(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 31 102 T2** 2004.04.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 757 677 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 31 102.6**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/04783**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 916 449.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/029165**
(86) PCT-Anmeldetag: **25.04.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **02.11.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.02.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **18.06.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.04.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 233/84**
**A61K 31/415, A61K 31/41, C07D 233/88, C07D 233/90, C07D 249/12, C07D 249/14, C07D 401/06, C07D 401/12, C07D 403/04, C07D 403/10**

(30) Unionspriorität:

| | | |
|---|---|---|
| **233835** | **26.04.1994** | **US** |
| **233655** | **26.04.1994** | **US** |
| **403209** | **17.03.1995** | **US** |

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:
**Roche Palo Alto LLC, Palo Alto, Calif., US**

(74) Vertreter:
**Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 80803 München**

(72) Erfinder:
**MARTINEZ, R., Gregory, Mountain View, US; REPKE, B., David, Milpitas, US; TEITELBAUM, J., Philip, Boulder Creek, US; WALKER, A., Keith, Los Altos Hills, US; GOODING, W., Owen, Los Gatos, US; WHITING, L., Roger, Los Altos, US; BANSAL, P., Rekha, Santa Clara, US; MUEHLDORF, V., Alexander, Sunnyvale, US; O'YANG, Counde, Sunnyvale, US**

(54) Bezeichnung: **BENZOCYCLOHEXYLIMIDAZOLTHION-DERIVATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Gebiet der Erfindung:

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Benzocyclohexylimidazolthion-Dopamin-β-Hydroxylase-Inhibitoren und die Verfahren zur Verwendung und Herstellung derartiger Inhibitoren.

Beschreibung des Gebiets:

[0002] Dopamin ist ein Catecholamin-Neurotransmitter, der hauptsächlich zusammen mit spezifischen dopaminergen Rezeptoren im zentralen Nervensystem gefunden, wird. Noradrenalin ist ein zirkulierendes Catecholamin; welches an diskreten adrenergen Rezeptoren in peripheren Systemen wirkt. Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) katalysiert die Umwandlung von Dopamin in Noradrenalin und wird sowohl in zentralen als auch in peripheren sympathischen Neuronen gefunden. Die Inhibierung von DBH erhöht die Dopamin-Spiegel durch Blockieren von dessen Metabolismus und verringert gleichzeitig die Noradrenalin-Spiegel durch Blockieren von dessen Synthese. Demgemäß sind Arzneistoffe, welche DBH inhibieren, zur Behandlung von Krankheiten, die mit verringerten Dopamin-Spiegeln verbunden sind (z. B. Parkinson-Krankheit), und zur Behandlung von Krankheiten nützlich, die mit erhöhten Noradrenalin-Spiegeln verbunden sind (z. B. Bluthochdruck, dekompensierte Herzinsuffizienz usw.). Fusarsäure, ein DBH-Inhibitor, verringert den Tremor und andere Abnormalitäten, die mit der Parkinson-Krankheit verbunden sind. Fusarsäure verringert auch den Blutdruck bei Hochdruck-Patienten; jedoch wird auch die Freisetzung von Noradrenalin aus der Nebenniere und eine resultierende Tachykardie beobachtet. Andere, selektivere DBH-Inhibitoren sind bekannt, besitzen aber häufig nachteilhafte Wirkungen.

[0003] Die EP-A-O 207 563, die US-A-3547942, Chem. Abs. 75 (1971), 76683 & RN 33457-39-5 und Chem. Abs. 110 (1989), 389969 & RN 118240-10-1 offenbaren gewissen α-substituierte Tetrahydronaphthalin-Derivate hauptsächlich als Unkraut-Kontrollmittel oder fungizide Mittel.

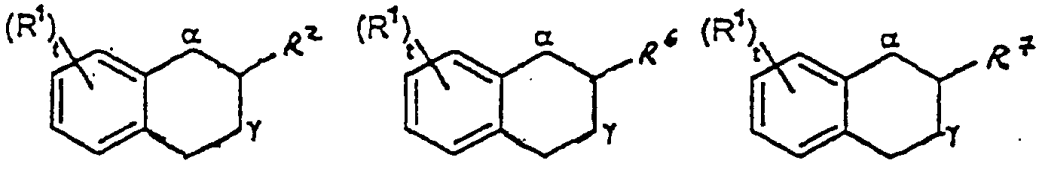
[0004] J. Med. Chem. 29 (1986), 2465–2472, J. Med. Chem. 30 (1987), 486–494, und J. Med. Chem. 33 (1990), 781–789, offenbaren gewisse Dopamin-β-Hydroxylase-Inhibitoren. Die Verbindungen bestehen aus einem gegebenenfalls substituierten Phenyl-Rest und einer funktionellen Imidazol-2-thion-Gruppe, welche über einen flexiblen Abstandshalter (eine gegebenenfalls substituierte Alkylkette mit variabler Länge) verbunden sind.

[0005] J. Med. Chem. 32 (1989), 779–783, J. Med. Chem. 33 (1990), 1541–1574, und J. Med. Chem. 36 (1993), 2542–2551, offenbaren gewisse 2-Aminotetraline, die Wechselwirkungen mit dem 5-$HT_{1A}$-Rezeptor zeigen oder als Ligand für einen neuen Rezeptor mit δ-artiger neuromodulatorischer Aktivität wirken.

[0006] Chem. Lett. 2 (1984), 239–242 offenbart ein chirales Hydrid, welches prochirale cyclische Ketone, wie β-Tetralone, reduzieren kann.

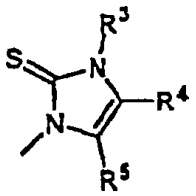
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, II oder III



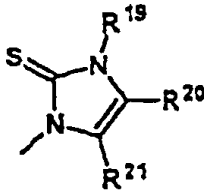
I II III

worin:
t für 0, 1, 2 oder 3 steht;
$R^1$ unabhängig Halogen, Hydroxy oder ($C_{1-4}$)-Alkoxy ist; und
$R^2$ eine Gruppe der Formel (a) ist



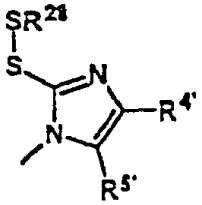
(a)

in der:
$R^3$ Hydro ist, $R^4$ Hydro ist und $R^5$ für $NHR^{10}$ steht; oder
$R^3$ für $-(CH_2)_qR^9$ steht, $R^4$ für Hydro steht und $R^5$ für Hydro steht; oder $R^3$ für $-(CH_2)_qR^9$ steht, $R^4$ für Hydro steht und $R^5$ für $NHR^{10}$ steht; oder $R^3$ für $-NHR^{10}$ steht und $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind; oder $R^3$ Hydro oder $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^4$ für $(C_{1-4})$-Alkyl, Di-$(C_{1-4})$-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Formyl, 1-Hydroxy$(C_{1-4})$-alkyl oder $-CH_2NHR^{13}$ steht und $R^5$ Hydro ist; oder $R^3$ Hydro oder $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^4$ Hydro, $(C_{1-4})$-Alkyl oder $-C(O)R^{14}$ ist und $R^5$ Cyano, Hydroxymethyl, 1H-Tetrazol-5-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-$(C_{1-4})$-Alkylpiperazin-1-ylmethyl, $-C(O)R^{14}$, $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ oder $-CH_2NR^{10}R^{17}$ st; und
$R^3$ Hydro oder $-(CH_2)_qR^9$ ist und $R^4$ und $R^5$ unabhängig Di-$(C_{1-4}$-alkylaminmethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl oder Hydroxymethyl sind;
$R^6$ eine Gruppe der Formel (d)



(d)

ist, in der:
$R^{19}$ Hydro oder $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^{20}$ Hydro ist und $R^{21}$ für $-NR^{25}R^{26}$ steht; oder
$R^{19}$ für $-NR^{25}R^{26}$ steht, $R^{20}$ und $R^{21}$ jeweils Hydro sind; oder
$R^{19}$ Hydro oder $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^{20}$ für $-CH_2NR^{25}R^{26}$ steht und $R^{21}$ Hydro ist; und
$R^{19}$ Hydro oder $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^{20}$ Hydro, $(C_{1-4})$-Alkyl oder $-C(O)R^{14}$ ist und $R^{21}$ für $-CH_2NR^{25}R^{26}$ steht;
$R^7$ eine Gruppe der Formel (g)



(g)

ist, in der
$R^{4'}$ Hydro ist und $R^{5'}$ für $-NHR^{10}$ steht; oder
$R^{4'}$ für $(C_{1-4})$Alkyl, Di-$(C_{1-4})$-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-1-ylmethyl, 1-Hydroxy-$(C_{1-4})$-alkyl oder $-CH_2NHR^{13}$ steht und $R^{5'}$ Hydro ist; oder
$R^{4'}$ Hydro, $(C_{1-4})$-Alkyl oder $-C(O)R^{14}$ ist und $R^{5'}$ Hydroxymethyl, 1H-Tetrazol-5-yl, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Piperazin-1ylmethyl, 4-$(C_{1-4})$-Alkylpiperazin-1-ylmethyl; $-C(O)R^{14}$, $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ oder $-CH_2NR^{10}R^{17}$ ist; oder
$R^{4'}$ und $R^{5'}$ abhängig Di-$(C_{1-4})$-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmorpholin-4-ylmethyl oder Hydroxymethyl sind;
$R^{28}$ für $(C_{2-6}$c)-Alkyl steht {wobei das Alkyl weiter mit einem bis zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus $-N(R^{29})_2$, $-C(O)OR^{30}$, $-PO(OR^{30})_2$, $-SO_3R^{30}$, $-SO_2NHR^{30}$ und $-OR^{30}$ ausgewählt sind};
q für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht;
$R^9$ Carboxy, $(C_{1-4})$-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl oder eine Gruppe ist, die aus Aryl und Heteroaryl ausgewählt ist (wobei die Gruppe gegebenenfalls weiter mit einem bis zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus

Hydroxy, ($C_{1-4}$)-Alkyloxy, Cyano, 1H-Tetrazol-5-yl, Carboxy und ($C_{1-4}$)-Alkoxycarbonyl ausgewählt sind;
$R^{10}$ Hydro, ($C_{1-4}$)-Alkanoyl, Trifluor-($C_{1-4}$)-alkanoyl, Carbamoyl, ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl, ($C_{1-4}$)-Alkylcarbamoyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylcarbamoyl, Amino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, ($C_{1-4}$)-Alkylamino($C_{1-4}$)-alkanoyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylamino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, eine Gruppe, die aus Aroyl und Heteroaroyl ausgewählt ist (wobei das Aroyl und Heteroaroyl gegebenenfalls weiter mit einem bis zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus Hydroxy, ($C_{1-4}$)-Alkyloxy, Cyano, 1 H-Tetrazol-5-yl, Carboxy und ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl ausgewählt sind), oder -($CNR^{11}$)$NHR^{12}$ ist;
$R^{11}$ und $R^{12}$ unabhängig Hydro, Acetyl oder tert-Butoxycarbonyl sind;
$R^{13}$ Hydro, ($C_{1-4}$)-Alkyl, ($C_{1-4}$)-Alkanoyl, Trifluor-($C_{1-4}$)-alkanoyl, Carbamoyl, ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl, ($C_{1-4}$)-Alkylcarbamoyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylcarbamoyl, Amino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, ($C_{1-4}$)-Alkylamino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylamino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, Carboxy-($C_{1-4}$)-alkyl, ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl-($C_{1-4}$)-alkyl, Carbamoyl-($C_{1-4}$)-alkyl, eine Gruppe, die aus Aroyl, Heteroaryl, Aryl-($_{1-4}$)-alkyl und Heteroaryl-($C_{1-4}$)-alkyl ausgewählt ist (wobei Aroyl, Heteroaroyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls weiter mit einem bis zwei Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus Hydroxy, ($C_{1-4}$)-Alkyloxy, Cyano, 1H-Tetrazol-5-yl, Carboxy und ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl ausgewählt sind) oder -C($NR^{11}$)$NR^{12}$ ist;
$R^{14}$ Amino, Hydroxy, ($C_{1-4}$)-Alkyloxy, 2-(Dimethylamino)ethylamino, 4-Methylpiperazin-1-yl, 2-(Dimethylamino)ethylmercapto, 4-(Methylsulfonylamino)anilino oder 1H-Tetrazol-5-ylamino ist;
$R^{15}$ und $R^{16}$ unabhängig Hydro, ($C_{1-4}$)-Alkyl oder Trifluor-($C_{1-4}$)-alkyl sind; $R^{17}$Hydro oder ($C_{1-4}$)-Alkyl ist;
$R^{25}$ Hydro oder ($C_{1-4}$)-Alkyl ist;
$R^{26}$ für L-Alanyl, L-Arginyl, L-Asparaginyl, L-α-Aspartyl, L-β-Aspartyl, L-Cysteinyl, L-Glutaminyl, L-α-Glutamyl, L-γ-Glutamyl, N-($C_{1-4}$)-Alkanoyl-L-α-glutamyl, N-($C_{1-4}$)-Alkanoyl-L-γ-glutamyl, Glycyl, L-Histidyl, L-Isoleucyl, L-Leucyl, L-Lysyl, L-Methionyl, L-Ornithinyl, L-Phenylalanyl, L-Prolyl, L-Seryl, L-Threonyl, L-Tryptophyl, L-Tyrosyl, L-Vayl, 1-Aminocyclopropylcarbonyl, 1-Aminocyclobutyfcarbonyl, 1-Aminocyclopentylcarbonyl oder 1-Aminocyclohexylcarbonyl steht;
$R^{29}$ unabhängig Hydro, Acetyl oder Trifluoracetyl ist;
$R^{30}$ unabhängig Hydro oder ($C_{1-5}$)-Alkyl ist;
Aryl einen organischen Rest bedeutet, der von einem aromatischen Kohlenwasserstoff abstammt, der 6 bis 14 Kohlenstoffatome enthält, und monocyclische oder kondensierte carbocyclische aromatische Ringe. einschließt, wobei der Arylrest gegebenenfalls weiter mit einem bis zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus Halogen und Cyano ausgewählt sind;
Aroyl den Rest -C(O)R bedeutet, worin R Aryl ist, wie oben definiert;
Heteroaryl einen organischen Rest bedeutet, der von einem aromatischen Kohlenwasserstoff abstammt, der 5 bis 14 Atome enthält, von denen 1 bis 5 Heteroatome sind, die aus N, O oder S ausgewählt sind, und monocyclische, kondensierte heterocyclische und kondensierte carbocyclische und heterocyclische aromatische Ringe einschließt, wobei der Heteroaryl-Rest gegebenenfalls weiter mit einem bis zwei
Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus Halogen und Cyano ausgewählt sind;
Heteroaroyl den Rest-C(O)R bedeutet, worin R Heteroaryl ist, wie oben definiert;
und die pharmazeutisch annehmbaren Salze, einzelnen Isomere und Mischungen von Isomeren derselben.

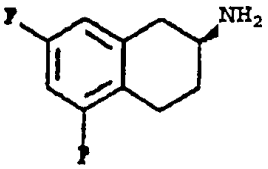
[0008] Bevorzugte Verbindungen sind in den Unteransprüchen definiert.

[0009] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I, II oder III oder ein einzelnes Isomer, eine Mischung von Isomeren oder das bzw. die pharmazeutisch annehmbare(n) Salze) derselben in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen umfaßt.

[0010] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I, II oder III oder eines einzelnen Isomers, einer Mischung von Isomeren oder des bzw. der pharmazeutisch annehmbaren Salzes) für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Zustandes, der durch Inhibierung der Dopamin-β-Hydroxylase verbessert werden kann, bei einem Tier bzw. Menschen, der dies benötigt, d. h. zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, von Bluthochdruck oder von dekompensierter Herzinsuffizienz.

[0011] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind die Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, II oder III, die in „Detaillierte Beschreibung der Erfindung" dargelegt sind.

[0012] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist eine Verbindung der Formel:




nämlich (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin.

[0013] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung von (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin (siehe „Detaillierte Beschreibung der Erfindung").

## DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

### Definitionen:

[0014] Wie hierin verwendet:
bedeutet „($C_{1-4}$)-Alkyl" einen geraden oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoff-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (z. B. Methyl, Ethyl, Prop-1-yl, Prop-2-yl, But-1-yl, But-2-yl, 2-Methylpropyl und 1,1-Dirnethylethyl).
[0015] „Trifluor-($C_{1-4}$)-alkyl" bedeutet einen Alkylrest, wie oben definiert, mit einem bis zu der bezeichneten Zahl an Kohlenstoff-Atomen, in dem eine Trifluormethyl-Gruppe enthalten ist (z. B. schließt Trifluor-($C_{1-4}$)-alkyl Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorprop-1-yl, 1,1,1-Trifluorprop-2-yl usw. ein).
[0016] „($C_{1-4}$)-Alkyloxy" bedeutet den Rest -OR, in dem R Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffen, wie bezeichnet, ist (z. B. Methoxy, Ethoxy, Prop-1-yloxy, Prop-2-yloxy, But-1-yloxy, But-2-yloxy, 2-Methylprop-1-yloxy und 2-Methylprop-2-yloxy).
[0017] „Aryl", wie in Aryl oder Aryl-($C_{1-4}$)-alkyl, bedeutete einen organischen Rest, der von einem aromatischen Kohlenwasserstoff abgeleitet ist, der 6 bis 14 Kohlenstoff-Atome enthält, und schließt monocyclische oder kondensierte carbocyclische aromatische Ringe ein (z. B. Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, gegebenenfalls weiter mit einem bis zwei Substituenten substituiert, die unabhängig aus Halogen und Cyano ausgewählt sind).
[0018] „Aroyl" bedeutet den Rest -C(O)R, in dem R Aryl, wie oben definiert, ist (z. B. Benzoyl).
[0019] „Heteroaryl", wie in Heteroaryl oder Heteroaryl-($C_{1-4}$)-alkyl, bedeutet einen organischen Rest, der von einem aromatischen Kohlenwasserstoff abgeleitet ist, welcher 5 bis 14 Atome enthält, von denen 1 bis 5 Heteroatome sind, die aus N, O oder S ausgewählt sind, und schießt monocyclische, kondensierte heterocyclische und kondensierte carbocyclische und heterocyclische aromatische Ringe ein (z. B. Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrimdinyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Purinyl, Isochinolyl, Pterdinyl, Perimidinyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl), welche gegebenenfalls weiter mit einem bis zwei Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus Halogen und Cyano ausgewählt sind.
[0020] „Heteroaroyl" bedeutet den Rest -C(O)R, worin R Heteroaryl, wie oben definiert, ist (z. B. Nicotinoyl, 2-Furanoyl, Picolinoyl).
[0021] „Carbamoyl", wie in Carbamoyl, ($C_{1-4}$)-Alkylcarbamoyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylcarbamoyl oder Carbamoyl($C_{1-4}$)-alkyl, bedeutet Aminocarbonyl.
[0022] „($C_{1-4}$)-Alkanoyl" bedeutet den Rest -C(O)R mit einem bis vier Kohlenstoff-Atomen, wie bezeichnet, (z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl).
[0023] „Halogen" bedeutet Fluor, Chlor oder Brom.
[0024] „Abgangsgruppe" weist die Bedeutung auf, die üblicherweise damit in der synthetischen organischen Chemie verbunden ist, d. h. ein Atom oder eine Gruppe, die unter Alkylierungsbedingungen verdrängbar ist, und schließt Halogen und Alkan- oder Arensulfonyloxy, wie Mesyloxy, Ethansulfonylox, Benzolsulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy und Tosyloxy ein.
[0025] „Tier" schließt Menschen, nicht-menschliche Säuger, z. B. Hunde, Katzen, Kaninchen, Vieh, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine und Wild, und Nicht-Säuger, z. B. Vögel, ein.
[0026] Insoweit wie der Ausdruck „Krankheit" in dieser Beschreibung verwendet wird, schließt er irgendeinen ungesunden Zustand eines Tiers bzw. Menschen oder eines Teils desselben ein und schließt einen ungesunden Zustand, der von einer medizinischen oder veterinärmedizinischen Therapie, die an dem Tier angewendet wird, verursacht wird oder damit verbunden ist, d. h. die „Nebenwirkungen" einer derartigen Therapie, ein.
[0027] „Pharmazeutisch annehmbar" bedeutet dasjenige, was bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nützlich ist, das allgemein sicher, nicht-toxisch und weder biologisch noch auf andere Weise unerwünscht ist und schließt dasjenige ein, das für die Veterinärverwendung sowie die humanpharmazeutische Verwendung annehmbar ist.
[0028] „Pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die pharmazeutisch annehmbar sind, wie oben definiert, und die die gewünschte pharmakologische Aktivität besitzen. Derartige Salze umfassen Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und Phosphorsäure; oder mit organischen Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Heptansäure, Cyclopentanpropionsäure, Glycolsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, o-(4-Hydroxybenzoyl)benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 1,2-Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, 4-Methylbicyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carbonsäure, Glucoheptonsäure, 4,4'-Methylenbis(3-hydroxy-2-en-1-carbonsäure), 3-Phenylpropionsäure, Trimethylessigsäure, Tertiärbutylessigsäure, Laurylschwefelsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Hydroxynaphtoesäure, Salicylsäure, Stearinsäure und Muconsäure gebildet werden.
[0029] Pharmazeutisch annehmbare Salze schließen auch Basenadditionssalze ein, die gebildet werden

können, wenn anwesende saure Protonen mit anorganischen oder organischen Basen reagieren können. Annehmbare anorganische Basen schließen Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid, Aluminiumhydroxid und Calciumhydroxid ein. Annehmbare organische Basen schließen Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Tromethamin und N-Methylglucamin ein.

[0030] „Therapeutisch wirksame Menge" bedeutet diejenige Menge, die, wenn sie einem Menschen oder Tier zur Behandlung einer Krankheit verabreicht wird, ausreicht, um eine Behandlung für diese Krankheit zu bewirken.

[0031] „Behandeln" oder „Behandlung" einer Krankheit schließt ein:

(1) das Verhüten, daß die Krankheit bei einem Menschen oder Tier auftritt, welcher bzw. welches für die Krankheit prädisponiert sein kann, aber noch keine Symptome der Krankheit erleidet oder zeigt.

(2) Hemmen der Krankheit, d. h. das Anhalten ihrer Entwicklung oder

(3) Mildern der Krankheit, d. h. die Verursachung eines Rückgangs der Krankheit.

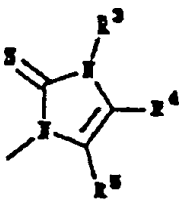
[0032] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ Amino ist oder in der $R^4$ oder $R^5$ Aminomethyl ist, können mit Aminosäuren reagieren, was Verbindungen der Formel II ergibt. Geeignete Aminosäuren umfassen L-Alanin, L-Arginin, L-Asparagin, L-Asparaginsäure, L-Cystein, L-Glutamin, L-Glutaminsäure, Glycin, L-Histidin, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Lysin, L-Methionin, L-Ornithin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin oder L-Valin und achirale Cycloaminosäuren, wie 1-Amino-1cyclopropancarbonsäure, 1-Amino-1-cyclobutancarbonsäure, 1-Amino-1-cyclopentancarbonsäure (Cycloleucin) oder 1-Amino-1-cyclohexancarbonsäure. Die Aminosäuregruppe verleiht dem Molekül hydrophile Eigenschaften. Die Hydrophilie fördert die Wasserlöslichkeit des Moleküls. Die Amidbindung wird anschließend in vivo durch Proteolyse gespalten. Demgemäß sind Verbindungen der Formel II wasserlösliche Prodrugs für Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ Amino ist oder in der $R^4$ oder $R^5$ Aminomethyl ist.

[0033] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ Hydro ist, können unter Bildung einer Dithio-Verknüpfung mit einer $(C_{2-6})$-Alkylgruppe reagieren, die durch einen bis zwei Substituenten substituiert ist, welche unabhängig aus $-N(R^{29})_2$, $-C(O)OR^{30}$, $-PO(OR^{30})_2$, $-SO_3R^{30}$, $-SO_2NHR^{30}$ und $-OR^{30}$ ausgewählt sind, worin jedes $R^{29}$ unabhängig Hydro, Acetyl oder Trifluoracetyl ist und jedes $R^{30}$ unabhängig Hydro oder $(C_{1-5})$-Alkyl ist. Die substituierte Alkylgruppe verleiht dem Molekül hydrophile Eigenschaften. Die Hydrophilie fördert die Wasserlöslichkeit des Moleküls. Die Dithio-Verknüpfung wird anschließend in vivo durch chemische, enzymatische oder metabolische Umwandlung gespaltet. Demgemäß sind Verbindungen der Formel III wasserlösliche Prodrugs für Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ Hydro ist.

[0034] Die Verbindungen der Formel I, II und III sind Benzocyclohexylimidazolthion-Derivate.

[0035] Der einwertige Kohlenstoff der Benzocyclohexyl-Gruppe kann ein chirales Zentrum sein. Demgemäß können Verbindungen der Formel I und gewisse Verbindungen, die in deren Synthese verwendet werden, entweder als eines eines Paars Enantiomere von entgegengesetzter Chiralität oder als Mischung derartiger Enantiomere vorliegen. Verbindungen der Formel II und III enthalten jeweils ein oder zwei chirale Zentren. Verbindungen der Formel II und III, die zwei chirale Zentren enthalten, besitzen zwei Paare Enantiomere (d. h. vier Diastereomere) und können als irgendeines der Enantiomere oder als eine Mischung derselben vorliegen. Die Enantiomere sind durch die absolute Konfiguration ihrer chiralen Zentren charakterisiert und werden durch die R- und S-Sequenzierungsregeln von Cahn, Ingold und Prelog beschrieben. Wenn zwei chirale Zentren vorliegen, wird der Konfiguration jedes chiralen Zentrums eine R- oder S-Definition zugeordnet, wie erforderlich. Konventionen für die stereochemische Nomenklatur, Verfahren zur Bestimmung der Stereochemie und zur Auftrennung von Stereoisomeren sind in der Technik wohlbekannt (siehe z. B. Advanced Organic Chemistry, 3. Auflage, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1985). Falls nicht anders angegeben, soll die Beschreibung oder Nennung einer speziellen chiralen Verbindung der Formeln I, II, III, 1–6, 8–32, 44 bis 46 und 48 in der Beschreibung oder in den Ansprüchen beide einzelnen Enantiomere und die Mischungen, racemische oder andere, derselben einschließen.

[0036] Der Imidazolthion-Teil $R^2$ des Moleküls ist gemäß der Gruppe der Verbindungen der Formel I speziell als eine Gruppe der Formel (a) definiert:

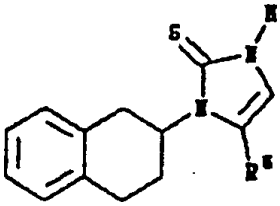


(a)

die als 1,3-Dihydroimidazol-2-thion bezeichnet wird, wenn der Molekülname gebildet wird, oder als 2-Thioxo-2-dihydro-1H-imidazolyl, wenn ein Präfix zu dem Molekülnamen gebildet wird.

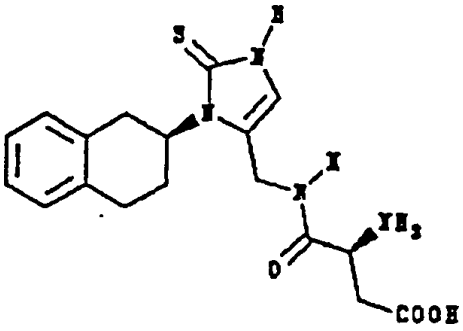
[0037] Gewisse Gruppen $R^2$ und $R^6$ liegen im tautomeren Gleichgewicht zwischen Thioxo- und Mercapto-Tautomeren vor (z. B. eine Gruppe der Formel (a), in der $R^3$ Hydro ist). Verbindungen der Formel I oder II, die Gruppen enthalten, welche als beide Tautomere vorliegen können, werden in dieser Anmeldung als Thione oder Thioxo-substituierte Derivate bezeichnet, veranschaulicht oder auf andere Weise beschrieben. Jedoch versteht es sich, daß die Mercapto-Tautomere durch derartige Bezeichnungen, Veranschaulichungen und Beschreibungen ebenfalls eingeschlossen werden.

[0038] Die Verbindungen der Formeln I, II und III werden anhand von AUTONOM Version 1.0 vom Beilstein-Institut und Springer-Verlag Berlin Heidelberg benannt, einem voll automatisierten computerisierten System zur Zuordnung der systematischen IUPAC-Nomenklatur direkt aus den Strukturdiagrammen von organischen Verbindungen. Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel I, in der t für 0 steht und $R^2$ eine Gruppe der Formel (a) ist, d. h. mit der Formel:



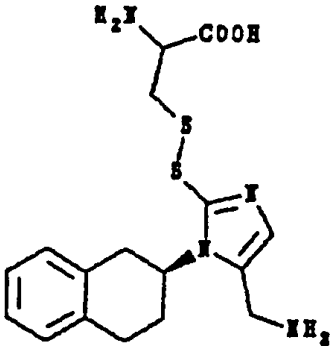
5-Aminomethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion genannt, wenn $R^5$ Aminomethyl ist, und wird 3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäure genannt, wenn $R^5$ Carboxy ist.

[0039] Eine Verbindung der Formel II, in der t für 0 steht und $R^6$ eine Gruppe der Formel (d) ist, in der $R^{21}$ L-α-Aspartylaminomethyl ist, d. h. mit der Formel:



wird 3S-Amino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]bernsteinsäure genannt.

[0040] Eine Verbindung der Formel III, in der t für 0 steht und $R^7$ eine Gruppe der Formel (g) ist, in der $R^{5'}$ Aminomethyl ist und $R^{28}$ für -Amino-2-carboxyethyl steht, d. h. mit der Formel:



wird 2-Amino-3-[5-aminomethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsäure genannt.

Derzeit bevorzugte Ausführungsformen:

[0041] Während die Breite von Verbindungen, die durch diese Erfindung ins Auge gefaßt werden, in der Zusammenfassung der Erfindung angegeben ist, sind gewisse Verbindungen der Formeln I, II und III bevorzugt. Verbindungen der Formel I, in denen $R^2$ eine Gruppe der Formel (a) ist, werden als Verbindungen der Formel I(a) bezeichnet. Bevorzugte Verbindungen der Formel I(a) sind diejenigen, in denen $R^5$ für Di-($C_{1-4}$)-alkylami-

nomethyl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Piperazinl-ylmethyl, 4-($C_{1-4}$)-Alkylpiperazin-1-ylmethyl oder -$CH_2NHR^{10}$ steht. Die am meisten bevorzugten Verbindungen der Formel I(a) sind diejenigen, in denen t für 2 steht, jedes $R^1$ Fluor ist, vorzugsweise an den Positionen 5 und 7, und $R^5$ für -$CH_2NHR^{10}$ steht, worin $R^{10}$ Hydro, Carbamoyl oder ($C_{1-4}$)-Alkanoyl, vorzugsweise Acetyl, ist, insbesondere ihr S-Enantiomer.

[0042] Bevorzugte Verbindungen der Formel II sind diejenigen, in denen $R^{21}$ für -$CH_2NHR^{26}$ steht. Am meisten bevorzugt sind Verbindungen der Formel II, in der t für 2 steht, jedes $R^1$ Fluor ist, vorzugsweise an den Positionen 5 und 7, und $R^{21}$ für -$CH_2NHR^{26}$ steht, insbesondere worin $R^{26}$ Arginyl, α-Aspartyl, β-Aspartyl, Histidyl oder Ornithinyl ist.

[0043] Bevorzugte Verbindungen der Formel III sind diejenigen, in denen $R^{5'}$ für Di-($C_{1-4}$)-alkylaminornethyl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-($C_{1-4}$)-Alkylpiperazin-1-ylmethyl oder -$CH_2NR^{10}$ steht. Am meisten bevorzugt sind Verbindungen der Formel III, in der t für 2 steht, jedes $R^1$ Fluor ist, vorzugsweise an den Positionen 5 und 7, $R^{5'}$ für Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Piperazin-1-ylmethyl, 4-($C_{1-4}$)-Alkylpiperazin-1-ylmethyl oder -$CH_2NHR^{10}$ steht, und $R^{28}$ eine Gruppe ist, die aus Ethyl, 1,1-Dimethylethyl und Propyl ausgewählt ist (wobei diese Gruppe weiter mit einem bis zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus Carboxy, Methoxycarbonyl, Amino und Trifluoracetylamino ausgewählt sind), vorzugsweise worin $R^{28}$ (R)-2-Amino-2-methoxycarbonylethyl, (R)-2-Amino-2-carboxyethyl, (R)-2-Trifluoracetylamino-2-methoxycarbonylethyl, 2-Aminoethyl, (S)-2-Amino-2-carboxy-1,1-dimethylethyl oder 3-Amino-3-carboxyprop-1-yl ist.

