dihidroimidazol-2-tion és 0,65 g (2,2 mmol) N^1, N^2 -di(terc-butoxi-karbonil)-metil-tioamidin elegyét 15 ml tetrahydrofuranban és 0,3 ml vízben kb. 50°C-on argon alatt keverjük 4 órán át. Ezután az elegyet bepároljuk, és a maradékhoz 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot gyors kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként metilén-diklorid és metanol 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 0,54 g (1 mmol) (S)- N^3 -[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]- N^1, N^2 -di(terc-butoxi-karbonil)-formamidint kapunk, amely 155°C-on habzás közben olvad.

A 49. példa szerint eljárva, azonban az N^1, N^2 -di(terc-butoxi-karbonil)-metil-tioamidin helyett különböző kiindulási anyagokat használva, a következő (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

N^1, N^2 -diacetil-metil-tioamidinből:

(S)- N^3 -[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]- N^1, N^2 -diacetil-formamidin, op. 213-214°C; és

N^1 -(terc-butoxi-karbonil)-metil-tioamidinből:

(S)- N^3 -[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]- N^1 -(terc-butoxi-karbonil)-formamidin, op. >280°C.

50. példa

(S)- N^3 -[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-

-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidin

Olyan (Ia) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R^5 jelentése amidino-amino-metil-csoport.

0,34 g (0,6 mmol), az 50. példában előállított (S)- N^3 -[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]- N^1, N^2 -di(terc-butoxi-karbonil)-formamidin 20 ml trifluor-ecetsavval készült oldatát kb. 25°C-on 1,5 órán át keverjük. Az oldatot ezután bepároljuk, és a maradékhoz 100 ml dietil-étert adunk. A dietil-étert dekantáljuk, és a maradékhoz 100 ml dietil-étert adunk. Az elegyet szűrjük, és a szűrési maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot bepároljuk, vákuum alá helyezzük, és a képződött habot dietil-éterrel kezeljük. Az elegyet szűrjük, így 0,28 g (0,6 mmol) (S)- N^3 -[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidin-trifluor-acetátot kapunk, amely 103°C-on habzás közben olvad.

51. példa

(2S)-Amino-3-(3H-imidazol-4-il)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2R-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-propionamid-hidroklorid

Olyan (II) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluor-atom az 5- és 7-helyzetben, és R^{18} jelentése (d) általános képletű

csoport, ebben R^{21} jelentése L-hisztidil-amino-metil-csoport.

0,55 g (1,86 mmol), a 31. példában előállított (R)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion, 0,76 g (1,86 mmol) (S)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[3-(terc-butoxi-karbonil)-3H-imidazol-4-il]-propionsav és 1,07 g (2,05 mmol) PyBOP elegyét argon alatt addig keverjük, amíg homogénné válik. Ezután 1,07 ml (6,15 mmol) dietil-izopropil-etil-amint adunk hozzá, és a keverést kb. 18 órán át folytatjuk. Az elegyet ezután víz és etil-acetát között megosztjuk, a szerves réteget két alkalommal vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfián tisztítjuk, eluálószerként 5% metanolt tartalmazó metiléndikloridot használunk, így 1,003 g (2S)-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[3-(terc-butoxi-karbonil)-3H-imidazol-4-il]-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2R-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-propionamidot kapunk hab alakjában.

0,935 g (2S)-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[3-(terc-butoxi-karbonil)-3H-imidazol-4-il]-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2R-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-propionamidot 45 ml 30%-os vízmentes etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatban oldunk, és az elegyet 18 órán át keverjük, miközben kristályos anyag válik ki. Ezt az anyagot szűréssel elkülönítjük, és 60°C-on vákuumban szárítjuk, így 0,655 g (1,24 mmol) (2S)-amino-3-(3H-imidazol-4-

-il)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2R-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-propionamid-hidrokloridot kapunk, amely 228°C-on olvad.

Az 51. példa szerint eljárva, azonban az (R)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és/vagy az (S)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[3-(terc-butoxi-karbonil)-3H-imidazol-4-il]-propionsav helyett különböző kiindulási anyagokat alkalmazva, a következő (II) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-3-(terc-butoxi-karbonil)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionsavból:

(3S)-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-szukcinaminsav-hidroklorid, op. 220°C;

5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-3-(terc-butoxi-karbonil)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionsavból:

(2S)-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-szukcinaminsav-hidroklorid, op. 220°C;

5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-2,5-di(terc-butoxi-karbonil-amino)-valeriánsavból:

(2S,5)-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-

-valeriánsavamid-hidroklorid, op. 212-216°C;

5-(amino-metil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-2,5-di(terc-butoxi-karbonil-amino)-valeriánsavból:

(2S,5)-diamino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-valeriánsavamid-hidroklorid, op. 191-205°C;

5-(amino-metil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-5-(terc-butoxi-karbonil-guanidino)-valeriánsavból:

(2S)-amino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-5-guanidino-valeriánsavamid-hidroklorid, op. 160°C;

3-amino-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[3-(terc-butoxi-karbonil-3H-imidazol-4-il)]-propionsavból:

(2S)-amino-3-(3H-imidazol-4-il)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionamid-hidroklorid, op. 197-205°C;

5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[3-(terc-butoxi-karbonil)-3H-imidazol-4-il]-propionsavból:

(2S)-amino-3-(3H-imidazol-4-il)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-propionamid-hidroklorid,
op. 195-238°C;

(S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[3-(terc-butoxi-karbonil)-3H-imidazol-4-il]-propionsavból:

(2S)-amino-3-(3H-imidazol-4-il)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2S-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-propionamid-hidroklorid,
op. 225°C;

(S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-4-(acetil-amino)-4-(terc-butoxi-karbonil)-vajsavból:

(2S)-(acetil-amino)-4-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2S-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil-amino-karbonil]-vajsav, op. 159°C;

(S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-2,5-di(terc-butoxi-karbonil-amino)-pentánsavból:

(2S,5)-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2S-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-valeriánsavamid-hidroklorid, op. 233-237°C;

(R)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-2,5-di(terc-butoxi-karbonil-amino)-pentánsavból:

(2S,5)-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2R-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-valeriánsavamid-hidroklorid, op. 128-150°C;

(S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaf-

talin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-3-(terc-butoxi-karbonil)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionsavból:

(3S)-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2S-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-szukcinaminsav-hidroklorid, op. 194°C;

(R)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-3-(terc-butoxi-karbonil)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionsavból:

(3S)-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2R-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-szukcinaminsav-hidroklorid, op. 193°C;

4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tionból és (S)-2,5-di(terc-butoxi-karbonil-amino)-valeriánsavból:

(2S,5)-diamino-N-[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il]-valeriánsavamid-hidroklorid;

4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tionból és (S)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[3-(terc-butoxi-karbonil)-3H-imidazol-4-il]-propionsavból:

(2S)-amino-3-(3H-imidazol-4-il)-N-[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il]-propionamid-hidroklorid, op. 221-224°C;

(S)-5-(metil-amino-metil)-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S)-3-(terc-

-butoxi-karbonil)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionsavból:

(3S)-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2S-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-N-metil-szukcinaminsav-hidroklorid; és
4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tionból és (S)-3-(terc-butoxi-karbonil)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionsavból:

(2S)-amino-N-[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-4-il]-szukcinaminsav-hidroklorid, op. 193-196°C.

52. példa

(2R)-Amino-3-[1-(4,6-difluor-indán-1-il)-1H-imidazol-2-il]-diszulfanil]-propionsav-hidroklorid

Olyan (III) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 0, t értéke 2, R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R²⁷ jelentése (g) általános képletű csoport, ebben R⁴ és R⁵ jelentése egyaránt hidrogénatom, és R²⁸ jelentése 2-amino-2-karboxi-etil-csoport.

1,06 g (2,0 mmol) (R,R')-3,3'-diszulfanil-bisz[terc-butyl-2-(terc-butoxi-karbonil)-amino-propionát] 5 ml etilén-dikloriddal készült oldatát argon alatt -23°C-ra hűtjük. Az oldathoz 51,3 µl (1,0 mmol) brómot csepegtetünk, és az elegyet kb. 20 percig keverjük, majd további 2 ml etilén-dikloriddal hígítjuk. 370 mg (2,0 mmol) kálium-ftálimid 5 ml etilén-dikloriddal készült, és kb. -23°C-ra hűtött szusz-

penziójához adjuk a fenti diszulfid-elegyet. A reakcióelegyet 1 órán át -23°C-on keverjük, majd 45 perc alatt szobahőmérsékletre melegítjük. Ezután szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot benzolban oldjuk. Kromatográfiás tisztítás után 684 mg (R)-N-[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-(terc-butoxi-karbonil)-etil-szulfanil]-ftálimidet kapunk olaj alakjában.

660 mg (1,61 mmol) (R)-N-[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-(terc-butoxi-karbonil)-etil-szulfanil]-ftálimid és 400 mg (1,59 mmol), a 9. példában előállított 1-(4,6-difluor-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion elegyét 8 ml etil-acetátban, argon alatt 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, miközben kristályos csapadék képződik. Az oldószereket csökkentett nyomáson bepárlással eltávolítjuk. A visszamaradó félszilárd anyagot benzollal eldolgozzuk, majd a benzolos elegyet szűrjük. A benzolos oldatot bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk, így 672 mg (terc-butil)-(2R)--(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[1-(4,6-difluor-indán-1-il)-1H-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionátot kapunk.

672 mg (terc-butil)-(2R)--(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-[1-(4,6-difluor-indán-1-il)-1H-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionát és 15 ml trifluor-ecetsav elegyét 15 ml metilén-dikloridban keverjük szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 2 órán át. Az oldószert lepárlással eltávolítjuk, és a maradékról 2 x 50 ml etil-acetátot desztillálunk le.

A terméket éteres hidrogén-klorid-oldattal kezelve 768

mg (1,74 mmol) (2R)-amino-3-[5-(amino-metil)-1-(4,6-difluor-indán-1-il)-1H-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionsav-hidrokloridot kapunk szilárd anyagként, amely 147-154°C-on olvad.