Pharmakologie und Nützlichkeit:

[0044] Die Verbindungen dieser Erfindung sind Inhibitoren der Dopamin-β-Hydroxylase. Demgemäß sind die Verbindungen der Erfindung bei der Behandlung von Krankheiten nützlich, die durch Inhibierung der Dopamin-β-Hydroxylase verbessert werden können. Da die Verbindungen der Erfindung die Noradrenalin-Biosynthese blockieren, sind sie beispielsweise bei der Behandlung von Krankheiten nützlich, die durch einen hypersympathischen Zustand verursacht oder verschlimmert werden. Insbesondere sind die Verbindungen der Erfindung, da sie periphere Vasodilatatoren sind, als Nachbelastungs-verringernde Mittel bei der Behandlung von dekompensierter Herzinsuffizienz nützlich. Da die Verbindungen der Erfindung die Noradrenalin-Spiegel verringern, erleichtern sie weiter die schädigenden Auswirkungen auf das Myokard, welche die hypersympathische Aktivität bei dekompensierter Herzinsuffizienz erzeugt. So sind die Verbindungen der Erfindung insbesondere für die Behandlung von dekompensierter Herzinsuffizienz nützlich, da sie eine anfängliche Verbesserung der Herzleistung, indem sie die Nachbelastung verringern, und eine aufrechterhaltende Verbesserung der Herzfunktion erzeugen, indem sie die Noradrenalin-Spiegel im Myokardgewebe verringern.

[0045] Die Dopamin-β-Hydoxylase-Inhibitoreigenschaften der Testverbindungen können durch einen in der Technik anerkannten in-vitro-Assay bestimmt werden, der auf der DBH-katalysierten Umwandlung von Tyramin in Octopamin und der Hemmung der DBH-Aktivität durch Testverbindungen beruht und speziell im Beispiel 48 beschrieben ist. Die Dopamin-β-Hydroxylase-Inhibitoreigenschaften von Testverbindungen können auch durch einen in der Technik anerkannten in vivo-Assay bestimmt werden, der auf der Dopamin- und Noradrenalin-Gewebekonzentration und der Auswirkung der Testverbindungen auf dieselben beruht (siehe z. B. den Autor: B. A. Berkowitz et al., 1988, J. Pharm. Exp. Ther. 245, 850–857) und speziell in Beispiel 49 beschrieben ist. Die Blutdruck-erniedrigenden Eigenschaften der Testverbindungen können durch einen in-vivo-Assay bestimmt werden, der spontan hypertensive Ratten verwendet und speziell in Beispiel 50 beschreiben ist.

Verabreichung und pharmazeutische Zusammensetzung:

[0046] Allgemein werden die Verbindungen der Erfindung in therapeutisch wirksamen Mengen auf irgendeine der in der Technik bekannten üblichen und annehmbaren Weisen entweder einzeln oder in Kombination mit einer anderen Verbindung der Erfindung oder mit einem anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Eine therapeutisch wirksame Menge kann abhängig von der Schwere der Krankheit, dem Alter und der relativen Gesundheit des Subjekts, der Potenz der verwendeten Verbindung und anderen Faktoren in großem Maß variieren. Eine therapeutisch wirksame Menge kann im Bereich von 0,1 mg pro kg (mg/kg) Körpergewicht pro Tag bis 30 mg/kg Körpergewicht pro Tag liegen. Bevorzugt beträgt die Menge 1,0 bis 10 mg/kg/Tag. Deshalb kann eine therapeutisch wirksame Menge für einen Menschen mit 70 kg im Bereich von 7,0 bis 2100 mg/Tag, vorzugsweise 70 bis 700 mg/Tag liegen.

[0047] Ein gewöhnlicher Fachmann auf dem Gebiet derartiger Krankheiten ist in der Lage, eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung der Erfindung für eine gegebene Krankheit ohne übermäßiges Experimentieren und auf der Grundlage von persönlichem Wissen und der Offenbarung dieser Anmeldung zu bestimmen. Im allgemeinen werden die Verbindungen der Erfindung als pharmazeutische Zusammensetzung auf einem der folgenden Wege verabreicht: oral, systemisch (z. B. transdermal, intranasal oder mittels Suppositorium)

oder parenteral (z. B. intramuskulär; intravenös oder subkutan). Zusammensetzungen können die Form von Tabletten, Pillen, Kapseln, Halbfeststoffen, Pulvern, Formulierungen mit verzögerter Freisetzung, Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder irgendeiner anderen geeigneten Zusammensetzung annehmen und umfassen im allgemeinen eine Verbindung der Erfindung in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff. Annehmbare Hilfsstoffe sind nicht toxisch, unterstützen die Verabreichung und beeinflussen den therapeutischen Vorteil der Verbindung der Formel 1 nicht nachteilig. Bei einem derartigen Hilfsstoff kann es sich um irgendeinen festen, flüssigen, halbfesten oder, im Fall einer Aerosol-Zusammensetzung, gasförmigen Hilfsstoff handeln, der für den Fachmann allgemein verfügbar ist.

[0048] Feste pharmazeutische Hilfsstoffe umfassen Stärke, Cellulose, Talkum, Glucose, Lactose, Saccharose, Gelatine, Malz, Reis, Mehl, Kreide, Kieselgel, Magnesiumstearat, Natriumstearat, Glycerinmonostearat, Natriumchlorid, getrocknete Magermilch und dergleichen. Flüssige und halbfeste Hilfsstoffe können aus Wasser, Ethanol, Glycerin, Propylenglycol und verschiedenen Ölen, einschließlich derjenigen von Erdöl-, tierischem, pflanzlichem oder synthetischem Ursprung (z. B. Erdnussöl, Sojabohnenöl, Mineralöl, Sesamöl usw.), ausgewählt werden. Bevorzugte flüssige Träger, insbesondere für injizierbare Lösungen, schießen Wasser, Kochsalzlösung, wäßrige Dextrose und Glycole ein.

[0049] Komprimierte Gase können verwendet werden, um die Verbindung der Erfindung in Aerosol-Form zu dispergieren. Inerte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, sind Stickstoff, Kohlendioxid, Distickstoffoxid usw. Andere geeignete pharmazeutische Träger und ihre Formulierungen sind in A. R. Alfonso (Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985, 17. Auflage, Hsg. Easton, Pa.; Mack Publishing Company, beschrieben.

[0050] Die Menge einer Verbindung der Erfindung in der Zusammensetzung kann in großem Maß variieren, abhängig von der Art der Formulierung, der Größe der Einheitsdosis, der Art von Hilfsstoffen und anderen Faktoren, die dem Fachmann auf dem Gebiet der pharmazeutischen Wissenschaft bekannt sind. Im allgemeinen umfaßt die Endzusammensetzung 10 Gew.-% bis 90 Gew.-% der Verbindung, vorzugsweise 25 Gew.-% bis 75 Gew.-%, wobei der Rest der Hilfsstoff oder die Hilfsstoffe sind.

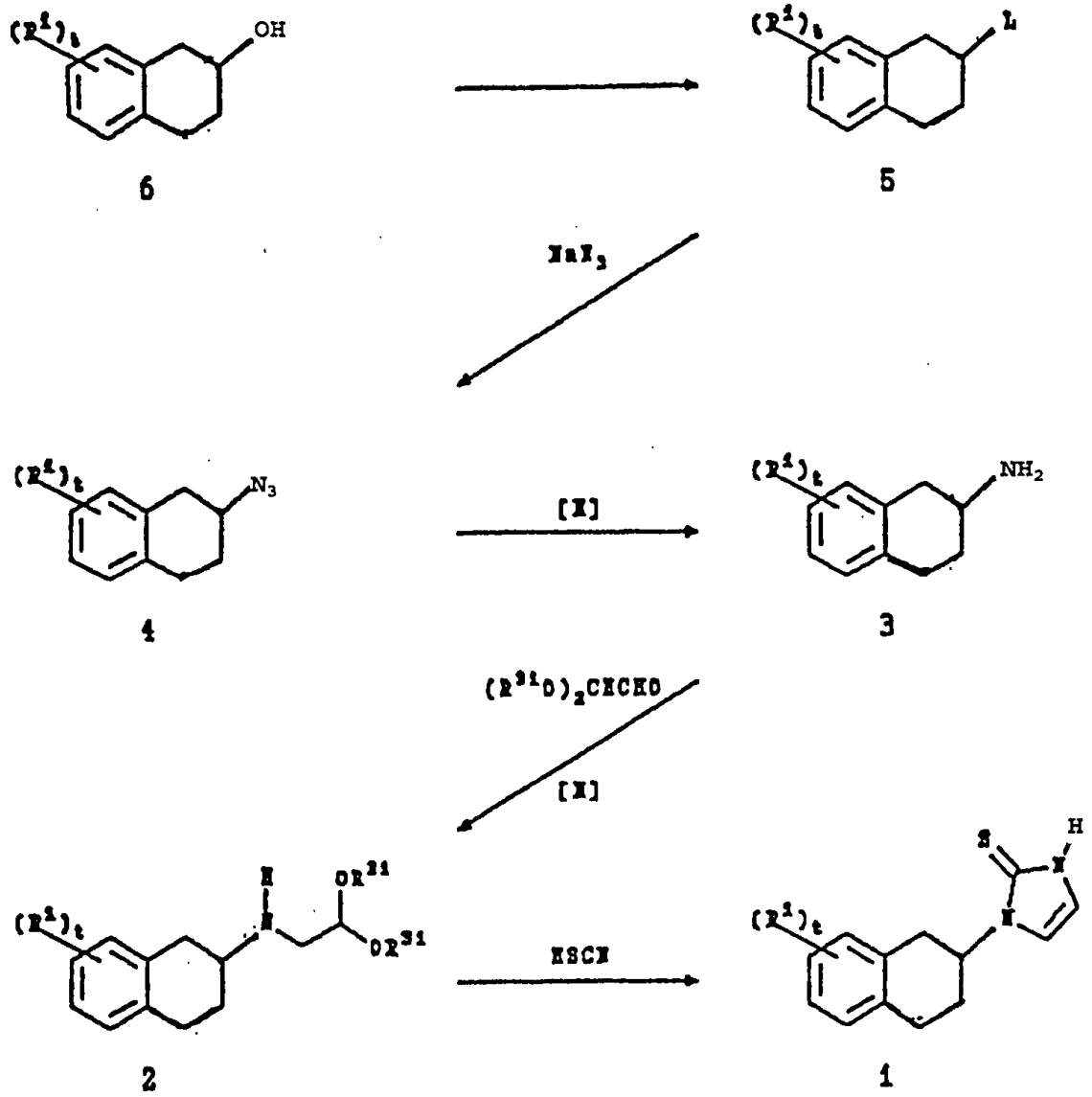
[0051] Vorzugsweise wird die pharmazeutische Zusammensetzung in einer einzigen Einheits-Dosierungsform für die kontinuierliche Behandlung oder in einer einzigen Einheits-Dosierungsform nach Belieben, wenn eine Erleichterung der Symptome speziell erforderlich ist, verabreicht. Repräsentative pharmazeutische Formulierungen, die eine Verbindung der Formel I enthalten, sind im Beispiel 52 beschrieben.

CHEMIE:

Verbindungen der Formel I(a):

[0052] Ein Verfahren zur Herstellung der Bezugsverbindungen der Formel I(a), in der $R^3$, $R^4$ und $R^5$ jeweils Wasserstoff sind, wird durch das folgende Reaktionsschema 1 dargestellt:

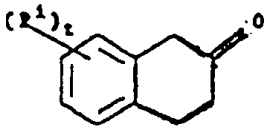
Schema 1




worin L eine Abgangsgruppe ist, $R^{31}$ Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, ist, und n, t und $R^1$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert sind.

[0053] Die Bezugsverbindungen der Formel I(a), in der $R^3$, $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind (Formel 1), können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 2 mit Thiocyansäure in einem geeigneten Lösungsmittel, typisch einem Alkohol (z. B. Methanol, Ethanol, jede geeignete Mischung von geeigneten Alkoholen usw.) und bevorzugt Methanol, umsetzt. Die Reaktion wird mit Kaliumthiocyanat in Anwesenheit von wäßriger Säure (z. B. verdünnter Salzsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure usw.) bei 50 bis 100°C, typisch bei 70 bis 90°C und bevorzugt bei etwa 80°C durchgeführt und erfordert 1 bis 5 Stunden.

[0054] Die Verbindungen der Formel 2 können durch reduktive Aminierung eines Dialkyloxyacetaldehyds, vorzugsweise Dimethoxyacetaldehyd oder Diethoxyacetaldehyd, mit einer Verbindung der Formel 3 hergestellt werden. Die reduktive Aminierung wird in Anwesenheit eines chemischen Reduktionsmittels (z. B. Natriumcyanoborhydrid, Natriumborhydrid usw.) oder durch katalytische Hydrierung (z. B. $N_2$, Palladium auf Kohle, $H_2$, Raney®-Nickel usw.) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methanol, Ethanol, Ethylacetat, jede geeignete Mischung von geeigneten Lösungsmitteln usw.) durchgeführt. Gegebenenfalls wird Wasser durch Standardverfahren (z. B. durch Trocknungsmittel, wie Molekularsiebe, oder durch azeotrope Entfernung) aus der Reaktionsmischung entfernt. Weitere Einzelheiten der in diesem und im vorangehenden Absatz beschriebenen Reaktionsschritte werden im nachstehenden Bezugsbeispiel 3 angegeben. Alternativ können die Verbindungen der Formel 2 durch reduktive Aminierung einer Verbindung der Formel 7:



7

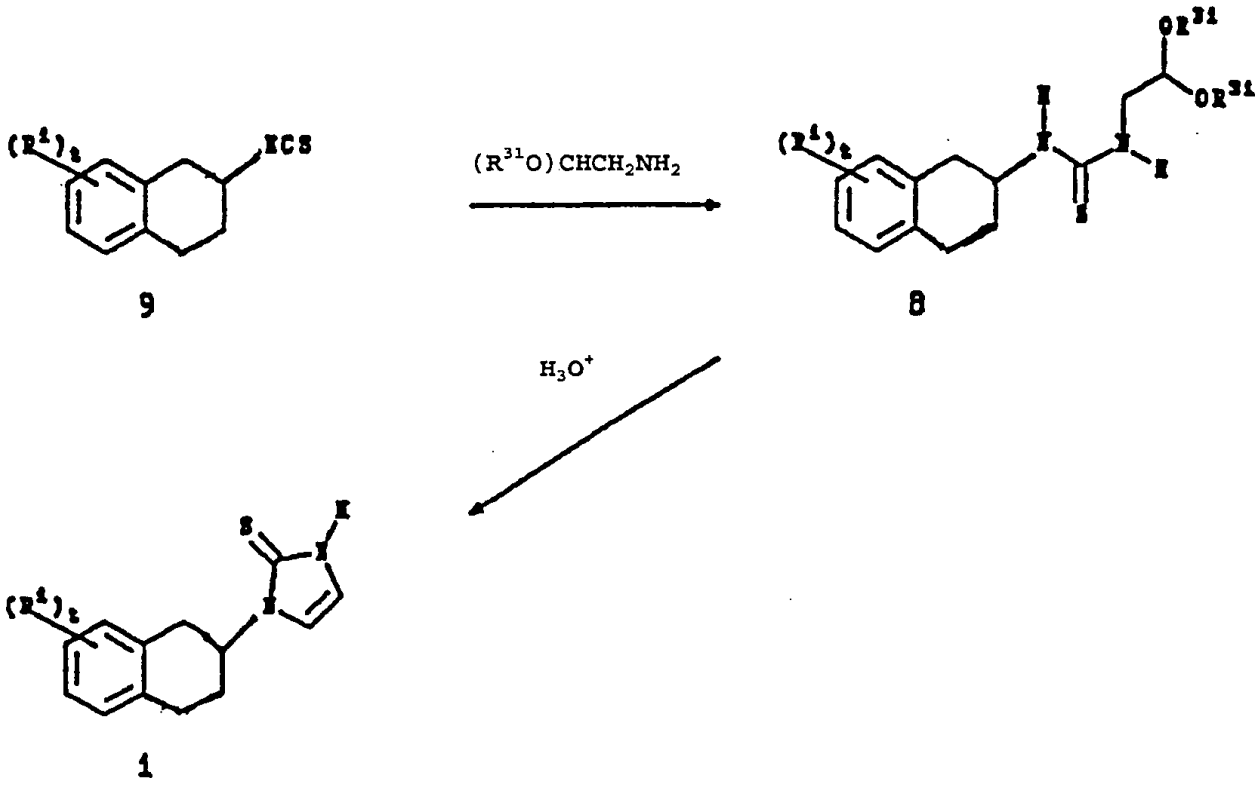
mit einem 2,2-Dialkoxyethylamin, vorzugsweise 2,2-Dimethoxyethylamin oder 2,2-Diethoxyethylamin, hergestellt werden.

[0055] Die Verbindungen der Formel 3 können im Handel erhalten werden oder können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 5 mit einem geeigneten Azidsalz (z. B. Natriumazid, Lithiumazid usw.) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Dimethylsulfoxid (DMSO), N,N-Dimethylformamid (DMF)) umsetzt, was ein Azid der Formel 4 ergibt, und dann reduziert. Die Umsetzung mit dem Azidsalz wird bei 50 bis 90°C, typisch bei 50 bis 60°C und bevorzugt bei etwa 50 °C durchgeführt und erfordert 12 bis 18 Stunden. Die Reduktion der Verbindung der Formel 4 kann durch katalytische Hydrierung (z. B. $N_2$, 10% Palladium auf Kohle; oder $H_2$, Platin auf Kohle usw.) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethylacetat, Ethanol) bewirkt werden. Weitere Einzelheiten der Reaktionsschritte, die in diesem Absatz angegeben sind, werden im nachstehenden Beispiel 6 angegeben.

[0056] Die Verbindungen der Formel 5 werden hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel 6 mit einem geeigneten Agens behandelt, um die Abgangsgruppe L zu schaffen. Beispielsweise können Verbindungen der Formel 5, in denen L Mesyloxy ist, hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 6 mit Methansulfonylchlorid in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran (THF), Methylenchlorid, jede geeignete Mischung von geeigneten Lösungsmitteln usw.) umsetzt. Die Reaktion wird in Anwesenheit von Triethylamin bei –20 bis 5°C, typisch bei –15 bis –5°C und bevorzugt bei etwa –10°C durchgeführt und erfordert 3 bis 15 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 5).

[0057] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung von Bezugsverbindungen der Formel I(a) in denen $R^3$, $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind, ist in dem folgenden Reaktionsschema IIdargestellt:

Schema II




9 8 1

worin $R^{31}$ Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, ist, und n, t und $R^1$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert sind.

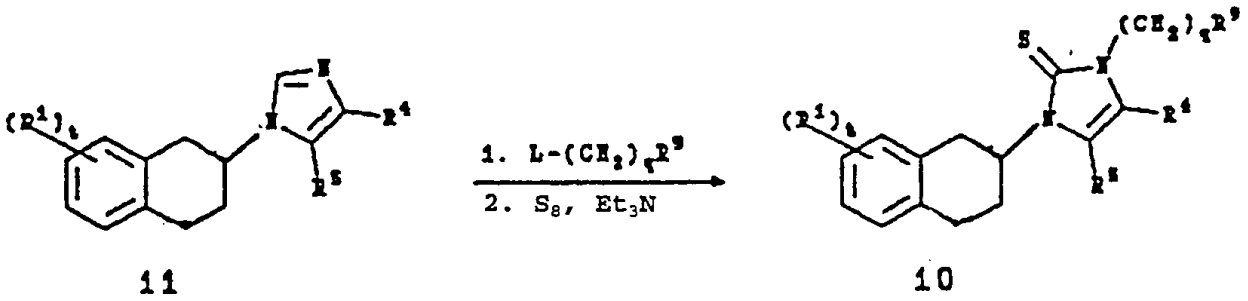
[0058] Die Bezugsverbindungen der Formel I(a), in denen $R^3$, $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 9 mit einem 2,2-Dialkoxyethylamin, vorzugsweise 2,2-Dimethoxyethylamin oder 2,2-Diethoxyethylamin, in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF, DMSO,

1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU)) umsetzt, was eine Verbindung der Formel 8 ergibt, und dann die Verbindung der Formel 8 mit Säure (z. B. Salzsäure) behandelt, um den Ringschluss zu bewirken. Die Reaktion mit dem Amin wird bei 20 bis 90°C, typisch bei 70 bis 90°C und bevorzugt bei etwa 85°C durchgeführt und erfordert 1 bis 2,5 Stunden. Die Behandlung mit Säure und der resultierende Ringschluss werden bei 20 bis 90°C, typisch bei 70 bis 85°C und bevorzugt bei etwa 80°C durchgeführt und erfordern 3 bis 72 Stunden. Weitere Einzelheiten der in diesem Absatz angeführten Reaktionsschritte werden im nachstehenden Beispiel 11 angegeben.

[0059] Die Verbindungen der Formel 9 können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 3 mit 1,1'-Thiocarbonyldümidazol in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethylacetat, Acetonitril, Aceton, Methylenchlorid, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) umsetzt. Die Reaktion wird bei 0 bis 50°C, typisch bei 10 bis 30°C und vorzugsweise bei etwa 20°C durchgeführt und erfordert 3 bis 18 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 7).

[0060] Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ für $-(CH_2)_qR^9$ steht, wird durch das folgende Reaktionsschema III dargestellt:

Schema III




11 10

worin L eine Abgangsgruppe ist und n, t, $R^1$, $R^4$, $R^5$ und $R^9$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf die Formel 1 definiert sind.

[0061] Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ für $-(CH_2)_qR^9$ steht (Formel 10), können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 11 mit einem Alkylierungsmittel der Formel $L-(CH_2)_qR^9$ alkyliert, was das entsprechende Imidazolium-Salz ergibt, und dann sulfuriert. Die Alkylierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Acetonitril, DMF, THF, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln), vorzugsweise Acetonitril oder DMF, bei 0 bis 160°C, typisch bei etwa 25 °C bis Rückfluß durchgeführt und erfordert 1 bis 16 Stunden. Die Sulfurierung wird mit gefälltem Schwefel [lac sulfur] in einer milden Base (z. B. Triethylamin, Pyridin, jeder geeigneten Mischung von milden Basen, vorzugsweise einer Mischung von Triethylamin und Pyridin) bei 50 bis 125°C, typisch 80 bis 100 °C und vorzugsweise bei etwa 90°C durchgeführt und erfordert 1 bis 8 Stunden. Auf ähnliche Weise können Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ für Amino steht, hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 11 mit einem Aminoaryl- oder -alkylsulfonat (z. B. O-Mesitylensulfonylhydroxylamin, O-Methansulfonylhydroxylamin oder O-Hydroxylaminsulfonsäure) umsetzt, was das entsprechende 3-Aminoimidazolium-Salz ergibt, und dann sulfuriert. Die Umsetzung mit dem Sulfonat wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Acetonitril, Methylenchlorid, THF, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise Acetonitril) bei 0 bis 40°C, typisch bei 10 bis 30°C und vorzugsweise bei etwa 20°C durchgeführt und erfordert 0,5 bis 18 Stunden. Weitere Einzelheiten der in diesem Absatz angegebenen Reaktionsschritte sind im nachstehenden Beispiel 10 angegeben.

[0062] Die Verbindungen der Formel 11 können hergestellt werden, indem man die entsprechende Verbindung der Formel 5 mit einem geeignet substituierten Imidazol in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF, DMSO, Acetonitril) umsetzt. Die Reaktion wird bei 50 bis 100°C, vorzugsweise bei etwa 85°C durchgeführt und erfordert 8 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 8). Auf ähnliche Weise können Verbindungen der Formel 11 hergestellt werden, indem man ein geeignet substituiertes 2-Brom-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-on mit einem geeignet substituierten Imidazol umsetzt und dann reduziert. Die Reduktion kann durch katalytische Hydrierung (z. B. $H_2$, Palladiumhydroxid) in einem geeigneten sauren Lösungsmittel (z. B. Schwefelsäure, Essigsäure, jeder geeigneten Mischung von Säuren) bei 103 bis 689 kPa (15 bis 100 psi), typisch bei 275 bis 413 kPa (40 bis 60 psi) und vorzugsweise bei etwa 345 kPa (50 psi) durchgeführt werden und erfordert 1 bis 24 Stunden.

[0063] Alternativ können Verbindungen der Formel 11 durch Behandlung einer entsprechenden Verbindung der Formel I mit Raney®-Nickel hergestellt werden. Die Behandlung mit Raney -Nickel wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethanol, Methanol, Essigsäure, Wasser, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, bevorzugt Ethanol) bei 0 bis 100°C, typisch bei 25 bis 80°C und bevorzugt bei etwa 80°C durchgeführt und erfordert 0,25 bis 4 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel

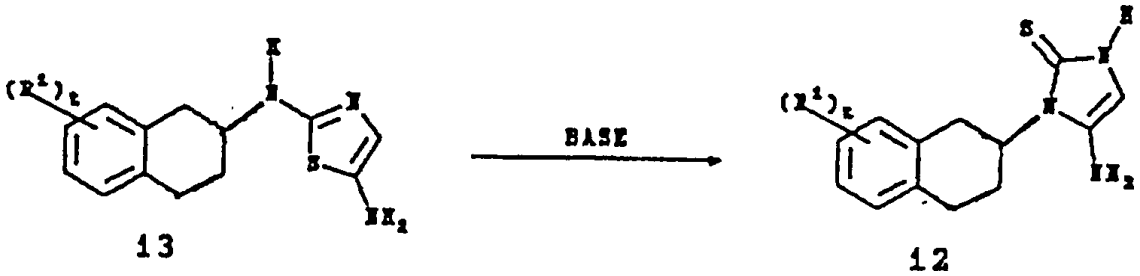
9).

[0064] Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ für Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl steht, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 11, in der $R^4$ und $R^5$ beide Hydro sind, mit einem geeigneten N,N-disubstituierten Methylenammonium-Salz (z. B. einem N,N-Di-($C_{1-4}$)-alkylmethylenammonium-Salz, wie N,N-Dimethylmethylenammoniumchlorid, N,N-Diethylmethylenammoniumchlorid und dergleichen, 1-Methylenpiperidiniumchlorid, 4-Methylenmorpholiniumchlorid) alkyliert und dann sulfuriert. Die Alkylierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF, DMPU, Acetonitril, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise DMF) bei 50 bis 100°C, typisch bei 80 bis 100°C und bevorzugt bei etwa 95°C durchgeführt und erfordert 4 bis 18 Stunden.

[0065] Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ Hydro ist, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 11 mit einer starken Base (z. B. n-Butyllithium, Lithiumdüsopropylamid (LDA)) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. 1,2-Dimethoxyethan, THF, 2-Methoxyethylether) umsetzt, was das entsprechende 2-Imidazolid ergibt, und dann sulfuriert. Die Umsetzung mit der Base wird durchgeführt, indem man eine Lösung einer Verbindung der Formel 12 auf zwischen 0 und –75°C, typisch auf zwischen –50 und –78°C und bevorzugt auf etwa –78°C abkühlt, die Base zugibt und dann die Reaktion 0,25 bis 3 Stunden stattfinden läßt. Die Sulfurierung wird bei 0 bis –78°C, typisch bei –50 bis –78 °C und bevorzugt bei etwa –78°C durchgeführt und erfordert 2 bis 18 Stunden. Weitere Einzelheiten der in diesem Absatz angeführten Reaktionsschritte werden im nachstehenden Bezugsbeispiele 3a angegeben.

[0066] Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ Amino ist, wird durch das folgende Reaktionsschema IV dargestellt:

Schema IV




13 12

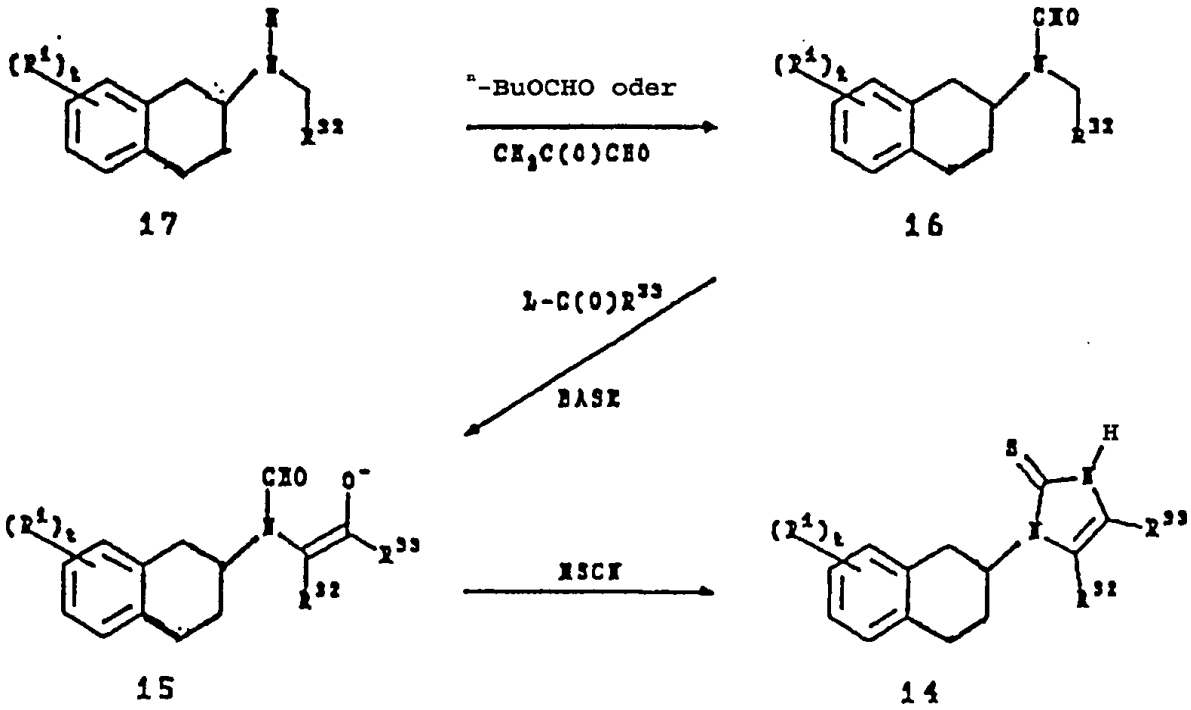
worin t und $R^1$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert sind.

[0067] Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ Amino ist (Formel 12), können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 13 mit einer Alkalibase (z. B. Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid) behandelt, um eine Umlagerung zu bewirken. Die Behandlung mit Base und die damit verbundene Umlagerung werden bei 0 bis 40°C, typisch bei 10 bis 30°C und bevorzugt bei etwa 20°C durchgeführt und erfordern 0,1 bis 2 Stunden.

[0068] Die Verbindungen der Formel 13 können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 9 mit Aminoacetonitrilhydrochlorid in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Triethylamin, Triethylamin in Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid) umsetzt. Die Reaktion wird bei 20 bis 100°C, typisch bei 10 bis 30°C und bevorzugt bei etwa 20°C durchgeführt und erfordert 12 bis 24 Stunden. Weitere Einzelheiten der in diesem Absatz und im vorangehenden Absatz angeführten Reaktionsschritte werden im nachstehenden Beispiel 11 angegeben.

[0069] Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ Hydro ist, $R^4$ Hydro, ($C_{1-4}$)-Alkyl oder ($C_{1-4}$)-Alkoxycarbonyl ist und $R^5$ Cyano oder ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl ist, wird in dem folgenden Reaktionsschema V dargestellt:

Schema V




worin L eine Abgangsgruppe (z. B. Halogen, Alkyloxy, Acyloxy, Aryloxy usw.) ist, $R^{32}$ Cyano oder $(C_{1-4})$-Alkyloxycarbonyl ist, $R^{33}$ Hydro, $(C_{1-4})$-Alkyl oder $(C_{1-4})$-Alkyloxycarbonyl ist und t und $R^1$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel 1 definiert sind.

[0070] Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ Hydro ist, $R^4$ Hydro, $(C_{1-4})$-Alkyl oder $(C_{1-4})$-Alkoxycarbonyl ist und $R^5$ Cyano oder $(C_{1-4})$-Alkyloxycarbonyl ist (Formel 14), können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 16 mit einer Verbindung der Formel $R^{33}C(O)L$ umsetzt, was eine Verbindung der Formel 15 ergibt, und dann die Verbindung der Formel 15 mit Thiocyansäure umsetzt. Die Umsetzung mit der Verbindung der Formel $R^{33}C(O)L$ wird in Anwesenheit von Base (z. B. Kalium-tertbutanolat, LDA) und in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, 1,2-Diethoxyethan, Diethylether, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) durchgeführt.