Az 52. példa szerint eljárva, azonban az (R,R')-3,3'-diszulfanil-bisz[terc-butyl-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionát]-ot és/vagy az 1-(4,6-difluor-indán-1-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont különböző kiindulási anyagokkal helyettesítve, a következő (III) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

(R,R')-3,3'-diszulfanil-bisz[metil-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionát]-ból:

(2R)-amino-3-[5-(amino-metil)-1-(4,6-difluor-indán-1-il)-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionát-hidroklorid,
op. 155-157°C;

3,3'-diszulfanil-bisz[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-ből:

2-(2-amino-etil-diszulfanil)-1-(4,6-difluor-indán-1-il)-imidazol-hidroklorid, op. 175-177°C;

(R,R')-3,3'-diszulfanil-bisz[metil-2-(trifluor-acetil-amino)-propionát]-ból:

metil-2-(trifluor-acetil-amino)-3-[1-(4,6-difluor-indán-1-il)-imidazol-2-il-diszulfanil]-amino-propionát, olaj;

(R,R')-3,3'-diszulfanil-bisz[terc-butyl-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionát]-ból:

(2R)-amino-3-[1-(4,6-difluor-indán-2-il)-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionsav-hidroklorid, op. 145-150°C;

1-(4,5-difluor-indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(2R)-amino-3-[1-(4,5-difluor-indán-2-il)-1H-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionsav-hidroklorid, op. 140°C;

1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(2R)-amino-3-[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1H-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionsav-hidroklorid, op. 130°C;

1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(2R)-amino-3-[1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1H-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionsav-hidroklorid, op. 141°C;

1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból:

(2R)-amino-3-[1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1H-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionsav-hidroklorid, op. 130°C;

1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-1,3-dihidroimidazol-5-karbonsavból:

(2R)-amino-3-[5-karboxi-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-imidazol-2-il-diszulfanil]-propionsav-hidroklorid, op. 129-138°C;

1-(4,5-difluor-indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és (S,S')-4,4'-diszulfanil-bisz[(terc-butil)-2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-butirát]-ból:

(2S)-amino-4-[1-(4,5-difluor-indán-2-il)-imidazol-2-il-

-diszulfanil]-vajsav-hidroklorid, op. 146°C;
 3,3'-diszulfanil-bisz[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-
 ből:

2-(2-amino-etil-diszulfanil)-1-(4,5-difluor-indán-2-il)-
 -imidazol-hidroklorid, op. 59°C;
 1-(4,5-difluor-indán-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és
 (S,S')-3,3'-diszulfanil-bisz[(terc-butyl)-2-(terc-butoxi-
 -karbonil-amino)-3-metil-butirát]-ból:

(2S)-amino-3-[1-(4,5-difluor-indán-2-il)-1H-imidazol-2-
 -il-diszulfanil]-3-metil-vajsav-hidroklorid,
 op. 143-149°C;
 1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-5-[(1H)-
 tetrazol-5-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tionból és 3,3'-diszul-
 fanil-bisz[2-(terc-butoxi-karbonil)-etil]-ból:

2-(2-amino-etil-diszulfanil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-
 -tetrahidronaftalin-2-il)-5-[(1H)-tetrazol-5-il]-1,3-di-
 hidroimidazol-hidroklorid, op. 165°C (bomlik); és
 (S)-5-(terc-butoxi-karbonil-amino-metil)-1-(5,7-difluor-
 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-
 ből és (R,R')-3,3'-diszulfanil-bisz[(terc-butyl)-2-(terc-
 butoxi-karbonil-amino)-propionát]-ból:

(2R)-amino-3-[5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-
 -tetrahidronaftalin-2-il)-1H-imidazol-2-il-diszulfanil]-
 -propionsav-hidroklorid, op. 179-180°C.

53. példa

N-(Trifluor-acetil)-L-aszparaginsavanhidrid

7,7 kg (5,3 liter, 37,5 mol) trifluor-ecetsavanhidridet forrásig melegítünk, és a forrásban levő trifluor-ecetsavanhidridhez 30 perc alatt 2,0 kg L-aszparaginsav 9 liter trifluor-ecetsavval fokozatosan, 65°C-ig történő melegítéssel, majd 3 órás keveréssel készült oldatát adjuk. Az elegyből ezután desztillációval 9 liter trifluor-ecetsavat távolítunk el. A maradékot 8 liter hideg hexánhoz adjuk nitrogén alatt. A hexános elegyet 3 órán át jégfürdőben keverjük, közben kristályos anyag válik ki. A kristályos anyagot szűréssel elkülönítjük, és a szűrési maradékot kb. 25 liter hexánnal mossuk. Az anyagot tömegállandóságig szárítjuk vákuumban, 50°C-on, nitrogén alatt. Így 2,9 kg (13,7 mol) N-(trifluor-acetil)-L-aszparaginsavanhidridet kapunk, amely 140-141°C-on olvad. $[\alpha]_D = -27,4^\circ$ ($c = 3,28$, tetrahidrofuran).

54. példa

(S)-2-(Trifluor-acetil-amino)-4-(2,4-difluor-fenil)-4- -oxo-butánsav

Olyan (31) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R^1 jelentése fluoratom a 2- és 4-helyzetben.

2,3 kg (20,0 mol) 1,3-difluor-benzol 5 liter metiléndikloriddal készült oldatát 4,2 kg (20,0 mol), az 53. példában előállított N-(trifluor-acetil)-L-aszparaginsavanhidridhez és 7,4 kg (55,5 mol) alumínium-kloridhoz adjuk 25 liter metilén-dikloridban. A reakcióelegy hőmérsékletét 1,5

óra alatt fokozatosan forrásig emeljük, és további 3 órán át ezen a hőfokon tartjuk. Az elegyet ezután lehűtjük, és erőteljes keverés közben 10 liter vizet és 20 liter 6 n sósavat adunk hozzá. A metilén-dikloridos réteget elválasztjuk, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és atmoszférikus nyomáson desztillálva az illékony komponenseket eltávolítjuk.

A maradékot 40 liter toluolban oldjuk, és vákuumban desztillálva 8 liter párlatot gyűjtünk. Az oldatot 50°C-ra melegítjük, és 8 liter hexánt adunk hozzá. Az elegyet 30°C-ra hűtjük, és 90 liter hexánnal elegyítjük. Ezután 3 órán át 25°C-on keverjük, miközben kristályos anyag képződik. Ezt az anyagot szűréssel elkülönítjük, a szűrési maradékot 3 x 10 liter hexánnal mossuk, majd szobahőmérsékleten, vákuumszáritószekrényben, nitrogén alatt tömegállandóságig szárítjuk. Ily módon 5,2 kg (16,0 mol) (S)-2-(trifluor-acetil-amino)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-oxo-butánsavat kapunk, amely 82,4-84,0°C-on olvad. $[\alpha]_D = +15,2^\circ$ (c = 0,956, CH₃OH).

55. példa

(S)-2-(Trifluor-acetil-amino)-4-(2,4-difluor-fenil)- -butánsav

Olyan (30) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R¹ jelentése fluoratom a 2- és 4-helyzetben.

4,8 kg (14,7 mol), az 54. példában előállított (S)-2-(trifluor-acetil-amino)-4-(2,4-difluor-fenil)-4-oxo-bután-

sav és 0,4 kg aktívált szén (Darco^R) elegyét 5 liter ecet-savban szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután 0,5 kg (50% vizet tartalmazó) Pearlman-féle katalizátorra szűrjük, és 15 liter jégecettel utánamossuk. 1,2 liter (21,8 mol) kénsav 1 liter jégecettel készült oldatát szintén az elegybe szűrjük, majd 2,8 liter jégecettel utánamossuk. A reakcióedényt vákuum/nyomás alkalmazásával három alkalommal nitrogénnel, majd hat alkalommal hidrogénnel öblítjük 68,95 kPa nyomásig. Az elegyet hidrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 24 órán át élénken keverjük. A reakcióedényt ezután nitrogénnel átöblítjük, és az elegyet 4,6 kg nátrium-acetát-trihidrátra szűrjük. A szűrőt 10 liter jégecettel utánamossuk. A jégecetet vákuumban végzett desztillációval eltávolítjuk.

A maradékot 20 liter metilén-diklorid és 40 liter víz között megosztjuk. A vizes réteget 10 liter metilén-dikloriddal extraháljuk, és az egyesített metilén-dikloridos oldatokat 10 liter vízzel mossuk. Ezután 10 kg nátrium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 5 liter metilén-dikloridban oldjuk. Az oldatot nitrogén alatt 15 liter hexánhoz adjuk olyan sebességgel, hogy a hexános elegy hőmérséklete 0 és 5°C között maradjon. Az elegyet hagyjuk 1 órán át állni. A kivált kristályos anyagot szűréssel elkülönítjük, a szűrési maradékot 10 liter hexánnal mossuk, és vákuumban 25°C-on, nitrogén alatt tömegállandóságig szárítjuk. Ily módon 3,3 kg (10,4 mol) (S)-2-(trifluor-acetil-amino)-4-(2,4-difluor-fe-

nil)-butánsavat kapunk, amely 62-83,5°C-on olvad. Egy analitikailag tiszta minta olvadáspontja 86-89°C. $[\alpha]_D = +6,8'$ ($c = 0,995$, CH_3OH).

56. példa

(S)-5,7-Difluor-2-(trifluor-acetil-amino)-3,4-dihidro-1(2H)- -naftalinon

Olyan (29) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben.

2,2 kg (10,6 mol) foszfor-pentaklorid 12 liter metilén-dikloriddal készült szuszpenzióját 5°C-ra hűtjük, és 3,1 kg (9,9 mol), az 55. példában előállított (S)-4-(2,4-difluor-fenil)-2-(trifluor-acetil-amino)-butánsavat adunk hozzá 12 liter metilén-dikloridban, 20 perc alatt. A metanollal megbontott reakcióelegy-részlet vékonyrétegekromatográfiás vizsgálata azt mutatja, hogy a butánsav átalakult a megfelelő savkloriddá.