[0071] Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel 15, in der $R^4$ Hydro ist, hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 16 mit einem Alkyl- oder Arylformiat (z. B. Ethylformiat, Phenylformiat) in Anwesenheit von Kalium-tert-butanolat umsetzt. Die Umsetzung mit dem Formiat wird bei –40 bis 65°C, typisch bei –30 bis 0°C und bevorzugt bei etwa –15°C durchgeführt und erfordert 3 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 18. Eine Verbindung der Formel 15, in der $R^4$ für $(C_{1-4})$-Alkyl steht, kann hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 16 mit einem $(C_{2-5})$-Alkansäurechlorid oder -anhydrid (z. B. Acetylchlorid, Propionylchlorid, Acetanhydrid) in Anwesenheit von LDA umsetzt. Die Reaktion mit dem Säurechlorid oder -anhydrid wird bei –78 bis –15°C, typisch bei –50 bis –78°C und bevorzugt bei etwa –78°C durchgeführt und erfordert 1 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 19). Die Umsetzung mit der Thiocyansäure wird mit Kaliumthiocyanat in Anwesenheit von wäßriger Säure (z.B. wäßriger Salzsäure, wäßriger Schwefelsäure, wäßriger Phosphorsäure) bei 50 bis 100°C, typisch bei 75 bis 95 °C und bevorzugt bei etwa 85°C durchgeführt und erfordert 1 bis 5 Stunden.

[0072] Die Verbindungen der Formel 16 können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 17 in n-Butylformiat bei Temperaturen von 70 bis 150°C, vorzugsweise bei etwa 105 °C über 3 bis 24 Stunden erwärmt. Alternativ können Verbindungen der Formel 16 hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 17 mit Essigsäureameisensäureanhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methylenchlorid, Dichlormethan, THF) umsetzt. Die Reaktion mit Essigsäureameisensäureanhydrid wird bei –15 bis 25°C, bevorzugt bei etwa 0°C, durchgeführt und erfordert 0,5 bis 3 Stunden.

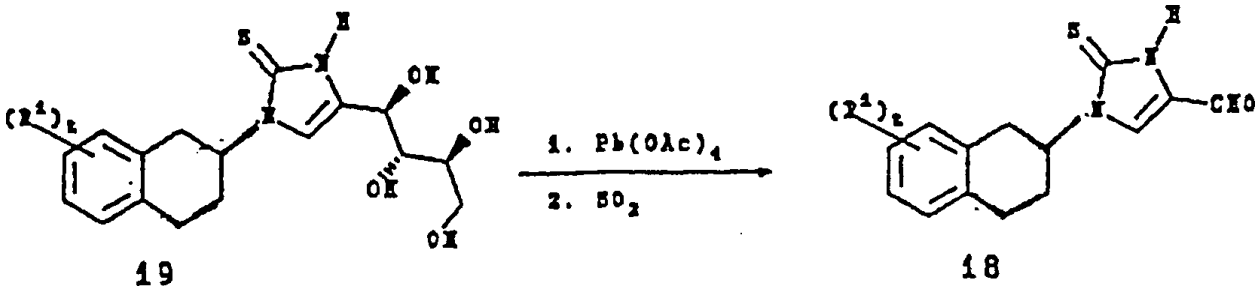
[0073] Verbindungen der Formel 17, in der $R^{32}$ Ethoxycarbonyl ist, können durch reduktive Aminierung von Ethylglyoxalat mit einer Verbindung der Formel 3 hergestellt werden. Die reduktive Aminierung wird in Anwesenheit eines chemischen Reduktionsmittels (z. B. Natriumcyanoborhydrid, Natriumborhydrid usw.) oder durch katalytische Hydrierung (z. B. $H_2$, Palladium auf Kohle; $H_2$, Nickel usw.) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methanol, Ethanol, Ethylacetat, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) durchgeführt. Gegebenenfalls wird Wasser durch Standardverfahren (z. B. mit Trocknungsmitteln, wie Molekularsieben, oder durch azeotrope Entfernung) aus der Reaktionsmischung entfernt. Bezüglich weiteren Einzelheiten der diesem

und dem vorangehenden Absatz angeführten Reaktionsschritte siehe nachstehendes Beispiel 17.

[0074] Verbindungen der Formel 17, in denen $R^{32}$ Cyano ist, können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel 3 mit Formaldehyd-Natriumbisulfit-Komplex und Kaliumcyanid in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Wasser, wäßrigem Ethanol usw.) hergestellt werden. Die Reaktion wird bei 50 bis 80°C, typisch bei 50 bis 60°C und bevorzugt bei etwa 50°C durchgeführt und erfordert 0,5 bis 2 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 13).

[0075] Ein Verfahren zur Herstellungen von Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ und $R^5$ Hydro sind und $R^4$ Formyl ist, wird in dem folgenden Reaktionsschema VI dargestellt:

Schema VI




worin t und $R^1$ wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert sind.

[0076] Verbindungen der Formel I(a), in der $R^3$ und $R^5$ Hydro sind und $R^4$ Formyl ist (Formel 18) werden durch Oxidation einer Verbindung der Formel 19 hergestellt. Die Oxidation wird mit einem geeigneten Oxidationsmittel (z. B. Bleitetraacetat, Periodsäure) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Essigsäure-Benzol, Essigsäure-Toluol, Essigsäure, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) bei 0 bis 80°C, typisch bei 20 bis 40°C und bevorzugt bei etwa 25°C bewirkt und erfordert 0,25 bis 4 Stunden.

[0077] Die Verbindungen der Formel 19 werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel 9 mit D(+)-Glucosamin hergestellt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel, typisch einem Alkohol (z. B. Ethanol, Methanol, jeder geeigneten Mischung von Alkoholen) und bevorzugt Ethanol bei 50 bis 80°C, typisch bei 70 bis 80°C und bevorzugt bei etwa 80°C durchgeführt und erfordert 1 bis 2 Stunden. Weitere Einzelheiten der in diesem und im vorangehenden Absatz angeführten Reaktionsschritte werden im nachstehenden Beispiel 16 angegeben.

[0078] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ Hydroxymethyl ist, können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel 3 oder ihres Säureaddditionssalzes mit Thiocyansäure und Dihydroxyaceton in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethylacetat, THF, Dioxan, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise Ethylacetat) und anschließende fakultative Behandlung der Reaktionsmischung mit Schwefelsäure (Behandlung mit Schwefelsäure erhöht die Reinheit) hergestellt werden. Die Reaktion wird mit Kaliumthiocyanat in Anwesenheit von Säure (z. B. Eisessig, Propionsäure, bevorzugt Eisessig) unter Stickstoff bei 20 bis 50°C über 0,5 bis 3 Stunden durchgeführt (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 12.

Zusätzliche Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I:

[0079] Verbindungen der Formel I, in der $R^5$ für 1H-Tetrazol-5-yl steht, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^5$ für Cyano steht, mit einem Stickstoff-Wasserstoffsäure-Derivat (z. B. Tributylzinnazid, Triphenylsilylazid, t-Butyldiphenylsilylazid) umsetzt. Die Reaktion wird bei 100 bis 150°C, typisch bei 120 bis 140°C und bevorzugt bei etwa 130°C durchgeführt und erfordert 2 bis 18 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 15).

[0080] Verbindungen der Formel I, in der $R^5$ Carbamoyl ist, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^5$ für Cyano steht, hydrolysiert. Die Hydrolyse kann mit wäßriger Salzsäure bei 100 bis 140°C, typisch bei 125 bis 135°C und bevorzugt bei etwa 130°C durchgeführt werden und erfordert 2 bis 18 Stunden. Indem man wie oben verfuhr, wurde 5,6-Difluorindan-2-yl-2- thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylcarboxamid, F. p. > 280°C, hergestellt.

[0081] Verbindungen der Formel I, in der $R^5$ für $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ steht, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^5$ für Cyano steht, mit einem Reagens der Formel $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$ in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Toluol, Benzol, Methylenchlorid, Tetrachlorethan, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) umsetzt. Die Reaktion wird bei 20 bis 130°C, typisch bei 60 bis 100°C und bevorzugt bei etwa 80°C durchgeführt und erfordert 1 bis 18 Stunden. Das Reagens der Formel $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$ wird hergestellt, indem man ein Amin der Formel $NHR^{15}R^{16}$ mit Trimethylaluminium umsetzt. Indem man wie oben verfuhr, wurden 5-(Aminoiminomethyl)-1-(5,6-difluorindanyl-2-yl)-1,3-dihydroimida-

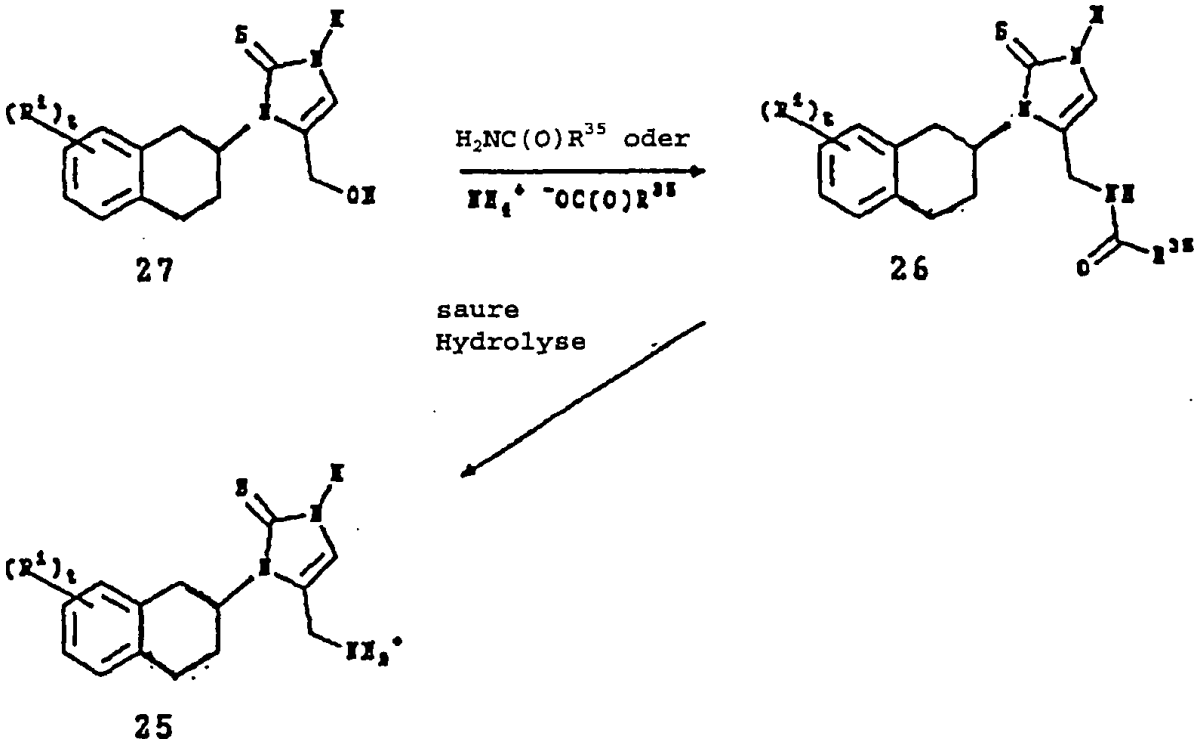
zol-2-thion und 1-(5,6-Difluorindan-2-yl)-5-[imino-(2,2,2-trifluorethylarnino)methyl]-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 199–200°C, hergestellt.

[0082] Verbindungen der Formel I, in der $R^5$ für 4,5-Dihydroimidazol-2-yl steht, können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ für Cyano steht, mit Ethylendiamin hergestellt werden. Die Reaktion kann durchgeführt werden, indem man die Reaktanten in Anwesenheit von p-Toluolsulfonsäure bei 100 bis 250°C, typisch bei 180 bis 220°C und bevorzugt bei etwa 200°C über 1 bis 3 Stunden erwärmt. Indem man wie oben verfuhr, wurde 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl-5-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 130–145°C, hergestellt.

[0083] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ und $R^5$ Hydro sind und $R^5$ Aminomethyl ist, können durch Reduktion einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ für Cyano steht, hergestellt werden. Die Reduktion kann mit einem chemischen Reduktionsmittel (z. B. Lithiumaluminiumhydrid, Boran in THF, Aluminiumhydrid usw.) in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. THF, 1,2-Dimethoxyethan, 2,2-Dimethoxyethylether, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) bei 0 bis 65°C, typisch bei 0 bis 20°C und bevorzugt bei etwa 0°C bewirkt werden und erfordert 1 bis 5 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 14).

[0084] Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ Aminoethyl ist, wird durch das folgende Reaktionsschema IX dargestellt.

Schema IX



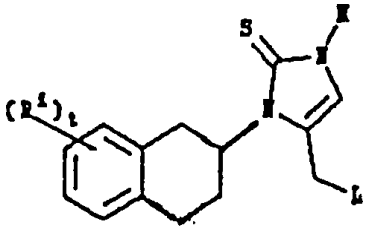

worin $R^{35}$ Hydro, $(C_{1-4})$-Alkyl oder Trifluor-$(C_{1-4})$-alkyl ist und t und $R^1$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert sind.

[0085] Das Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$ und $R^4$ jeweils Hydro sind und $R^5$ Aminomethyl ist (Formel 25), kann durch Säure-katalysierte Hydrolyse der entsprechenden Verbindung der Formel I, in der $R^5$ für Formylaminomethyl, $(C_{1-4})$-Alkylcarbonylaminomethyl oder Trifluor-$(C_{1-4})$-alkylcarbonylaminomethyl steht (Formel 26), hergestellt werden. Die Hydrolyse wird in einem geeigneten Lösungsmittel, typisch einem Alkohol (z. B. Isopropanol, Ethanol, Methanol, jeder geeigneten Mischung von Alkoholen) und vorzugsweise Isopropanol und unter Stickstoff bei 65 bis 82°C, bevorzugt bei Rückfluß, durchgeführt und erfordert 0,5 bis 4 Stunden. Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ und $R^4$ jeweils Hydro sind und $R^5$ Aminomethyl ist, können hergestellt werden, indem man die Hydrolyse mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure (z. B. 2 bis 8 Äquivalenten konzentrierter Salzsäure, vorzugsweise etwa 5 Äquivalenten) durchführt. Alternativ kann jede Säureadditionssalzform einer Verbindung der Formel 25 in die entsprechende freie Basenform überführt werden, indem man mit einer annehmbaren anorganischen oder organischen Base umsetzt und dann durch Umsetzung mit einer geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Säure in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz überführt. Weitere Einzelheiten der in diesem Absatz und im vorangehenden Absatz angeführten Reaktionsschritte werden im nachstehenden Beispiel 22 angegeben.

[0086] Verbindungen der Formel I, in der $R^5$ Formylaminomethyl, ($C_{1-4}$)-Alkylcarbonylaminomethyl oder Trifluor-($C_{1-4}$)-alkylcarbonylaminomethyl ist, können hergestellt werden, indem man die entsprechende Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Hydroxymethyl ist (Formel 27), mit einem primären Amid der Formel $H_2NC(O)R^{35}$ (z. B. Formamid, Acetamid, Trifluoracetamid) umsetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe der Verbindung der Formel 27 zu dem Amid und anschließendes Erwärmen der Mischung unter einem Stickstoffstrom über 0,5 bis 2 Stunden bei 150 bis 190°C durchgeführt. Vorzugsweise ist das Amid Formamid und wird die Reaktion durch etwa einstündiges Erwärmen bei 170 bis 175°C durchgeführt. Auf ähnliche Weise, aber unter Einsatz von Harnstoff anstelle des primären Amids, können Verbindungen der Formel I, in der $R^5$ Ureidomethyl ist, hergestellt werden. Weitere Einzelheiten der Reaktionsschritte, die in diesem Absatz angeführt wurden, werden im nachstehenden Beispiel 20 angegeben.

[0087] Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 26 umfaßt die Umsetzung einer Verbindung der Formel 27 mit einem Ammoniumsalz der Formel $NH_4^+OC(O)R^{35}$ (z. B. Ammoniumformiat, Ammoniumacetat, Ammoniumtrifluoracetat, vorzugsweise Ammoniumformiat). Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel 27 mit Ammoniumformiat umgesetzt werden, um eine Verbindung der Formel 24 zu ergeben, in der $R^{35}$ Hydro ist. Die Reaktion wird unverdünnt oder in Formamid, vorzugsweise in Formamid, bei 100 bis 180°C, bevorzugt bei 120 bis 150 °C durchgeführt und erfordert 1 bis 2 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 21).