Az elegyet 30 percig keverjük, majd 4,3 kg alumínium-klorid 38,8 liter metilén-dikloriddal készült szuszpenziójához adjuk olyan sebességgel, hogy a szuszpenzió hőmérséklete 1 és 5°C között maradjon. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 28 kg jéghez és 5,3 kg tömény sósavhoz adjuk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd hagyjuk a hőmérsékletét 20°C-ra emelkedni.

A vizes réteget elválasztjuk, és 2 x 15 liter metilén-dikloriddal extraháljuk. A metilén-dikloridos réteget egy

alkalommal vízzel mossuk, és egyesítjük a metilén-dikloridos extraktumokkal. Az egyesített extraktumokat vízzel mossuk. A vizes fázis pH-ját vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal 6-ra állítjuk. A metilén-dikloridos réteget vízzel és azután telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A metilén-dikloridos oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet atmoszférikus nyomáson bepároljuk, és a maradékot 15 liter metanolban oldjuk. A metanolos oldatot desztilláljuk a metilén-diklorid nyomainak eltávolítására, majd 9,9 liter vizet adunk hozzá. Az elegyet 56°C-ra melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és kb. 12 órán át keverjük. A kivált kristályos anyagot szűréssel elkülönítjük. A szűrési maradékot 15 liter vízzel mossuk. Az elkülönített anyagot vákuumban, szobahőmérsékleten nitrogén alatt tömegállandóságig szárítjuk.

Ezután 5 liter toluolban 90°C-on oldjuk, és az oldathoz 80°C-on 10 liter heptánt adunk. Az elegy hőmérsékletét 1,5 órán át fokozatosan csökkentjük, ezután 5°C-on kb. 12 órán át keverjük. A kivált kristályos anyagot szűréssel elkülönítjük, a szűrési maradékot 15 liter heptánnal mossuk, majd szobahőmérsékleten vákuumban, nitrogén alatt tömegállandóságig szárítjuk. Ily módon 2,0 kg (6,8 mol) (S)-5,7-difluor-2-(trifluor-acetil-amino)-3,4-dihidro-(2H)-naftalin-1-ont kapunk, amely 142,4-144,6°C-on olvad. $[\alpha]_D = -59,4^\circ$ ($c = 0,994$, CH_3OH).

(S)-5,7-Difluor-2-(trifluor-acetil-amino)-1,2,3,4-tetra-
hidronaftalin

Olyan (28) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben.

Egy 1,1 kg (3,8 mol), az 56. példában előállított (S)-5,7-difluor-2-[(trifluor-acetil)-amino]-3,4-dihidro-(2H)-naftalin-1-on, 0,55 kg (50% vizet tartalmazó) Pearlman-féle katalizátort és 11 liter trifluor-ecetsavat tartalmazó reakcióedényt vákuum/nyomás alkalmazásával nyolc alkalommal nitrogénnel, majd nyolc alkalommal hidrogénnel öblítünk 75,85 kPa nyomásig. Az elegyet 862 kPa hidrogénnyomás alatt szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint a naftalin-1-on (S)-1-hidrox-5,7-difluor-2-[(trifluor-acetil)-amino]-3,4-dihidro-(2H)-naftalinná alakult.

Az elegyhez 1,1 liter (19,4 mol) kénsavat adunk 1 liter trifluor-ecetsavban, majd a keverést 862 kPa hidrogénnyomás alatt további 24 órán át folytatjuk. A reakcióedényt nitrogénnel átöblítjük, az elegyet celiten át szűrjük, és 11 liter trifluor-ecetsavval utánamossuk. A szűrlethez 2,8 kg nátrium-acetát-trihidrátot és 80 liter vizet adunk. Ezután 10°C-ra hűtjük, amikor kristályos anyag képződik. Ezt az anyagot szűrőssel elkülönítjük, és a szűrési maradékot 120 liter jegesvízzel mossuk. Szárítás után 0,8 kg (2,9 mol) (S)-5,7-difluor-2-(trifluor-acetil-amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalint kapunk, amely 159,9-160,9°C-on olvad. $[\alpha]_D =$

-56,0° (c = 1,01, CH₃OH).

58. példa

(S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin- -hidroklorid

Olyan (3) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R¹ jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben.

20,8 g (74,5 mmol), az 57. példában előállított (S)-5,7-difluor-2-[(trilfluor-acetil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidronaftalin 187 ml metanollal és 21 ml vízzel készült oldatához 7,8 g (0,2 mol) lítium-hidroxid-monohidrátot adunk. Az elegyet 30 percig visszafolyatás közben forraljuk és keverjük, majd 200 ml metanollal hígítjuk. A hígított elegyhez azután 60 ml vizet, 24,8 ml tömény sósavat és 4,2 g aktivált szenet (Darco^R) adunk. Az elegyet 30 percig keverjük, majd celiten át szűrjük. A szűrletet addig desztilláljuk, amíg a fejhőmérséklet eléri a 75°C-ot. A visszamaradó elegyet hűlni, és kb. 60 órán át állni hagyjuk. Ezután jégfürdőben hűtjük, amikor is kristályos anyag válik ki. Ezt az anyagot szűréssel elkülönítjük, és a szűrési maradékot vízzel mossuk, majd vákuumban, nitrogén alatt, szobahőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. Ily módon 14,8 g (67,6 mol) (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidrokloridot kapunk, op. >280°C. [α]_D = -66,2° (c = 0,162, CH₃OH).

59. példa

(S)-5-(Hidroxi-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-

naftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion

Olyan (27) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben.

15,9 g (162,6 mmol) kálium-tiocianátot nitrogén alatt 175°C-ra hevítve szárítunk, majd vákuum alatt 35°C-ra hűtünk nitrogénnel több alkalommal átöblítve. 15,9 g (176,7 mmol) dihidroxi-aceton és 30,0 g (137,0 mmol), az 58. példában előállított (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin-hidroklorid elegyét 540 ml etil-acetátban a száraz kálium-tiocianáthoz adjuk. A reakcióedényt nitrogénnel átöblítjük, és 40,83 g jégecetet mérünk bele. A reakcióelegyet 35°C-on 2 órán át keverjük, majd 100 ml 1,0 mólos kénsavat adunk hozzá. A keverést még 15 percig folytatjuk, majd az elegyet jégfürdőben hűtjük, és 2,5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal a pH-ját 7-re állítjuk. A szerves réteget 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget 480 ml-re bepároljuk, az elegyet 6°C-ra hűtjük, és 12 órán át állni hagyjuk. A kivált kristályos anyagot szűréssel elkülönítjük, a szűrési maradékot hideg etil-acetáttal mossuk, és az elkülönített anyagot szárítjuk.

Ezután az anyagot 650 ml etil-acetátban és 25 ml vízben oldjuk. Addig desztilláljuk, amíg 500 ml párlatot gyűjtünk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 45 percig keverjük. A kivált kristályos anyagot szűréssel elkülönítjük, a szűrési maradékot hideg etil-acetáttal mossuk, és vákuumban nit-

rogén alatt szárítjuk. Ily módon 30,4 g (107,4 mol) (S)-5-(hidroxi-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 206-207°C-on olvad. $[\alpha]_D = -40^\circ$ ($c = 0,682$, CH_3OH).

60. példa

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamid

Olyan (26) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R^2 jelentése hidrogénatom.

250 ml (6,3 mol) formamidot 175°C-ra melegítünk, és 25,0 g (88,3 mmol), az 59. példában előállított (S)-5-(hidroxi-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont adunk hozzá részletekben, 30 perc alatt, majd a reakcióelegyet nitrogén alatt 1 órán át keverjük. Ezután 50°C-ra hűtjük, 2,5 g aktivált szenet (Darco^R) adunk hozzá, majd 30°C-ra hűtjük, celiten át szűrjük, és 25 ml formamiddal utánamossuk. A szűrletet 95°C-ra melegítjük, és azután 1 liter vizet csepegtetünk hozzá. Az elegyet hagyjuk hűlni, majd szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük. Ezután 0°C-ra hűtjük, a kivált kristályos anyagot szűrőssel elkülönítjük, és szárítjuk.

Az elkülönített anyagot kb. ötszörös tömegű 70% tetrahidrofurán/30% hexán eleggyel keverjük öt percig. Az anyagot szűrőssel elkülönítjük, és a szűrési maradékot 50% tetrahidrofurán/50% hexán eleggyel mossuk, majd tömegállandóságig

szárítjuk. Így 19,5 g (62,7 mmol) (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidot kapunk, amely 245-246°C-on olvad. $[\alpha]_D = +48,9^\circ$ ($c = 0,613$, DMSO).

A 60. példában leírthoz hasonlóan járunk el, de a formamidot karbamiddal helyettesítjük, így (S)-5-(ureido-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiont kapunk, amely 258-260°C-on olvad. $[\alpha]_D = +34,3^\circ$ ($c = 0,574$, DMSO).

61. példa

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamid

Olyan (26) általános képletű vegyület előállítására, amelyben n értéke 1, t értéke 2, R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R^2 jelentése hidrogénatom.

1,0 g (3,5 mmol), az 59. példában előállított (S)-5-(hidroxi-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és 10 g (158,6 mmol) ammónium-formiát elegyét kb. 125°C-on 1 órán át keverjük, majd kb. 138°C-ra melegítjük, és további 35 percig keverjük. Ezután 25 ml vízzel hígítjuk, és hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd kb. 18 órán át állni. A kivált kristályos anyagot szűréssel elkülönítjük, a szűrési maradékot vízzel mossuk, és tömegállandóságig szárítjuk. Ily módon 0,92 g (2,96 mmol) (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamidot

kapunk.

A 61. példában leírthoz hasonlóan eljárva, de az ammónium-formiátot ammónium-acetáttal helyettesítve, (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-acetamidot kapunk, amely 275,5-276 °C-on bomlás közben olvad. $[\alpha]_D = +41,3^\circ$ (c = 1,00, DMSO).

62. példa

(S)-5-(Amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,3-dihidro-2-tioxo-1H-imidazol-hidroklorid

Olyan (25) általános képletű vegyület előállítása, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben.

19,1 g (59,0 mmol), a 60. példában előállított (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-formamid és 25 ml tömény sósav elegyét 400 ml izopropanolban 12 perc alatt visszafolyatás közben forrásig melegítjük, és 1 óra 40 percig ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután desztillációval 150 ml izopropanolt eltávolítunk belőle. Az elegyet fokozatosan szobahőmérsékletre hűtjük, és 3 óra 45 percig keverjük. Az anyagot szűréssel elkülönítjük, és a szűrési maradékot 75 ml izopropanollal mossuk, majd vákuumban, nitrogén alatt 110-125°C-on szárítjuk. Így 15,6 g (47,1 mmol) (S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidrokloridot kapunk, amely 251,9°C-on

olvad. $[\alpha]_D = +10,2^\circ$ ($c = 0,500$, DMSO).

63. példa

In vitro dopamin β -hidroxiláz gátlás

A következőkben egy *in vitro* vizsgálatot írunk le azon vegyületek meghatározására, amelyek gátolják a dopamin β -hidroxilázt (DBH-t). A vizsgálat a tiramin-oktopamin DBH-katalizált átalakulás gátlásán, és a DBH aktivitásának a vizsgált vegyületek által történő gátlásán alapul.

13,8 mU/ml marha adrenális DBH, 2 mM Cu^{2+} , 10 mM aszkorbinsav, 200 $\mu\text{g/ml}$ kataláz és a vizsgálandó vegyület elegyét 0,65 ml 50 mmólos nátrium-acetát pufferben (pH 4,5) 37°C-on inkubáljuk 10 percig. Ezután tiramint adunk hozzá, és a reakcióelegyet 37°C-on ismét 10 percig inkubáljuk. A reakciót 0,1 ml tömény ammónium-hidroxid hozzáadásával leállítjuk. Az oktopamin terméket p-hidroxibenzaldehiddé oxidáljuk 0,2 ml 2%-os nátrium-metaperjodát-oldat hozzáadásával, és az inkubálást még 4 percig folytatjuk. A nátrium-metaperjodát feleslegét 0,2 ml 10%-os nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal redukáljuk, és a p-hidroxibenzaldehid koncentrációt spektrofotometriásan 330 nanométernél mérjük.

Más esetben 0,02 mU/ml marha adrenális DBH, 0,125 M nátrium-acetát, 10 nM fumarát, 0,5 μM CuSO_4 , 100 $\mu\text{g/ml}$ kataláz és 10 mM tiramin Cu^{2+} (2mM) elegyét inkubáljuk 30°C-on 5 percig, majd N,N-dimetil-1,4-difeniléndiamint (DMPD-t) adunk az elegyhez a reakció beindítására. Az elnyelést 515 nanométeren spektrofotometriásan folyamatosan követjük.

A vegyületeket széles koncentráció-tartományban vizsgáltuk, és interpolálással meghatároztuk a vegyületek azon koncentrációját, amely a DBH aktivitásának 50%-os gátlásához szükséges (ID₅₀).

A 63. példa szerint eljárva vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületeket, és azt találtuk, hogy DBH gátló tulajdonságúak. Például az 5-(S)-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid ID₅₀ értéke 8,5 nM.

64. példa

In vivo dopamin β -hidroxiláz gátlás

A következő *in vivo* módszer azon vegyületek meghatározására szolgál, amelyek gátolják a dopamin β -hidroxilázt (DBH-t). A vizsgálat a dopamin és a norepinefrin szövet-koncentrációján, és a vizsgálandó vegyületeknek az erre gyakorolt hatásán alapul.

Hím normális vérnyomású vagy spontán magasvérnyomású patkányoknak 1-10 ml/kg vivőanyagot vagy 0,3-100 mg/kg vizsgálandó vegyületet adunk orálisan vagy intravénásan. Néhány patkánynak napi 1-2 alkalommal egészen 24 napig adagoljuk a vegyületet. Az utolsó dózis után 2-12 órával a patkányokat halotánnal érzéstelenítjük, és lefejezzük. A kiválasztott (például cerebrális, kérgi, velő, mesenterialis, artériás és bal ventrikuláris) szöveteket gyorsan kipreparáljuk, lemérjük és 0,4 ml hideg perklórsavba tesszük. A dopamin és norepinefrin szövet-koncentrációját HPLC eljárás

rással és elektrokémiai detektálási módszerekkel határozzuk meg.

A vegyületeket széles dózistartományban vizsgáltuk, és hatásukat a kontrollokhoz viszonyítottuk. A DBH gátlást a norepinefrin koncentráció statisztikusan szignifikáns ($p \leq 0,05$) csökkenésként, ezzel párhuzamosan a dopamin koncentráció növekedéseként, és a dopamin:norepinefrin arány növekedéseként határoztuk meg.

A 64. példa szerint eljárva vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületeket, és azt találtuk, hogy azok DBH gátló tulajdonságúak. Az 5-(S)-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidrokloridnak a dopamin és norepinefrin koncentrációjára (g/g szövet) és a dopamin/norepinefrin (g/g) arányra gyakorolt hatását spontán magasvérnyomású patkányok bal kamrájában három orális dózis után (amelyet 12 órás intervallumokban adtunk) végzett mérés alapján a következő táblázatban foglaltuk össze. Az értékeket (9 patkány/csoport) átlag $\pm$ standard eltérés formában adtuk meg.

Dózis (mg/kg, po)	Norepinefrin	Dopamin	Dopamin/Norepinefrin
0	1,30 $\pm$ 0,18	0,02 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,00
3	1,26 $\pm$ 0,64	0,06 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,02
10	1,04 $\pm$ 0,37	0,09 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,02
30	0,95 $\pm$ 0,21	0,14 $\pm$ 0,03	0,15 $\pm$ 0,03
100	0,85 $\pm$ 0,17	0,18 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,04

65. példa

Vérnyomáscsökkentő hatás

A következőkben a vérnyomáscsökkentő hatású vegyületek meghatározására alkalmas vizsgálatot írunk le.

Hím, spontán magasvérnyomású patkányokat érzéstelenítünk, és a femorális vagy karotid artériába kanült helyezünk a vérnyomás folyamatos követésére. A patkányokat 30-60 percig hagyjuk magukhoz térni, és azután az alapvérnyomást meghatározzuk. A patkányoknak 10 ml/kg vivőanyagot vagy 0,3-30 mg/kg vizsgálandó vegyületet adunk orálisan vagy intravénásan, és a hatást 4-6 órán át figyeljük.

A vegyületeket széles koncentrációtartományban vizsgáltuk, és a vérnyomáscsökkentő hatást statisztikusan szignifikáns ($p \leq 0,05$) vérnyomáscsökkenésként határoztuk meg a vivőanyaggal kezelt patkányokhoz képest.

A 65. példa szerint eljárva vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületeket, és azt találtuk, hogy azok vérnyomáscsökkentő hatásúak. Például az 5-(S)-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidrokloridnak a dózis előtti átlagos artériás vérnyomás változására gyakorolt hatását mérsékelten spontán magasvérnyomású patkányokban egyetlen orális dózis (mg/kg) beadását követő 4 óra elteltével mért érték alapján a következő táblázatban foglaltuk össze.

Dózis (mg/kg)	Változás az átlagos artériás nyomásban
0	20 mmHg
0,3	27 mmHg
1,0	32 mmHg
3,0	41 mmHg
10	53 mmHg

66. példa

Toxicitás

Az 5-(S)-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid nem volt mutagén a vizsgálatokban. A vegyület letális orális dózisa 1000 mg/kg egérben, és nagyobb mint 2500 és 400 mg/kg patkányban és kutyában.

67. példa

A következő példák jellemző gyógyászati készítményeket mutatnak be, amelyek (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

Orális készítmény

Egy jellemző, orális adagolásra alkalmas oldat összetétele:

(I) általános képletű vegyület	70-700 mg
Citromsav-monohidrát	105 mg
Nátrium-hidroxid	18 mg
Izanyag	
Víz	q.s. 100 ml-ig

Intravénás készítmény

Egy jellemző, intravénás adagolásra alkalmas oldat összetétele:

(I) általános képletű vegyület	7-70 mg
Dextróz-monohidrát	q.s. az izotóniássá tételhez
Citromsav-monohidrát	1,05 mg
Nátrium-hidroxid	0,18 mg
Injekciós víz	q.s. 1,0 ml-ig

Tabletta készítmény

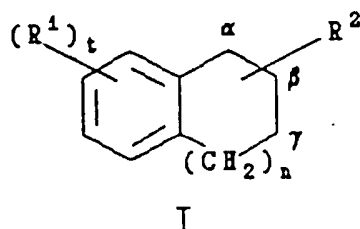
Egy jellemző, (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tabletta a következő kompoensekből állhat:

(I) általános képletű vegyület	25%
Mikrokristályos cellulóz	54%
Sztearinsav	20%
Kolloid kovasav	1%

A 67. példa szerint eljárva (II) vagy (III) általános képletű vegyületet tartalmazó jellemző gyógyászati készítményeket állíthatunk elő.

Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyület



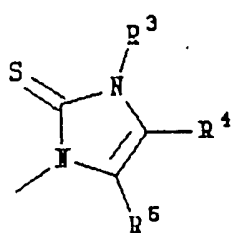
vagy annak egy előgyógyszere, a képletben

n értéke 0, 1 vagy 2;

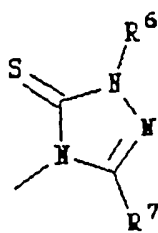
t értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R¹ jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport; és

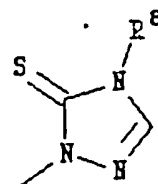
R² az α-, β- vagy γ-helyzetben kapcsolódik és jelentése



(a)



(b)



(c)

(a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ezekben

R⁴ jelentése hidrogénatom;

R³ jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport [amelyben q értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és R⁹ jelentése karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport vagy aril- vagy heteroarilcsoport (amely csoport adott esetben további egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-oxi-, ciano-, 1H-tetrazol-5-il-, karboxil- vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-cso-

porttal helyettesített], és

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $-NHR^{10}$ általános képletű csoport {ebben R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, aroil- vagy heteroaroil-csoport [amely aroil- és heteroaroilcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetyl-csoport vagy terc-butoxi-karbonil-csoport)); vagy

R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, és

R^3 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti); vagy

R^5 jelentése hidrogénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti), és

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, di(1-4 szén-

tomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, formilcsoport, 1-hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy $-\text{CH}_2\text{NHR}^{13}$ általános képletű csoport {amelyben R^{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karboxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, karbamoil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport [amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NHR}^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése a fenti)); vagy R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(\text{CH}_2)_q\text{R}^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti),

- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-amino-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-szulfonil-amino)-anilino-csoport vagy 1H-tetrazol-5-il-amino-csoport, és
- R^5 jelentése cianocsoport, hidroximetil-csoport, 1H-tetrazol-5-il-csoport, 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoport, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport (amelyben R^{14} jelentése a fenti), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport [amelyben R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport] vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti és R^{17} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport); vagy
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti), és
- R^4 és R^5 jelentése egymástól függően di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil- vagy hidroximetil-csoport;
- R^6 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-kar-

bamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-
-oxi-karbonil]-etil-csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, pirrolidin-1-il-metil-csoport,
piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-cso-
port, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos
alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$
általános képletű csoport (amelyben R^{10} és R^{17} jelen-
tése a fenti); és

R^8 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-kar-
bamoil-etil-csoport, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-
-karbonil]-etil-csoport vagy $-NHR^{10}$ általános képletű
csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti); és

gyógyászatiilag elfogadható sói, egyedi izomerjei és izomer-
keverékei.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^2
jelentése a β -helyzetben kapcsolódó (a), (b) vagy (c) álta-
lános képletű csoport.

3. A 2. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^2
jelentése β -helyzetben kapcsolódó (a) általános képletű cso-
port, n értéke 0 vagy 1, és R^5 jelentése di(1-4 szénatomos
alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-
-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil-, 4-(1-4
szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil- vagy $-CH_2NHR^{10}$ álta-
lános képletű csoport (előnyösen ureido-metil-, amino-metil-
vagy acetil-amino-metil-csoport).

4. A 3. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és mindegyik R^1 jelentése fluoratom, előnyösen az 5- és 7-helyzetben.

5. A 4. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^5 jelentése amino-metil-csoport, nevezetesen az 5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és a gyógyászatilag elfogadható sói, előnyösen az (S)-5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion-hidroklorid; vagy

R^5 jelentése ureido-metil-csoport, nevezetesen az 5-(ureido-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion és gyógyászatilag elfogadható sói, előnyösen az (S)-5-(ureido-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion; vagy

R^5 jelentése acetyl-amino-metil-csoport, nevezetesen az N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-acetamid és gyógyászatilag elfogadható sói, előnyösen az (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-acetamid.

6. A 2. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^2 jelentése β -helyzetben kapcsolódó (b) általános képletű csoport, n értéke 0 vagy 1, és R^7 jelentése di(1-4 szénato-

mos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil-, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil- vagy $-\text{CH}_2-\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoport.

7. A 6. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és mindegyik R^1 jelentése fluoratom, előnyösen az 5- és 7-helyzetben.

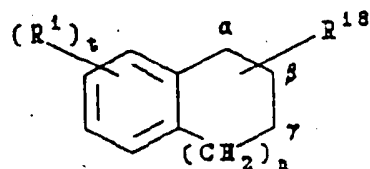
8. A 7. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^6 jelentése hidrogénatom, és R^7 jelentése amino-metil-csoport, nevezetesen az 5-(amino-metil)-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion és gyógyászatilag elfogadható sói, előnyösen az (S)-5-(amino-metil)-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion-hidroklorid.

9. A 2. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^2 jelentése β -helyzetben kapcsolódó (c) általános képletű csoport, n értéke 0 vagy 1, és R^8 jelentése aminocsoport.

10. A 9. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben n értéke 1, t értéke 2, és mindegyik R^1 jelentése fluoratom, előnyösen az 5- és 7-helyzetben, nevezetesen a 4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion, előnyösen az (S)-4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-

-triazol-3-tion.

11. Az 1. igénypont szerinti előgyógyszer, amely egy



II

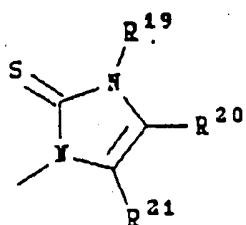
(II) általános képletű vegyület, a képletben

n értéke 0, 1 vagy 2;

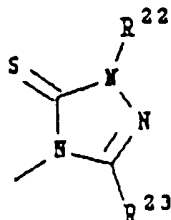
t értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R^1 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport; és

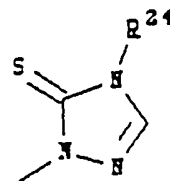
R^{18} az α -, β - vagy γ -helyzetben kapcsolódik, és jelentése



(d)



(e)



(f)

(d), (e) vagy (f) általános képletű csoport, amelyekben

R^{20} jelentése hidrogénatom,

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport {amelyben q értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és R^9 jelentése karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport vagy egy aril- vagy heteroarilcsoport [amely csoport adott esetben egymástól függetlenül egy vagy két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport-

tal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített]] és

R^{21} jelentése $-NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport [amelyben R^{25} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R^{26} jelentése L-alanil-, L-arginil-, L-aszparaginil-, L- α -aszpartil-, L- β -aszpartil-, L-ciszteinil-, L-glutaminil-, L- α -glutamil-, L- γ -glutamil-, N-(1-4 szénatomos alkanoil)-L- α -glutamil-, N-(1-4 szénatomos alkanoil)-L- γ -glutamil-, glicil-, L-hisztidil-, L-izoleucil-, L-leucil-, L-lizil-, L-metionil-, L-ornitinil-, L-fenil-alanil-, L-prolil-, L-szeril-, L-treonil-, L-triptofil-, L-tirozil-, L-valil-, 1-amino-ciklopropil-karbonil-, 1-amino-ciklobutil-karbonil-, 1-amino-ciklopentil-karbonil- vagy 1-amino-ciklohexil-karbonil-csoport]; vagy

R^{20} és R^{21} jelentése egyaránt hidrogénatom,

R^{19} jelentése $-NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport (amelyben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti); vagy

R^{21} jelentése hidrogénatom,

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti); és

R^{20} jelentése $-CH_2NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport (amelyben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti); vagy

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti),

R^{20} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-amino-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-szulfonil-amino)-anilino-csoport vagy 1H-tetrazol-5-il-amino-csoport] és

R^{21} jelentése $-CH_2NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport (amelyben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti); és

R^{22} jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport;

R^{23} jelentése $-CH_2NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport (amelyben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti); és

R^{24} jelentése $-NR^{25}R^{26}$ általános képletű csoport (amelyben R^{25} és R^{26} jelentése a fenti);

és gyógyászatilag elfogadható sói, egyedi izomerjei és izomerkeverékei.

12. A 11. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^{18} jelentése β -helyzetben kapcsolódó (d) általános képletű csoport, n értéke 0 vagy 1, t értéke 2, mindegyik R^1 jelentése fluoratom, és R^{21} jelentése $-CH_2NHR^{26}$ általános képletű csoport.

13. A 12. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben

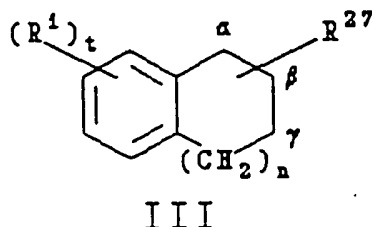
R^1 jelentése fluoratom az 5- és 7-helyzetben, és R^{26} jelentése L-arginil-, L- α -aszpartil-, L- β -aszpartil-, L-hisztidinil- vagy L-ornitinil-csoport.

14. A 13. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^{26} jelentése L- α -aszpartil-csoport, nevezetesen a (3S)-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-szukcinaminsav és gyógyászatilag elfogadható sói, előnyösen a (3S)-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2S-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-szukcinaminsav-hidroklorid; vagy

R^{26} jelentése L-hisztidinil-csoport, nevezetesen a (2S)-amino-3-(3H-imidazol-4-il)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionamid és a gyógyászatilag elfogadható sói, előnyösen a (2S)-amino-3-(3H-imidazol-4-il)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2S-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-propionamid-dihidroklorid; vagy

R^{26} jelentése L-ornitinilcsoport, nevezetesen a (2S,5)-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-valeriánsavamid és gyógyászatilag elfogadható sói, előnyösen a (2S,5)-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2S-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-valeriánsavamid-dihidroklorid.