[0088] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ Aminomethyl, ($C_{1-4}$)-Alkylaminornethyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Piperazin-1-ylmethyl oder 4-($C_{1-4}$)-Alkylpiperazin-1-ylmethyl ist, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Hydroxymethyl ist, in eine Verbindung der Formel 28 überführt:



28

in der L eine Abgangsgruppe ist und t und $R^1$ wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert sind, und die Verbindung der Formel 28 mit einem Amin der Formel $HNR^{36}R^{37}$ umsetzt, in der $R^{36}$ und $R^{37}$ unabhängig ($C_{1-4}$)-Alkyl sind oder zusammen -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_5$, -$(CH_2)_2O(CH_2)_2$-oder -$(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2$- sind (worin $R^{38}$ Hydro oder ($C_{1-4}$)-Alkyl ist). Die Umwandlung in die Verbindung der Formel 28 wird mit einem geeigneten Agens zur Bildung einer geeigneten Abgangsgruppe (z. B. Methansulfonylchlorid, Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methylenchlorid, Chloroform, THF, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) bewirkt. Die Umsetzung mit dem Amin wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, 1,2-Dimethoxyethan, Acetonitril, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) bei –10 bis 20°C durchgeführt und erfordert 1 bis 4 Stunden. Weitere Einzelheiten der Reaktionsschritte, die in diesem Absatz angeführt wurden, werden im nachstehenden Beispiel 23 angegeben.

[0089] Verbindungen der Formel I, in der $R^4$ Aminomethyl ist, können hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel I, in der $R^4$ Formyl ist, mit Hydroxylaminhydrochlorid umsetzt, was das entsprechende Oxim ergibt, und dann reduziert. Die Umsetzung mit dem Hydroxylaminhydrochlorid wird in Anwesenheit einer geeigneten Base (z. B. Natriumhydroxid, Natriumacetat usw.) und in einem geeigneten Lösungsmittel, typisch einem Alkohol (z. B. Ethanol, Methanol, jeder geeigneten Mischung von Alkoholen) oder einer Mischung von Alkohol und Wasser (z. B. Ethanol/Wasser (1 : 1)) bei 20 bis 100°C, typisch bei 50 bis 70°C und bevorzugt bei etwa 60°C durchgeführt und erfordert 1 bis 8 Stunden. Die Reduktion des Oxims kann mit einem chemischen Reduktionsmittel (z. B. Lithiumaluminiumhydrid) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, jeder Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) bei –50 bis 50°C, typisch –20 bis 20°C und bevorzugt bei etwa 0°C bewirkt werden. Bezüglich weiterer Einzelheiten der in diesem Absatz angeführten Reaktionsschritte siehe das nachstehende Beispiel 38.

[0090] Verbindungen der Formel I, in der $R^4$ für -$CH_2NHR^{10}$ steht, worin $R^{10}$ wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert ist, kann durch reduktive Aminierung einer Verbindung der Formel I, in der $R^4$ Formyl ist, mit einem Amin der Formel $NH_2R^{10}$ (z. B. Glycin-tert-butylesterhydrochlorid, Glycinamidhydrochlorid, Phenethylamin, Methyl-4-(2-aminoethyl)benzoat) hergestellt werden. Die reduktive Aminierung wird in Anwesenheit eines chemischen Reduktionsmittels (z. B. Natriumcyanoborhydrid, Natriumborhydrid) oder durch katalytische Hydrierung (z. B. $H_2$, Palladium auf Kohle, $H_2$, Raney®-Nickel) in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. THF, Wasser, Ethylacetat, Alkohol, jeder geeigneten Mischung von Lösungsmitteln), typisch

einem Alkohol (z. B. Ethanol, Methanol, jede geeignete Mischung von Alkoholen), bei 20 bis 100°C, vorzugsweise bei etwa 50°C, hergestellt werden und erfordert 1 bis 8 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 39.

[0091] Verbindungen der Formel I, in der $R^4$ für 1-Hydroxy-($C_{1-4}$)-alkyl steht, können hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel 1, in der $R^4$ Formyl ist, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel (z. B. Methylmagnesiumchlorid, Ethylmagnesiumchlorid, n-Propylmagnesiumchlorid) umsetzt. Die Alkylierung wird unverdünnt bei –20 bis 60°C, typisch bei –0 bis 25°C und bevorzugt bei etwa 0°C durchgeführt (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 31).

[0092] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ für -NHC($NHR^{11}$)$NHR^{12}$ steht, oder Verbindungen der Formel I, in denen $R^4$ oder $R^5$ für -$CH_2$NHC($NR^{11}$)$NHR^{12}$ steht, worin $R^{11}$ Hydro, Acetyl oder tert-Butoxycarbonyl ist und $R^{12}$ Acetyl oder tert-Butoxycarbonyl ist, können hergestellt werden; indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Amino oder Aminomethyl ist, mit einem geeignet substituierten Amidin (z. B. $N^1$-(tert-Butoxycarbonyl)methylthioamidin, $N^1$,$N^2$-Di(tert-butoxycarbonyl)-methylthioamidin, $N^1$,$N^2$-Di(acetyl)methylthioamidin) umsetzt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, Methanol, Ethanol, DMF, Wasser, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, bevorzugt THF) bei 0°C bis Rückfluß, typisch bei 20°C bis Rückfluß und bevorzugt bei etwa 50°C unter Inertatmosphäre durchgeführt und erfordert 1 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 40).

[0093] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ für -NHC($NR^{11}$)$NHR^{12}$ steht, oder Verbindungen der Formel I, in der $R^4$ oder $R^5$ für -$CH_2$NHC($NR^{11}$)$NHR^{12}$ steht, worin $R^{11}$ und $R^{12}$ Hydro sind, können hergestellt werden, indem man die entsprechende Verbindung der Formel I, in der $R^{12}$ und/oder $R^{12}$ Acetyl oder tert-Butoxycarbonyl sind, mit einer geeigneten Säure (z. B. Trifluoressigsäure (TFA), Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, bevorzugt TFA) und gegebenenfalls mit einem geeigneten Hilfslösungsmittel (z. B. Ethanol) behandelt. Die Säurebehandlung wird bei 0 bis 120°C, typisch bei 0 bis 80°C und bevorzugt bei etwa 25°C durchgeführt und erfordert 0,5 bis 12 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 41).

[0094] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ und $R^5$ Hydro sind und $R^4$ Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl ist, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind, mit einem geeigneten N,Ndisubstituierten Methylenammoniumsalz alkyliert. Die Alkylierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF, Acetonitril, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, bevorzugt DMF) bei 50 bis 130°C, typisch bei 80 bis 110°C und bevorzugt bei etwa 95°C durchgeführt und erfordert 1 bis 24 Stunden.

[0095] Verbindungen der Formel I, in der $R^4$ Hydro ist, $R^5$ Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl ist und $R^3$ von Hydro verschieden ist, können hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Hydro ist, mit etwa 1 Moläquivalent eines geeignet N,N-disubstituierten Methylenammoniumsalzes alkyliert. Die Alkylierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. DMF, DMPU, Acetonitril, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, bevorzugt DMF) bei 0°C bis Rückfluß, typisch bei 25 bis 100°C und bevorzugt bei etwa 80 °C durchgeführt und erfordert 1 bis 24 Stunden (bezüglich weiter Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 26).

[0096] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl ist, können hergestellt werden, indem man ein Thiogeschütztes Derivat einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Hydro ist (z. B. das 3-(Imidazol-2-ylthio)propionat-Derivat derselben), mit etwa 1 Moläquivalent eines geeignet N,Ndisubstituierten Methylenammoniumsalzes umsetzt und dann die Schutzgruppe entfernt. Die Alkylierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF, DMPU, Acetonitril, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, bevorzugt DMF) bei 50 bis 130°C, bevorzugt bei 80 bis 100°C durchgeführt und erfordert 1 bis 24 Stunden. Die Entfernung der Schutzgruppe kann mit einer geeigneten Base (z. B. einem Natriumalkoholat, wie Natriumethanolat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, bevorzugt Natriumethanolat) bei 0 bis 50°C, bevorzugt bei etwa 25°C bewirkt werden.

[0097] Ein geeignetes Thio-geschütztes Derivat kann hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^3$ Hydro ist, mit Ethylacrylat umsetzt, was ein 3-(Imidazol-2-ylthio)propionat-Derivat ergibt. Der Schutzschritt wird in Anwesenheit einer Säure (z. B. wasserfreier Chlorwasserstoffsäure) in einem geeigneten Lösungsmittel, typisch einem Alkohol (z. B. Methanol, Ethanol, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Alkoholen) und vorzugsweise Ethanol bei 0°C bis Rückfluß, typisch bei 15°C bis Rückfluß und bevorzugt bei etwa 80°C durchgeführt.

[0098] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ Hydro ist und $R^4$ und $R^5$ jeweils Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl sind, können hergestellt werden, indem man das geschützte Derivat einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind, mit 2 bis 15 Moläquivalenten eines geeigneten N,N-disubstituierten Methylenammoniumsalzes, typisch 5 bis 10 Moläquivalenten und bevorzugt etwa 7 Moläquivalenten, alkyliert und dann die Schutzgruppe entfernt. Die Alkylierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF, DMPU, Acetonitril, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungs-

mitteln, bevorzugt DMF) bei 50 bis 130°C, typisch bei 90 bis 110°C und bevorzugt bei etwa 100°C durchgeführt und erfordert 1 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 27).

[0099] Verbindungen der Formel I, in der $R^4$ und/oder $R^5$ Hydroxymethyl sind, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^4$ und/oder $R^5$ Ethoxycarbonyl sind, reduziert. Die Reduktion kann mit einem chemischen Reduktionsmittel (z. B. Natriumborhydrid, Calciumborhydrid, Lithiumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, vorzugsweise Natriumborhydrid in Anwesenheit von Calciumchlorid) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, Diglyme, Dioxan, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln usw., vorzugsweise THF) bei –20°C bis Rückfluß, typisch bei 0 bis 80°C und bevorzugt bei etwa 50°C bewirkt werden, was etwa 1 bis 72 Stunden erfordert (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 24).

[0100] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ eine Gruppe ist, die aus Aroyl, Heteroaroyl, Aryl-($C_{1-4}$)-alkyl und Heteroaryl-($C_{1-4}$)-alkyl ausgewählt ist (wobei das Aroyl, Heteroaroyl, Aryl und Heteroaryl weiter mit einem 1H-Tetrazol-5-yl-Substituenten substituiert sind), können hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel I, in der der Aroyl-, Heteroaryol-, Aryl- und Heteroaryl-Substituent weiter durch einen Cyano-Substituenten substituiert sind, mit einem Stickstoffwasserstoffsäure-Derivat (z. B. Tributylzinnazid) umsetzt. Die Reaktion wird unverdünnt oder in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Xylol, Toluol, Benzol, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln usw., vorzugsweise Xylol) bei 80 bis 150°C, typisch bei 80 bis 130°C und bevorzugt bei Rückfluß durchgeführt und erfordert 4 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 30).

[0101] Verbindungen der Formel I, in der $R^5$ oder sowohl $R^4$ als auch $R^5$ 1 H-Tetrazol-5-ylaminocarbamoyl, 2-(Dimethylamino)ethylcarbamoyl, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl, Methylsulfonylanilinocarbonyl oder 2-(Dimethylamino)ethylmercaptocarbonyl sind, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^5$ oder sowohl $R^4$ als auch $R^5$ Carboxy sind, oder ein Säurederivat derselben mit einem geeigneten Amin oder Diol (d. h. 5-Amino-1H-tetrazol, 2-(Dimethylamino)ethylamin, 4-Methylpiperizin, 4-Methylsulfonylaminoanilin oder 2-Dimethylaminoethanthiolhydrochlorid) umsetzt. Beispielsweise können Verbindungen der Formel I, in der $R^5$ für 1H-Tetrazol-5-ylcarbamoyl steht, hergestellt werden, indem man die entsprechende Carbonsäure in ein Säurehalogenid überführt und dann das Säurehalogenid mit 5-Amino-1H-tetrazol umsetzt. Die Umsetzung mit dem 5-Amino-1H-tetrazol wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Pyridin, DMF, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) bei 0 bis 40°C, typisch bei 20 bis 30°C und bevorzugt bei etwa 25°C durchgeführt und erfordert 1 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 32).

[0102] Verbindungen der Formel I, in der $R^5$ für 2-(Dimethylamino)ethylcarbamoyl, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl oder 2-(Dimethylamino)ethylmercaptocarbonyl steht, können hergestellt werden, indem man eine entsprechende Carbonsäure mit einem Kupplungsmittel (z. B. 1,1'-Carbonyldiimidazol, Dicyclohexylcarbodiimid, Benzotriazol-1-yloxylripyrrolidinophosphoniumhexafluorphosphat (PyBOP) usw.) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, Methylenchlorid, DMF, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) behandelt und dann mit dem geeigneten Amin oder Thiol umsetzt. Die Umsetzung mit dem Amin oder Thiol wird bei 0 bis 80°C, typisch bei 20 bis 30°C und bevorzugt bei etwa 25°C durchgeführt und erfordert 1 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 33).

[0103] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ für 2-($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonylethyl steht, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^3$ Hydro ist, mit ($C_{1-4}$)-Alkylacrylat (z. B. Methylacrylat, Ethylacrylat) umsetzt. Die Reaktion wird in Anwesenheit von Base (z. B. Natriumethanolat, Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Natriumhydrid) und in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethanol, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Acetonitril) bei 50 bis 100°C, vorzugsweise etwa 80°C durchgeführt und erfordert 1 bis 6 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 25).

[0104] Verbindungen der Formel I, in der ein $R^3$-, $R^4$- oder $R^5$-Substituent Carboxy oder eine Gruppe ist, die weiter durch einen Carboxy-Substituenten substituiert ist, können durch Hydrolyse einer entsprechenden Verbindung der Formel I hergestellt werden, in der ein $R^3$-, $R^4$- oder $R^5$-Substituent ($C_{1-4}$)-Alkoxycarbonyl oder eine Gruppe ist, die weiter mit einem ($C_{1-4}$)-Alkoxycarbonyl-Substituenten substituiert ist. Die Hydrolyse kann mit einer wäßrigen Base (z. B. Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid) in einem geeigneten Lösungsmittel, typisch einem Alkohol (z. B. Ethanol, Methanol, Isopropanol, jeder geeigneten Mischung von Alkoholen) und bevorzugt Ethanol oder in einer wäßrigen Säure (z. B. Salzsäure, Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methylenchlorid, Ethylacetat, Dioxan, DMF, THF) bei 20 bis 120°C, typisch bei 90 bis 110°C und bevorzugt bei etwa 100°C durchgeführt werden und erfordert 4 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 28).

[0105] Verbindungen der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Carbamoyl oder eine Gruppe ist, die weiter mit einem Carbamoyl-Substituenten substituiert ist, können durch Aminierung einer entsprechenden Verbindung der Formel I hergestellt werden, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Carboxy oder eine Gruppe ist, die weiter mit einem Carboxy-Substituenten substituiert ist. Die Aminierung kann durchgeführt werden, indem man die Carbonsäure in das entsprechende Säurechlorid überführt und dann das Säurechlorid mit wäßrigem Ammoniumhydroxid umsetzt. Die

Überführung der Säure in das Säurechlorid wird mit einem geeigneten Chlorierungsmittel (z. B. Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Phosphorpentachlorid) und in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF, Methylenchlorid, Dichlorethan, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise DMF) bei 10 bis 40°C, typisch bei 15 bis 30°C und bevorzugt bei etwa 20°C durchgeführt und erfordert 2 bis 18 Stunden. Die Reaktion zwischen dem Säurechlorid und dem wäßrigen Ammoniumhydroxid wird bei 0 bis 50°C, typisch bei 20 bis 30°C und bevorzugt bei etwa 25°C durchgeführt und erfordert 0,5 bis 24 Stunden. Weitere Einzelheiten der in diesem Absatz angeführten Reaktionsschritte werden im nachstehenden Beispiel 29 angegeben.

[0106] Verbindungen der Formell, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl oder eine Gruppe ist, die weiter mit einer ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonylgruppe substituiert ist, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Carboxy oder eine Gruppe ist, die weiter mit einer Carboxygruppe substituiert ist, mit einem ($C_{1-4}$)-Alkohol umsetzt. Die Reaktion wird bei 20 bis 110°C, vorzugsweise bei etwa 85°C durchgeführt und erfordert 8 bis 72 Stunden.