15. Az 1. igénypont szerinti előgyógyszer, amely egy (III) általános képletű vegyület,



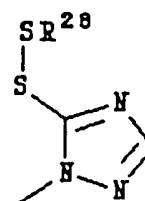
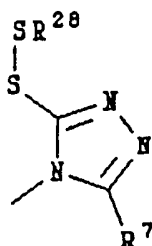
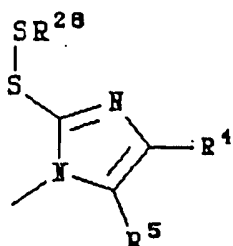
a képletben

n értéke 0, 1 vagy 2;

t értéke 1, 2 vagy 3;

R¹ jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport; és

R²⁷ az α-, β- vagy γ-helyzetben kapcsolódik, és jelentése



(g), (h) vagy (i) általános képletű csoport, amelyekben

R⁴ jelentése hidrogénatom és

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy -NHR¹⁰ általános képletű csoport {amelyben R¹⁰ jelentése hidrogénatom, 1-4

szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkano-

il)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, aroil- vagy heteroaroil-csoport [amely aroil- és heteroaroilcsoport adott esetben egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetilcsoport vagy terc-butoxi-karbonil-csoport)); vagy

R^5 jelentése hidrogénatom, és

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, 1-hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy $-CH_2NHR^{13}$ általános képletű csoport {amelyben R^{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoil-csoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoilcsoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karboxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-4 szénatomos alkil)-cso-

port, karbamoil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aroil-csoport, heteroaroilcsoport, aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport [amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése a fenti)); vagy

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-amino-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-szulfonil-amino)-anilino-csoport vagy 1H-tetrazol-5-il-amino-csoport] és

R^5 jelentése hidroxil-metil-csoport, 1H-tetrazol-5-il-csoport, 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoport, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport (amelyben R^{14} jelentése a fenti), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport [amelyben R^{15} és R^{16} jelentése egymástól

függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport] vagy $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti és R^{17} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^4 és R^5 jelentése egymástól függően di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport vagy hidroximetil-csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} és R^{17} jelentése a fenti); és

R^{28} jelentése 2-6 szénatomos alkilcsoport [amely alkilcsoport egy, vagy egymástól függetlenül két $-\text{N}(\text{R}^{29})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{PO}(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{SO}_3\text{R}^{30}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{30}$ vagy $-\text{OR}^{30}$ általános képletű csoporttal helyettesített (ezekben mindegyik R^{29} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetilcsoport vagy trifluor-acetil-csoport, és mindegyik R^{30} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport];

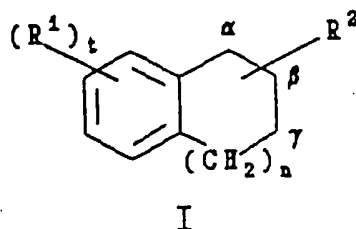
és gyógyászatilag elfogadható sói, egyedi izomerjei és izomerelegyei.

16. A 15. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^{27} jelentése β -helyzetben kapcsolódó (g) általános képletű csoport, n értéke 0 vagy 1, t értéke 2, és mindegyik R^1 jelentése fluoratom, előnyösen az 5- és 7-helyzetben.

17. A 16. igénypont szerinti olyan vegyület, amelyben R^{28} jelentés etil-, 1,1-dimetil-etil- vagy propilcsoport, amely a továbbiakban egy, vagy egymástól függetlenül két karboxil-, metoxi-karbonil-, amino- vagy trifluor-acetil-amino-csoporttal, előnyösen (R)-2-amino-2-metoxi-karbonil-etil-, (R)-2-amino-2-karboxi-etil-, (R)-2-(trifluor-acetil-amino)-2-(metoxi-karbonil)-etil-, 2-amino-etil-, (S)-2-amino-2-karboxi-1,1-dimetil-etil- vagy 3-amino-3-karboxi-prop-1-il-csoporttal helyettesített.

18. Gyógyászati készítmény, amely az 1., 2., 11., 14. vagy 15. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

19. (I) általános képletű vegyület,



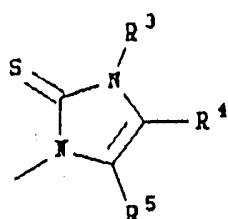
gyógyászati lag elfogadható sóinak, egyedi izomerjeinek, izomerkeveréseinek vagy előgyógyszerének alkalmazása olyan állapotok kezelésére, amelyek dopamin β -hidroxiláz gátlása révén javíthatók, a képletben

n értéke 0, 1 vagy 2;

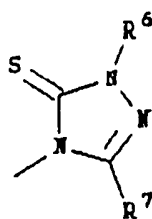
t értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R^1 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport; és

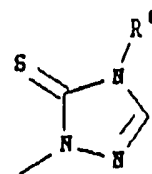
R^2 az α -, β - vagy γ -helyzetben kapcsolódik és jelentése



(a)



(b)



(c)

(a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ezekben

R^4 jelentése hidrogénatom;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoport [amelyben q értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és R^9 jelentése karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport vagy aril- vagy heteroarilcsoport (amely csoport adott esetben további egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-oxi-, ciano-, 1H-tetrazol-5-il-, karboxil- vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített], és

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (ebben R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamo-

il-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, aroil- vagy heteroaroil-csoport [amely aroil- és heteroaroilcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetyl-csoport vagy terc-butoxi-karbonil-csoport)); vagy

R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, és

R^3 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti); vagy

R^5 jelentése hidrogénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti), és

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, formilcsoport, 1-hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, vagy $-CH_2NHR^{13}$ általános képletű csoport (amelyben R^{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szén-

tomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karboxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, karbamoil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport [amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése a fenti)); vagy

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti),

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-amino-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-szulfonil-amino)-anilino-csoport vagy 1H-tetrazol-5-il-amino-cso-

port, és

- R^5 jelentése cianocsoport, hidroximetil-csoport, 1H-tetrazol-5-il-csoport, 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoport, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport (amelyben R^{14} jelentése a fenti), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport [amelyben R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport] vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti és R^{17} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport); vagy
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti), és
- R^4 és R^5 jelentése egymástól függően di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil- vagy hidroximetil-csoport;
- R^6 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport;
- R^7 jelentése hidrogénatom, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} és R^{17} jelen-

tése a fenti); és

R^8 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport vagy $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti).

20. A 19. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyület

5-(amino-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion vagy gyógyászatilag elfogadható sója; vagy

5-(ureido-metil)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tion; vagy

N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-acetamid; vagy

5-(amino-metil)-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion vagy gyógyászatilag elfogadható sói; vagy

4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion;

vagy a 11. és 15. igénypontok szerinti vegyületek csoportjából választott előgyógyszer, így:

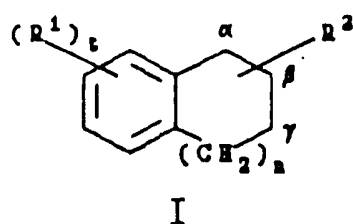
(3S)-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-szukcinaminsav vagy gyógyászatilag elfogadható sói; vagy

(2S)-amino-3-(3H-imidazol-4-il)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-

-il]-propionamid vagy gyógyászatilag elfogadható sói; vagy

(2S,5)-diamino-N-[3-(5,7-difluór-1,2,3,4-tetrahidronaf-
talin-2-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il-metil]-
-valeriánsavamid vagy gyógyászatilag elfogadható sói.

21. Eljárás (I) általános képletű vegyület,



a képletben

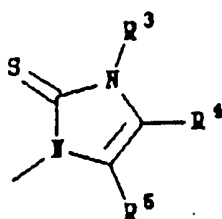
n értéke 0, 1 vagy 2;

t értéke 0, 1, 2 vagy 3;

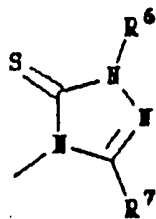
R^1 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-
csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport; és

R^2 az α -, β - vagy γ -helyzetben kapcsolódik, és jelentése

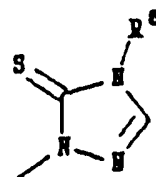
(a), (b) vagy (c) általános képletű csoport:



(a)



(b)



(c)

a képletekben

R^4 jelentése hidrogénatom;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_q R^9$ általános képle-
tű csoport [amelyben q értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és R^9
jelentése karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-

-karbonil-csoport, karbamoilcsoport vagy aril- vagy heteroarilcsoport (amely csoport adott esetben további egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-oxi-, ciano-, 1H-tetrazol-5-il-, karboxil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal helyettesített], és

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (ebben R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, aroil- vagy heteroaroilcsoport [amely aroil- és heteroaroilcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, ciano-csoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxil-csoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetyl-csoport vagy terc-butoxi-karbonil-csoport)); vagy

R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, és

R^3 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport

(amelyben R^{10} jelentése a fenti); vagy

R^5 jelentése hidrogénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti) és

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, formilcsoport, 1-hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, vagy $-CH_2NHR^{13}$ általános képletű csoport {amelyben R^{13} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karbamoilcsoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, karboxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, karbamoil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport [amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport, adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két hidroxilcsoporttal, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-csoporttal, cianocsoporttal, 1H-tetrazol-5-il-csoporttal, karboxilcsoporttal vagy (1-4

- szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített] vagy $-C(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport (amelyben R^{11} és R^{12} jelentése a fenti)); vagy
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti),
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-amino-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-szulfonil-amino)-anilino-csoport vagy 1H-tetrazol-5-il-amino-csoport, és
- R^5 jelentése cianocsoport, hidroximetil-csoport, 1H-tetrazol-5-il-csoport, 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoport, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport (amelyben R^{14} jelentése a fenti), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport [amelyben R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, (1-4 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport], vagy $-CH_2NR^{10}R^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti és R^{17} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport); vagy
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_qR^9$ általános ké-

letű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti) és R^4 és R^5 jelentése egymástól függően di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport vagy hidroximetil-csoport;

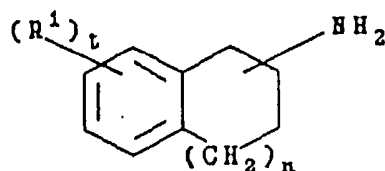
R^6 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport,

R^7 jelentése hidrogénatom, pirrolidin-1-il-metil-csoport, piperidin-1-il-metil-csoport, morfolin-4-il-metil-csoport, piperazin-1-il-metil-csoport, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport vagy $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{17}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} és R^{17} jelentése a fenti); és

R^8 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport, 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport vagy $-\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti);

és gyógyászatilag elfogadható sói, egyedi izomerjei és izomerkeverékei előállítására, azzal jellemezve, hogy

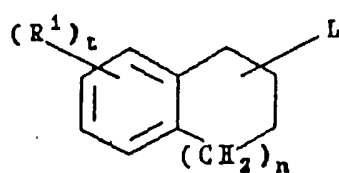
(a) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, egy (3) általános képletű vegyületet



a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy di(alkil-oxi)-acetaldehiddel kémiai redukálószer jelenlétében vagy a katalitikus hidrogénezés körülményei között reagáltatunk, majd azután tiociánsavval viszünk reakcióba; vagy

(b) R^3 és R^4 helyén hidrogénatomot, R^5 helyén hidroximetil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (3) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját, amelyben n , t és R^1 jelentése az (I) általános képletre megadott, tiociánsavval és dihidroxi-acetonnal reagáltatunk, majd adott esetben a reakcióelegyet kénsavval kezeljük; vagy

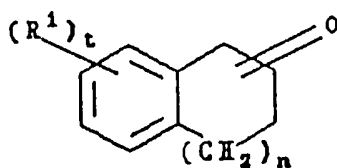
(c) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (c) általános képletű csoport, és ebben R^8 jelentése aminocsoport, egy (5) általános képletű vegyületet,



5

a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, 1,2,4-triazol-4-il-aminnal reagáltatunk, majd kénezünk; vagy

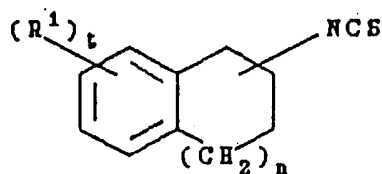
(d) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, egy (7) általános képletű vegyületet,



7

a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, kémiai redukálószer jelenlétében vagy a katalitikus hidrogénezés körülményei között egy 2,2-di(alkil-oxi)-etil-aminnal reagáltatunk, majd tiociánsavval kezelünk; vagy

(e) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, egy (9) általános képletű vegyületet,



9

a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy 2,2-di(alkil-oxi)-etil-aminnal reagáltatunk, majd savval kezelünk; vagy

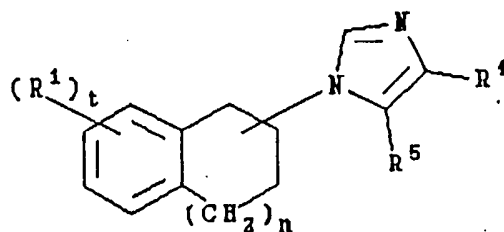
(f) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése egy (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, és R^5 jelentése aminocsoport, egy (9) általános képletű vegyületet amino-acetonitril-hidrokloriddal reagáltatunk, majd bázissal kezelünk; vagy

(g) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és eb-

ben R^3 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^4 jelentése formilcsoport, egy (9) általános képletű vegyületet D-(+)-glükózaminnal reagáltatunk, majd oxidálunk; vagy

(h) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (b) általános képletű csoport, és ebben R^6 jelentése hidrogénatom és R^7 jelentése hidrogénatom, amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, egy (9) általános képletű vegyületet egy $H_2N-HNC(O)R^{34}$ általános képletű vegyülettel [a képletben R^{34} jelentése hidrogénatom, amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, pirrolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport] vagy annak védett származékával reagáltatunk, majd bázissal kezelünk, és szükséges esetben a védőcsoportot eltávolítjuk;

(i) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom, egy (11) általános képletű vegyületet,



amelyben n , t , R^1 , R^4 és R^5 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy erős bázissal reagáltatunk, majd kénezünk; vagy

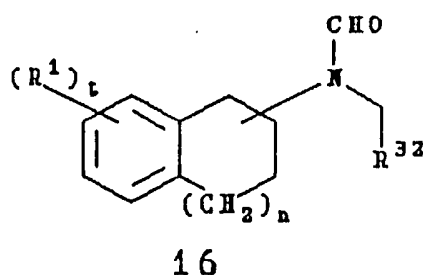
(j) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 jelentése $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoport, egy (11) általános képletű vegyületet, amelyben n , t , R^1 , R^4 és R^5 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy $L-(CH_2)_q R^9$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben L jelentése kilépőcsoport és q és R^9 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, majd kénezünk; vagy

(k) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 jelentése aminocsoport, egy (11) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom és n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy amino-aril- vagy alkil-szulfonáttal reagáltatunk; vagy

(l) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^5 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, egy (11) általános képletű vegyületet, a képletben R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom és n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy alkalmas N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval reagáltatunk,

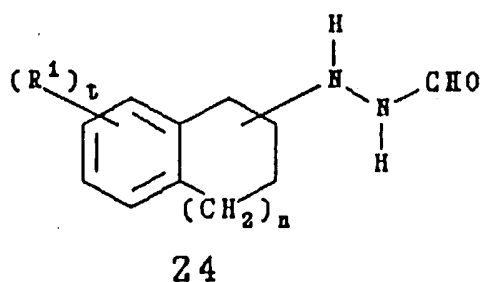
majd kénezünk; vagy

(m) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (a) általános képletű csoport, és ebben R^3 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése cianocsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, és R^4 jelentése hidrogénatom, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, egy (16) általános képletű vegyületet,



a képletben R^{32} jelentése cianocsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport, és n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy $R^{33}C(O)L$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd tiociánsavval kezelünk; vagy

(n) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^2 jelentése (c) általános képletű csoport, és ebben R^8 jelentése hidrogénatom, egy (24) általános képletű vegyületet,



a képletben n , t és R^1 jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy izotiocianáttal reagáltatunk, majd bázissal kezelünk; vagy

(o) olyan (I) általános képletű vegyület savaddíciós sójának előállítására, amelyben R^3 és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^5 jelentése amino-metil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése hidroximetil-csoport, egy $H_2N(O)R^{31}$ általános képletű vegyülettel vagy egy $NH_4^+OC(O)R^{31}$ általános képletű ammóniumsóval [a képletben R^{31} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-csoport] reagáltatunk, ekkor olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^5 jelentése formil-amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-metil- vagy trifluor-(1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-metil-csoport, amely vegyületet adott esetben hidrolizálunk; vagy

(p) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése ureido-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése hidroximetil-csoport, karbamiddal reagáltatunk; vagy

(q) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése 1H-tetrazol-5-il-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, hidrogén-azid-származékkal reagáltatunk; vagy

(r) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése amino-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, re-

dukálunk; vagy

(s) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése karbamoilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, hidrolizálunk; vagy

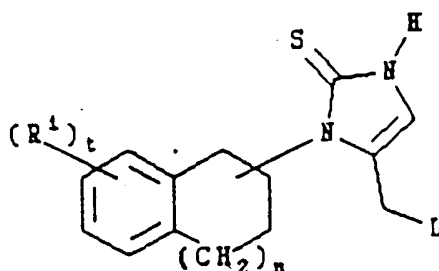
(t) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése 4,5-dihidroimidazol-2-il-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, etilén-diaminnal reagáltatunk; vagy

(u) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ általános képletű csoport, és ebben R^{15} és R^{16} jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése cianocsoport, egy $(CH_3)_2Al-NR^{15}R^{16}$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy

(v) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 vagy R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidroximetil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 vagy R^4 és R^5 egyaránt etoxi-karbonil-csoport, redukálunk; vagy

(w) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése amino-metil-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperolidin-1-il-metil-, piperidin-1-il-metil-, morfolin-4-il-metil-, piperazin-1-il-metil- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazin-1-il-metil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése hidroximetil-cso-

port, (28) általános képletű vegyületté



28

alakítunk, a képletben L jelentése kilépőcsoport és n, t és R^1 jelentése a találmány összefoglalásában az (I) általános képletre megadott; és a (28) általános képletű vegyületet egy $HNR^{36}R^{37}$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben R^{36} és R^{37} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2-$ általános képletű csoport, ebben R^{38} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy

(x) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^4 jelentése amino-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése formilcsoport, hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatunk, majd redukálunk; vagy

(y) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^4 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport, és ebben R^{10} jelentése a fentebb az (I) általános képletre megadott, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése formilcsoport, egy NH_2R^{10} általános képletű aminnal reagáltatunk kémiai redukálószer jelenlétében vagy a ka-

talitikus hidrogénezés körülményei között; vagy

(z) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^4 jelentése 1-hidrox-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése formilcsoport, alkilezünk; vagy

(aa) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-CH_2-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport, és ebben R^{11} jelentése hidrogénatom, acetylcsopót vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, és R^{12} jelentése acetylcsopót vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése aminocsoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése amino-metil-csoport, egy megfelelően helyettesített amidinnel reagáltatunk; vagy

(bb) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-NHC(NH)NH_2$ általános képletű csoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-CH_2NH-C(NH)NH_2$ általános képletű csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-NHC-(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$ általános képletű csoport, és ezekben R^{11} jelentése hidrogénatom, acetylcsopót vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, és R^{12} jelentése acetylcsopót vagy terc-butoxi-karbonil-csoport, savval kezelünk; vagy

(cc) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-NHR^{10}$ általános kép-

letű csoport vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-\text{CH}_2\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoport, és ebben R^{10} jelentése 1-4 szénatomos alkanoil-, trifluor-(1-4 szénatomos alkanoil)-, karbamoil-, (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport vagy aroilcsoport vagy heteroarailcsoport [amely aroil- és heteroarailcsoport adott esetben még egy, vagy egymástól függetlenül két 1-4 szénatomos alkil-oxi-, ciano-, karboxi- vagy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített], egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése aminocsoport, vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése amino-metil-csoport, egy megfelelő acilezőszerrel vagy annak védett származékával acilezünk, és azután szükséges esetben a védőcsoportot eltávolítjuk; vagy

(dd) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése $-\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoport vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése $-\text{CH}_2\text{NHR}^{10}$ általános képletű csoport, és ezekben R^{10} jelentése (1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 vagy R^6 jelentése aminocsoport vagy R^4 , R^5 vagy R^8 jelentése amino-metil-csoport, egy (1-4 szénatomos alkil)-izocianáttal reagáltatunk; vagy

(ee) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^4

jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, egy megfelelő N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval alkilezünk;

(ff) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, egy megfelelő N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval alkilezünk; vagy

(gg) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 és R^4 jelentése egyaránt hidrogénatom és R^5 jelentése di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, vagy amelyben R^3 jelentése hidrogénatom és R^4 és R^5 jelentése egyaránt di(1-4 szénatomos alkil)-amino-metil-, piperidin-1-il-metil- vagy morfolin-4-il-metil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom, egy tiol-védőcsoporttal megvédünk, egy megfelelő N,N-diszubsztituált metilén-ammónium-sóval alkilezünk, és azután a védőcsoportot eltávolítjuk; vagy