[0107] Verbindungen der Formel I, in der $R^{10}$ für ($C_{1-4}$)-Alkanoyl, Trifluor($C_{1-4}$)-alkanoyl, Carbamoyl, ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl, ($C_{1-4}$)-Alkylcarbamoyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylacarbamoyl, Amino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, ($C_{1-4}$ )-Alkylamino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylamino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, Aroyl oder Heteroaroyl steht, können hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Amino oder Aminomethyl ist, mit einem geeigneten Acylierungsmittel (z. B. Acylhalogeniden, wie Dimethylcarbamoylchlorid, Benzoylchlorid, Nicotinoylchlorid, Anhydriden, wie Acetanhydrid, aktivierten Estern, wie Methylchlorformiat) oder einem geschützten Derivat desselben umsetzt. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methylenchlorid, THF, Pyridin, Wasser, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise Pyridin) bei –10 bis 40°C, typisch bei 15 bis 35°C und bevorzugt bei etwa 25°C durchgeführt und erfordert 0,5 bis 8 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 35).

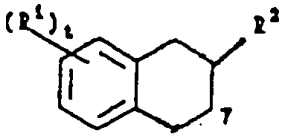
[0108] Alternativ können Verbindungen der Formel I, in der $R^{10}$ Carbamoyl, ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl, ($C_{1-4}$)-Alkylcarbamoyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylcarbamoyl, Amino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, ($C_{1-4}$)-Alkylamino-($C_{1-4}$)alkanoyl, Di-($C_{1-4}$)-alkylamino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, Aroyl oder Heteroaroyl ist, hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Amino oder Aminomethyl ist, mit einer geeigneten Säure (z. B. Picolinsäure und dergleichen) oder einem geschützten Derivat derselben (z. B. N-(tert-Butoxycarbonyl)glycin) umsetzt. Die Reaktion wird in Anwesenheit einer nicht-nukleophilen Base (z. B. N,N-Diisopropylethylamin (DIEA), N,N-Dicyclohexylmethylamin, bevorzugt DIEA) und einem geeigneten Kupplungsmittel (z. B. PyBOP, 1,1'-Carbonyldiimidazol, Dicyclohexylcarbodiimid, bevorzugt PyBOP) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF, DMPU, Acetonitril, THF, Methylenchlorid, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln, bevorzugt DMF) bei –20 bis 80°C, typisch bei 0 bis 30°C und bevorzugt bei etwa 25°C durchgeführt (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 36.

[0109] Alternativ können Verbindungen der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ für -$NHR^{10}$ steht, oder Verbindungen der Formel I, in der $R^4$ oder $R^5$ für -$CH_2NHR^{10}$ steht, worin $R^{10}$ ($C_{1-4}$)-Alkylcarbamoyl ist, hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Amino oder Aminomethyl ist, mit ($C_{1-4}$)-Alkylisocyanat umsetzt. Die Reaktion wird gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base (z. B. Triethylamin, Pyridin) in einem geeignetem Lösungsmittel (z. B. THF, Benzol, Methylenchlorid, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln usw., bevorzugt THF) bei 0°C bis Rückfluß, typisch bei 25 bis 80°C und bevorzugt bei etwa 50°C durchgeführt (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 37).

[0110] Verbindungen der Formel I können als ihre einzelnen Stereoisomere hergestellt werden, indem man eine racemische Mischung derselben mit einem optisch aktiven Auftrennungsmittel umsetzt, um ein Paar diastereomere Verbindungen zu bilden, die Diastereomere auftrennt und das optisch reine Enantiomer gewinnt. Obwohl die Auftrennung von Enantiomeren unter Verwendung von kovalenten diastereomeren Derivaten von Verbindungen der Formel I durchgeführt werden kann, sind dissoziierbare Komplexe (z. B. kristalline diastereoisomere Salze) bevorzugt. Da Verbindungen der Formel I eine basische Amingruppe enthalten, können derartige kristalline diastereoisomere Salze unter Verwendung einer geeigneten optisch aktiven Säure als Auftrennungsmittel (z. B. Weinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, die 2-Arylpropionsäuren im allgemeinen, Campher-sulfonsäure) hergestellt werden.

[0111] Diastereomere haben unterschiedliche physikalische Eigenschaften (z. B. Schmelzpunkte, Siedepunkte, Löslichkeiten, Reaktivität) und können leicht aufgetrennt werden, indem man den Vorteil dieser Unähnlichkeiten wahrnimmt. Die Diastereomere können durch Chromatographie oder bevorzugt durch Trennungs-/Auftrennungstechniken, die auf ihren Löslichkeitsunterschieden beruhen, aufgetrennt werden. Das optisch reine Enantiomer wird dann zusammen mit dem Auftrennungsmittel durch irgendein praktisches Mittel gewonnen, das keine Racemisierung zur Folge hat. Eine detailliertere Beschreibung der Techniken, die für die Auftrennung von Stereoisomeren von Verbindungen aus deren racemischen Mischungen anwendbar sind, können in Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981) gefunden werden.

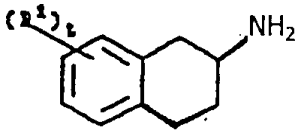
[0112] Zusammengefaßt ist ein Aspekt dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I:



I

und der pharmazeutisch annehmbaren Salze, einzelnen Isomere und Mischungen von Isomeren derselben, wobei das Verfahren umfaßt:

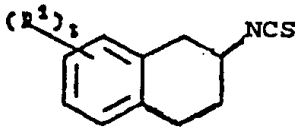
(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel 3:



3

oder eines Säureadditionssalzes derselben, worin t und $R^1$ jeweils wie mit Bezug auf Formel I definiert sind, mit Thiocyansäure und Dihydroxyaceton, gefolgt von der fakultativen Behandlung der Reaktionsmischung mit Schwefelsäure, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$ und $R^4$ Wasserstoff sind und $R^5$ Hydroxymethyl ist; oder

(b) Umsetzen einer Verbindung der Formel 9:

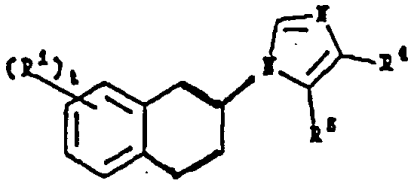


9

in der t und $R^1$ jeweils wie oben mit Bezug auf Formel I definiert sind, mit Aminoacetonitrilhydrochlorid und anschließende Behandlung mit Base, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^1$ eine Gruppe der Formel (a) ist, worin $R^3$ und $R^4$ jeweils Hydro sind und $R^5$ Amino ist; oder

(c) Umsetzen einer Verbindung der Formel 9 mit D-(+)-Glucosamin und anschließende Oxidation, was eine Verbindung der Formel 1 ergibt, in der $R^2$ eine Gruppe der Formel (a) ist, worin $R^3$ und $R^5$ jeweils Hydro sind $R^4$ Formyl ist; oder

(d) Umsetzen einer Verbindung der Formel 11:



11

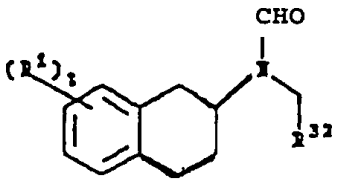
in der t, $R^1$, $R^4$ und $R^5$ wie oben mit Bezug auf Formel I definiert sind, mit einer starken Base und anschließende Sulfurierung, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$ Hydro ist; oder

(e) Umsetzen einer Verbindung der Formel 11, in der t, $R^1$, $R^4$ und $R^5$ jeweils wie oben mit Bezug auf die Formel I definiert sind, mit einer Verbindung der Formel L-$(CH_2)_qR^9$, worin L eine Abgangsgruppe ist und q und $R^9$ jeweils wie oben mit Bezug auf Formel I definiert sind, und anschließende Sulfurierung, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^2$ eine Gruppe der Formel (a) ist, worin $R^3$ für -$(CH_2)_qR^9$ steht; oder

(f) Umsetzen einer Verbindung der Formel 11, in der $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind und t und $R^1$ wie oben mit Bezug auf Formel I definiert sind, mit Aminoaryl- oder -alkylsulfonat, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^2$ eine Gruppe der Formel (a) ist, worin $R^3$ Amino ist; oder

(g) Alkylieren einer Verbindung der Formel 11, in der $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind und t und $R^1$ jeweils wie oben mit Bezug auf Formel I definiert sind, mit einem geeignet N,N-disubstituierten Methylenammoniumsalz und anschließende Sulfurierung, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^2$ eine Gruppe der Formel (a) ist, worin $R^5$ Di-$(C_{1-4})$-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl ist; oder

(h) Umsetzen einer Verbindung der Formel 16:




16

in der $R^{32}$ Cyano oder $(C_{1-4})$-Alkoxycarbonyl ist und t und $R^1$ jeweils wie oben mit Bezug auf Formel I definiert sind, mit einer Verbindung der Formel $R^{33}C(O)L$ und anschließendes Behandeln mit Thiocyansäure, was eine Verbindung der Formel 1 ergibt, in der $R^2$ eine Gruppe der Formel (a) ist, worin $R^3$ Hydro ist, $R^5$ Cyano oder $(C_{1-4})$-Alkoxycarbonyl ist und $R^4$ Hydro, $(C_{1-4})$-Alkoxycarbonyl oder $(C_{1-4})$-Alkyl ist; oder

(i) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Hydroxymethyl ist, mit einer Verbindung der Formel $HN_2(O)R^{31}$ oder einem Ammoniumsalz der Formel $NH_4^+OC(O)R^{31}$ (worin $R^{31}$ Wasserstoff, $(C_{1-4})$-Alkyl oder Trifluor-$(C_{1-4})$-alkyl ist), was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^5$ Formylaminomethyl, $(C_{1-4})$-Alkylcarbonylaminomethyl oder Trifluor-$(C_{1-4})$-alkylcarbonylaminomethyl ist, wobei die Verbindung gegebenenfalls weiter hydrolysiert werden kann, was ein Säureadditionsalz eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$ und $R^4$jeweils Hydro sind $R^5$ Aminomethyl ist; oder

(j) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Hydroxymethyl ist, mit Harnstoff, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^5$ Ureidomethyl ist; oder

(k) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Cyano ist, mit einem Stickstoffwasserstoffsäure-Derivat, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^5$ für 1H-Tetrazol-5-yl steht; oder

(l) Reduzieren einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Cyano ist, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^5$ Aminomethyl ist; oder

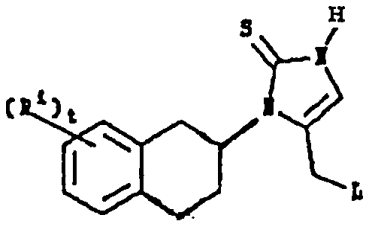
(m) Hydrolysieren einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Cyano ist, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^5$ Carbamoyl ist, oder

(n) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Cyano ist, mit Ethylendiamin, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^5$ für 4,5-Dihydroimidazol-2-yl steht; oder

(o) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Cyano ist, mit einer Verbindung der Formel $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$, was eine Verbindung der Formel 1 ergibt, in der $R^5$ für $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ steht, worin R16 und $R^{16}$ wie oben mit Bezug auf Formel I definiert sind; oder

(p) Reduzieren einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ oder sowohl $R^4$ als auch $R^5$ Ethoxycarbonyl sind, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^5$ oder sowohl $R^4$ als auch $R^5$ Hydroxymethyl sind; oder

(q) Überführen einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ Hydroxymethyl ist, in eine Verbindung der Formel 28:




28

in der L eine Abgangsgruppe ist und t und $R^1$ wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert sind, und Umsetzen der Verbindung der Formel 28 mit einem Amin der Formel $HNR^{36}R^{37}$ worin $R^{36}$ und $R^{37}$ unabhängig $(C_{1-4})$-Alkyl sind oder zusammen $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2-$ sind, worin $R^{38}$ Hydro oder $(C_{1-4})$-Alkyl ist, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^5$ Aminomethyl, $(C_{1-4})$-Alkylaminomethyl, Di-$(C_{1-4})$-alkylaminomethyl, Pyrrolidin-1-ylmethyl, Piperidin-1-ylmethyl, Morpholin-4-ylmethyl, Piperazin-1-ylmethyl oder 4-$(C_{1-4})$-Alkylpiperazin-1-ylmethyl ist; oder

(r) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^4$ Formyl ist, mit Hydroxylaminhydrochlorid und anschließendes Reduzieren, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^4$ Aminomethyl ist; oder

(s) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^4$ Formyl ist, mit einem Amin der Formel $NH_2R^{10}$ in Anwesenheit eines chemischen Reduktionsmittels oder durch katalytische Hydrierung, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^4$ für $-CH_2NHR^{10}$ steht, worin $R^{10}$ wie oben mit Bezug auf die Formel 1 definiert ist; oder

(t) Alkylieren einer Verbindung der Formel I, in der $R^4$ Formyl ist, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^4$ für 1-Hydroxy-$(C_{1-4})$-alkyl steht; oder

(u) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ Amino ist oder $R^4$ oder $R^5$ Aminomethyl ist,

mit einem geeignet substituierten Amidin, was eine entsprechende Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$ oder $R^5$ für -NHC($NR^{11}$)$NHR^{12}$ oder $R^4$ oder $R^5$ für -$CH_2$NHC($NR^{11}$)$NHR^{12}$ steht, worin $R^{11}$ Hydro, Acetyl oder tert-Butoxycarbonyl ist und $R^{12}$ Acetyl oder tert-Butoxycarbonyl ist; oder

(v) Behandeln einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ für -NHC($NR^{11}$)$NHR^{12}$ oder $R^4$ oder $R^5$ für -$CH_2$NHC($NR^{11}$)$NHR^{12}$ steht, worin $R^{11}$ Hydro, Acetyl oder tert-Butoxycarbonyl ist und $R^{12}$ Acetyl oder tert-Butoxycarbonyl ist, mit Säure, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$ oder $R^5$ für -NNC(NH)$NH_2$ steht oder $R^4$ oder $R^5$ für -$CH_2$NHC(NH)$NH_2$ steht; oder

(w) Acylieren einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ Amino ist oder $R^4$ oder $R^5$ Aminomethyl ist, mit einem geeigneten Acylierungsmittel oder einem geschützten Derivat desselben und anschließendes Entfernen der Schutzgruppe, falls erforderlich, was eine entsprechende Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$ oder $R^5$ für -$NHR^{10}$ steht oder $R^4$ oder $R^5$ für -$CH_2NHR^{10}$ steht, worin $R^{10}$ für ($C_{1-4}$)-Alkanoyl, Trifluor-($C_{1-4}$)-alkanoyl, Carbamoyl, ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl, ($C_{1-4}$)-Alkylcarbamoyl, Di($C_{1-4}$)-alkylcarbamoyl, Amino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, ($C_{1-4}$)-Alkylamino-($C_{1-4}$)-alkanoyl, oder eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Aroyl und Heteroaroyl (wobei das Aroyl und Heteroaroyl gegebenenfalls weiter mit einem bis zwei Substituenten substituiert sind, die unabhängig aus ($C_{1-4}$)-Alkoxy, Cyano, Carboxy und ($C_{1-4}$)-Alkoxycarbonyl ausgewählt sind); oder

(x) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ Amino ist oder $R^4$ oder $R^5$ Aminomethyl ist, mit ($C_{1-4}$) Alkylisocyanat, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$ oder $R^5$ für -$NHR^{10}$ steht oder $R^4$ oder $R^5$ für -$CH_2NHR^{10}$ steht, worin $R^{10}$ für ($C_{1-4}$)-Alkylcarbamoyl steht; oder

(y) Alkylieren einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind, mit einem geeignet N,N-disubstituierten Methylenammoniumsalz, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben, in der $R^3$ und $R^5$ jeweils Hydro sind und $R^4$ für Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl steht; oder

(z) Alkylieren einer Verbindung der Formel I, in der $R^4$ Hydro ist und $R^3$ von Hydro verschieden ist, mit einem geeignet N,N-disubstituierten Methylenammoniumsalz, was eine entsprechende Verbindung der Formel I ergibt, in $R^5$ für Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl steht; oder

(aa) Schützen einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$ Hydro ist, mit einer Thiol-Schutzgruppe, Alkylieren mit einem geeignet N,N-disubstituierten Methylenammoniumsalz und dann Entfernen der Schutzgruppe, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$ und $R^4$ jeweils Hydro sind und $R^5$ für Di($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl steht oder in der $R^3$ Hydro ist und sowohl $R^4$ als auch $R^5$ für Di-($C_{1-4}$)-alkylaminomethyl, Piperidin-1-ylmethyl oder Morpholin-4-ylmethyl stehen; oder

(bb) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^5$ oder sowohl $R^4$ als auch $R^5$ Carboxy sind, oder eines Säure-Derivats derselben mit einem geeigneten Amin oder Thiol, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^5$ oder sowohl $R^4$ als auch $R^5$ für 1H-Tetrazol-5-ylcarbamoyl, 2-(Dimethylamino)ethylcarbamoyl, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl oder 2-(Dimethylamino)ethylmercapto stehen; oder