(hh) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^5 jelentése vagy R^4 és R^5 jelentése egyaránt 1H-tetrazol-5-il-karbamoil-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-karbamoil-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport vagy 2-

-(dimetil-amino)-etil-merkaptó-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 jelentése vagy R^4 és R^5 jelentése egyaránt karboxilcsoport vagy annak származéka, egy megfelelő aminnal vagy tiollal reagáltatunk;

(ii) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^6 vagy R^8 jelentése 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 vagy R^6 és R^8 jelentése hidrogénatom, egy (1-4 szénatomos alkil)-akriláttal reagáltatunk; vagy

(jj) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karboxilcsoport vagy karboxilcsoporttal helyettesített csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport vagy egy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített csoport, hidrolizálunk; vagy

(kk) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karbamoilcsoport vagy egy karbamoilcsoporttal helyettesített csoport, egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karboxilcsoport vagy egy karboxilcsoporttal helyettesített csoport, aminálunk; vagy

(ll) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoport vagy egy (1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített csoport, egy

(I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése karboxilcsoport vagy egy karboxilcsoporttal helyettesített csoport, egy 1-4 szénatomos alkohollal reagáltatunk; vagy

(mm) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^1 jelentése hidroxilcsoport és/vagy R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport még egy vagy két hidroxilcsoporttal is helyettesített), egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése metoxicssoport és/vagy amelyben R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 vagy R^8 jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport még egy vagy két metoxicssoporttal is helyettesített) demetilezünk; vagy

(nn) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R^{10} jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport még egy 1H-tetrazol-5-il-csoporttal is helyettesített), egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 , R^5 , R^6 vagy R^8 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport vagy amelyben R^4 , R^5 vagy R^7 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport, és ezekben R^{10} jelentése aroil-, heteroaroil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-4

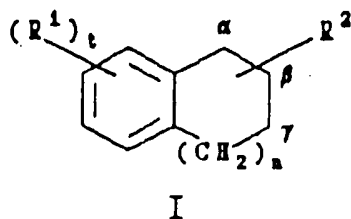
szénatomos alkil)-csoport (amely aroil-, heteroaroil-, aril- és heteroarilcsoport, még cianocsoporttal is helyettesített) hidrogén-aziddal reagáltatunk; vagy

(oo) gyógyászatilag elfogadható só előállítására egy nem só formában levő (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható szervetlen vagy szerves savval vagy bázissal reagáltatunk; vagy

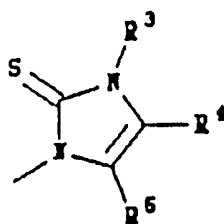
(pp) a szabad sav vagy bázis forma előállítására a megfelelő savaddíciós vagy bázisaddíciós só formájában levő (I) általános képletű vegyületet alkalmas bázissal illetve savval reagáltatjuk; vagy

(qq) egyedi sztereoizomer előállítására egy (I) általános képletű vegyület sztereoizomer keverékét szétválasztjuk; vagy

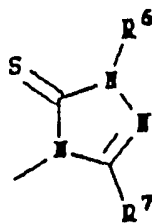
(rr) egy 11. igénypont szerinti (II) általános képletű előgyógyszer előállítására egy L-aminosav védett származékát egy



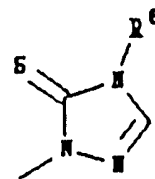
(I) általános képletű vegyülettel vagy gyógyászatilag elfogadható sójával, egyedi izomerjével vagy izomerkeverékével reagáltatjuk, a képletben n , t és R^1 jelentése a 11. igénypontban a (II) általános képletűre megadott; és R^2 az α -, β - vagy γ -helyzetben kapcsolódik, és jelentése



(a)



(b)



(c)

(a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ezekben

R^4 jelentése hidrogénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti), és

R^5 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport); vagy

R^4 és R^5 jelentése egyaránt hidrogénatom, és

R^3 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti); vagy

R^5 jelentése hidrogénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti), és

R^4 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti); vagy

R^3 jelentése hidrogénatom vagy $-(CH_2)_q R^9$ általános képletű csoport (amelyben q és R^9 jelentése a fenti),

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-C(O)R^{14}$ általános képletű csoport [amelyben R^{14} jelentése aminocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, 2-(dimetil-amino)-etil-amino-csoport, 4-metil-piperazin-1-il-csoport, 2-(dimetil-

-amino)-etil-merkaptó-csoport, 4-(metil-szulfonil-amino)-anilino-csoport, vagy 1H-tetrazol-5-il-amino-csoport], és

R^5 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti); és

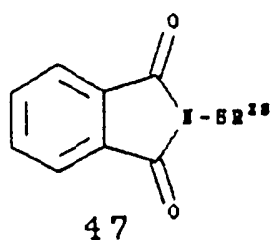
R^6 jelentése hidrogénatom, 2-karboxi-etil-csoport, 2-karbamoil-etil-csoport vagy 2-[(1-4 szénatomos alkil)-oxi-karbonil]-etil-csoport;

R^7 jelentése $-CH_2NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti); és

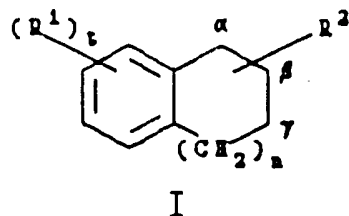
R^8 jelentése $-NHR^{10}$ általános képletű csoport (amelyben R^{10} jelentése a fenti);

és kívánt esetben egy nem só formában levő (II) általános képletű vegyületet egy gyógyászatilag elfogadható szervetlen vagy szerves savval vagy bázissal gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk; vagy kívánt esetben egy (II) általános képletű vegyület megfelelő savaddíciós sóját vagy bázisaddíciós sóját egy alkalmas bázissal illetve savval reagáltatjuk a szabad sav vagy bázis formában levő (II) általános képletű vegyület előállítására; vagy kívánt esetben egy (II) általános képletű vegyület sztereoizomerelegyét egyedi sztereoizomerekre választjuk szét, vagy

(ss) egy (47) általános képletű vegyületet



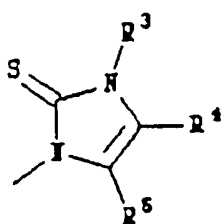
vagy védett származékát, a képletben R^{28} jelentése a (III) általános képletű vegyületre megadott, egy



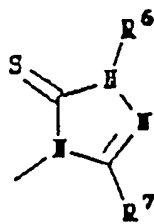
(I) általános képletű vegyülettel vagy gyógyászatilag elfogadható sójával, egyedi izomerjével vagy izomerelegyével reagáltatunk, a képletben

n , t és R^1 jelentése a fenti, és

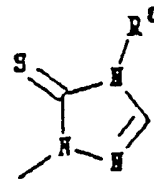
R^2 az α -, β - vagy γ -helyzetben kapcsolódik, és jelentése



(a)



(b)



(c)

(a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, ezekben

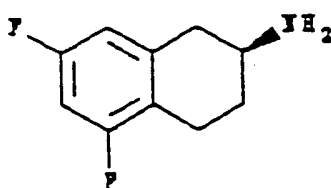
R^3 , R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom, és

R^4 , R^5 és R^6 jelentése a (III) általános képletű vegyületre megadott;

és szükséges esetben a 15. igénypont szerinti (III) általános képletű előgyógyszer előállítására a védőcsoportokat eltávolítjuk, és kívánt esetben egy nem só formában levő (III) általános képletű vegyületet egy gyógyászatilag elfogadható szervetlen vagy szerves savval vagy bázissal gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk; vagy kívánt esetben egy (III) általános képletű vegyület megfelelő savaddíciós sóját vagy

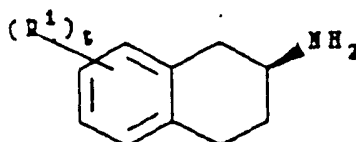
bázisaddíciós sóját egy alkalmas bázissal illetve savval reagáltatjuk a szabad sav vagy bázis formában levő (III) általános képletű vegyület előállítására; vagy kívánt esetben egy (III) általános képletű vegyület sztereoizomerelegyét egyedi sztereoizomerekre választjuk szét.

22. Egy



képletű vegyület, nevezetesen (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il-amin.

23. Eljárás (3a) általános képletű vegyület S-enantiomerjének



3(a)

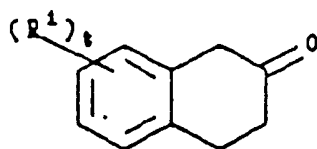
előállítására, a képletben

t értéke 0, 1, 2 vagy 3, előnyösen 2; és

R¹ jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-csoport vagy 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoport, előnyösen fluoratom az 5- és 7-helyzetben;

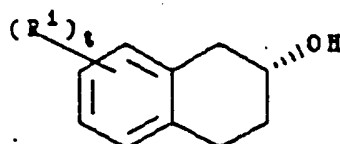
azzal jellemezve, hogy

(a) egy (7b) általános képletű vegyületet



7(b)

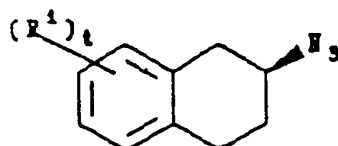
(2S)-(dimetil-amino)-1R-fenil-propanol és 2-(etil-amino)-piridin jelenlétében redukálunk, ekkor egy (6c) általános képletű vegyület (R)-enantiomerje



6(c)

képződik,

(b) a (6c) általános képletű vegyület R-enantiomerjét metánszulfonil-kloriddal, majd egy azid-sóval reagáltatjuk



4(a)

(4a) általános képletű vegyület (S)-enantiomerjének képződése közben, és

(c) a kapott származékot redukáljuk.

A képviselő:

ADVOPATENT
SZABADALMI IRODA
KARÁCSONYI BÉLA
szabadalmi ügyvivő

Régi mester

fin 04