(cc) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$ Hydro ist, mit einem ($C_{1-4}$)-Alkylacrylat, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$ für 2-($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonylethyl steht; oder

(dd) Hydrolisieren einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ für ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl oder eine Gruppe steht, die weiter mit einem ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl-Substituenten substituiert ist, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Carboxy oder eine Gruppe ist, die weiter durch einen Carboxy-Substituenten substituiert ist; oder

(ee) Aminieren einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Carboxy oder eine Gruppe ist, die weiter durch einen Carboxy-Substituenten substituiert ist, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Carbamoyl oder eine Gruppe ist, die weiter mit einem Carbamoyl-Substituenten substituiert ist; oder

(ff) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ Carboxy oder eine Gruppe ist, die weiter mit einer Carboxy-Gruppe substituiert ist, mit einem ($C_{1-4}$)-Alkohol, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ für ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl oder eine Gruppe steht, die weiter mit einer ($C_{1-4}$)-Alkyloxycarbonyl-Gruppe substituiert ist; oder

(gg) Demethylierung einer Verbindung der Formel I, in der $R^1$ Methoxy ist und/oder in der $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ eine Gruppe ist, die aus Aroyl, Heteroaroyl, Aryl-($C_{1-4}$)-alkyl und Heteroaroyl-($C_{1-4}$)-alkyl ausgewählt ist, (wobei das Aroyl, Heteroaroyl, Aryl und Heteroaryl weiter mit einem bis zwei Methoxy-Substituenten substituiert sind), was eine Verbindung der Formel 1 ergibt, in der $R^1$ Hydroxy ist und/oder $R^3$, $R^4$ oder $R^5$ eine Gruppe ist, die aus Aroyl, Heteroaroyl, Aryl-($C_{1-4}$)-alkyl und Heteroaryl-($C_{1-4}$)-alkyl ausgewählt ist (wobei das Aroyl, Heteroaroyl, Aryl und Heteroaryl weiter mit einem bis zwei Hydroxy-Substituenten substituiert sind); oder

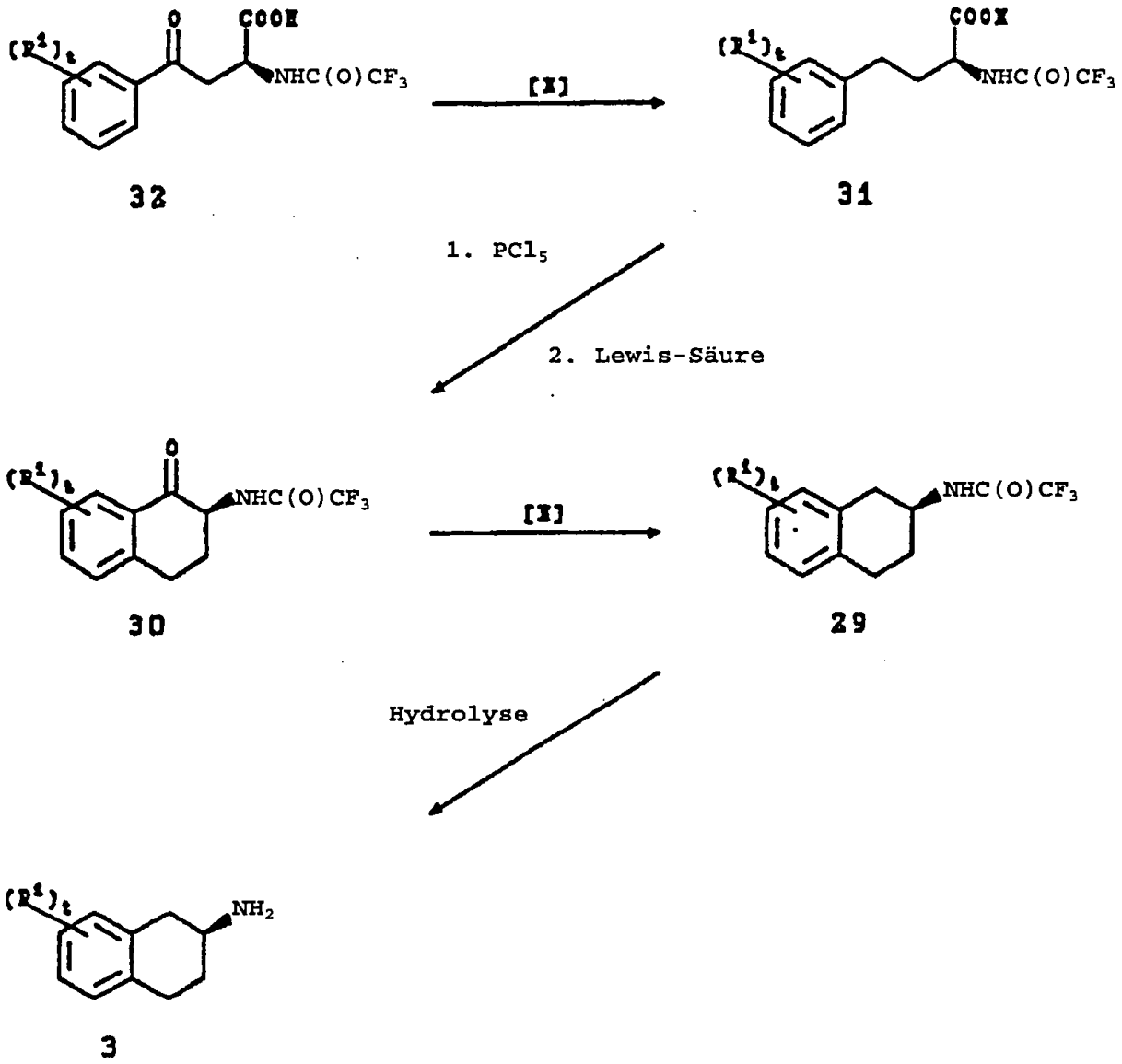
(hh) Umsetzen einer Verbindung der Formel I, in der $R^3$ oder $R^5$ für -$NHR^{10}$ steht oder in der $R^4$ oder $R^5$ für -$CH_2NHR^{10}$ steht, worin $R^{10}$ eine Gruppe ist, die aus Aroyl, Heteroaroyl, Aryl-($C_{1-4}$)-alkyl und Heteroaryl-($C_{1-4}$)-alkyl ausgewählt ist (wobei das Aroyl, Heteroaroyl, Aryl und Heteroaryl weiter mit einem Cyano-Substituenten substituiert sind), mit einem Stickstoffwasserstoffsäure-Derivat, was eine Verbindung der Formel I ergibt, in der $R^{10}$ eine Gruppe ist, die aus Aroyl, Heteroaroyl, Aryl-($C_{1-4}$)-alkyl und Heteroaryl-($C_{1-4}$)-alkyl ausgewählt ist (wobei das Aroyl, Heteroaroyl, Aryl und Heteroaryl weiter mit einem 1-H-Te-

trazol-5-yl-Substituenten substituiert sind); oder
(ii) Umsetzen der entsprechenden Nicht-Salzform einer Verbindung der Formel I mit einer pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säure oder Base, was ein pharmazeutisch annehmbares Salz ergibt; oder
(jj) Umsetzen der entsprechenden Säureadditionsalz- oder Basenadditionsalzform einer Verbindung der Formel I mit einer geeigneten Base bzw. Säure, was die freie Säure oder freie Base ergibt; oder
(kk) Auftrennen einer Mischung von Stereoisomeren einer Verbindung der Formel I, was ein einzelnes Stereoisomer ergibt.

Verbindungen der Formel 3:

[0113] Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 3 als einzelnes (S)-Enantiomer wird durch das folgende Reaktionsschema X dargestellt:

Schema X




worin t und $R^1$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel 1 definiert sind.
[0114] Verbindungen der Formel 3 können durch Hydrolyse einer Verbindung der Formel 29 als einzelnes (S)-Enantiomer (Formel (a)) hergestellt werden. Die Hydrolyse kann mit einer wäßrigen Base (z. B. Lithiumhydroxidmonohydrat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, vorzugsweise Lithiumhydroxidmonohydrat) in einem geeigneten Lösungsmittel, typisch einem Alkohol (z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol) und bevorzugt Methanol bei 25 bis 100°C, vorzugsweise bei Rückfluß durchgeführt werden und erfordert 0,5 bis 5 Stunden.

[0115] Verbindungen der Formel 29 werden durch Hydrogenolyse einer Verbindung der Formel 30 hergestellt. Die Hydrogenolyse kann durch ein Zweistufen-Verfahren bewerkstelligt werden, das (i) die Hydrierung einer Verbindung der Formel 30, bis die Umwandlung in das entsprechende 1-Naphthol beendet ist, und (ii) die Zugabe von Schwefelsäure und fortgesetzte Hydrierung umfaßt, was die Verbindung der Formel 29 ergibt. Die Hydrierung der Verbindung der Formel 30 zu dem 1-Naphthol wird in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators (z. B. Pearlman-Katalysator, Palladium auf Kohle usw., vorzugsweise Pearlman-Katalysator) in Essigsäure oder Trifluoressigsäure (TFA), vorzugsweise Essigsäure, bei 1 bis 130 psig und 10 bis 30°C durchgeführt werden und erfordert 0,5 bis 4 Stunden. Die Hydrierung des 1-Naphthols wird durch Zugabe von 1 bis 10 Äquivalenten, vorzugsweise 4 bis 6 Äquivalenten Schwefelsäure oder Perchlorsäure und Fortsetzen der Hydrierung unter denselben Bedingungen über 3 bis 120 Stunden durchgeführt. Alternativ wird die Hydrogenolyse in einem Einstufenverfahren bewirkt, welches die Hydrierung der Verbindung 30 in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators und entweder von Schwefelsäure oder Perchlorsäure in Essigsäure umfaßt. Die Einstufen-Hydrogenolyse wird bei 1 bis 130 psig und 10 bis 30°C durchgeführt und erfordert 3 bis 120 Stunden.

[0116] Verbindungen der Formel 30 werden aus Verbindungen der Formel 31 durch intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion hergestellt. Die Reaktion wird bewirkt, indem man eine Verbindung der Formel 31 in das entsprechende Säurechlorid überführt und dann das Säurechlorid mit einer geeigneten Lewis-Säure (z. B. Aluminiumchlorid, Fluorwasserstoff usw., bevorzugt Aluminiumchlorid) behandelt, was die Verbindung der Formel 30 ergibt. Die Überführung in der Säurechlorid kann mit einem geeigneten Chlorierungsmittel (z. B. Phosphorpentachlorid, Thionyl, Oxalylchlorid, vorzugsweise Phosphorpentachlorid) in Methylenchlorid bei 0 bis 10°C, vorzugsweise bei 5 bis 10°C durchgeführt werden und erfordert 0,5 bis 2 Stunden. Die Behandlung mit Lewis-Säure und der resultierende Ringschluß werden bei 0 bis 10°C, vorzugsweise 5 bis 10°C durchgeführt und erfordern 1 bis 3 Stunden. Vorzugsweise wird das Rohprodukt durch Kristallisation aus einer Methanol/Wasser- oder Isopropanol/Wasser-Mischung und anschließend, falls erforderlich, durch Umkristallisation aus einer Toluol/Heptan-Mischung isoliert.

[0117] Verbindungen der Formel 31 werden durch Hydrogenolyse einer Verbindung der Formel 32 hergestellt. Die Hydrogenolyse wird durch Hydrierung in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators (z. B. 20% Palladiumhydroxid auf Kohle (Pearlman-Katalysator), Palladium auf Kohle, vorzugsweise Pearlman-Katalysator) und von 1 bis 5 Äquivalenten, vorzugsweise 1,5 bis 2 Äquivalenten Schwefelsäure in Eisessig bei 1 bis 60 psig und 5 bis 30°C durchgeführt und erfordert 2 bis 48 Stunden.

[0118] Verbindungen der Formel 32 werden über eine Friedel-Crafts-Alkylierung von gegebenenfalls substituiertem Benzol mit N-(Trifluoracetyl)-L-asparaginsäureanhydrid hergestellt. Die Alkylierung wird in Anwesenheit einer Lewis-Säure (z. B. Aluminiumchlorid, Zinnchlorid, Fluorwasserstoff, vorzugsweise Aluminiumchlorid) und in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methylenchlorid, vorzugsweise Methylenchlorid) bei 25 bis 40°C, vorzugsweise bei Rückfluß, durchgeführt und erfordert 2 bis 5 Stunden.

[0119] N-(Trifluoracetyl)-L-asparaginsäureanhydrid wird durch Umsetzung von L-Asparaginsäure mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) hergestellt. Die Reaktion ist hoch exotherm, und wenn mehr als 100 g-Mengen an Reaktanten verwendet werden, muß sie unter solchen Bedingungen durchgeführt werden, daß die Wärmefreisetzung gesteuert wird. Beispielsweise ist ein zweckmäßiges Verfahren zur Durchführung der Reaktion, daß man 2 bis 4 Äquivalente, vorzugsweise 2,3 bis 2,5 Äquivalente TFAA auf zwischen 30 und 40°C, vorzugsweise zum Rückfluß erwärmt und dann 1 Äquivalent L-Asparaginsäure mit einer solchen Geschwindigkeit zugibt, daß die Reaktion rasch vonstatten geht, die durch die Reaktion erzeugte Wärme aber durch Rückfluß dissipiert werden kann. Vorzugsweise wird die L-Asparaginsäure dem TFAA als Lösung in TFA über 30 bis 60 Minuten zugesetzt.

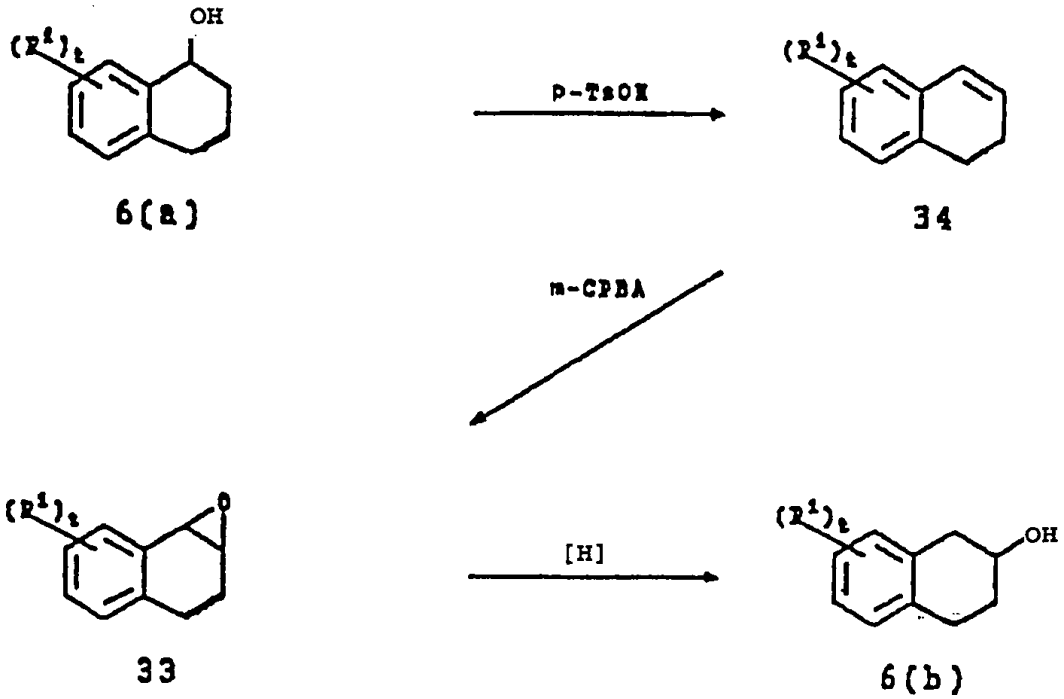
[0120] Indem man wie im Reaktionsschema XIII verfährt, aber D-Asparaginsäure anstelle von L-Asparaginsäure einsetzt, kann das (R)-Enantiomer der Verbindung der Formel 3 (a) hergestellt werden. Weitere Einzelheiten der Reaktionsschritte, die oben für das Reaktionsschema XII angeführt werden, sind im Beispiel 4 angegeben.

Verbindungen der Formel 6:

[0121] Verbindungen der Formel 6 können hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel 7 reduziert. Die Reduktion wird mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Natriumbohydrid in einem geeigneten Lösungsmittel, typisch einem Alkohol (z. B. Ethanol, Methanol, Isopropanol, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Alkoholen), oder Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Diethylether, THF, 1,2-Dimethoxyethan, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) bei 0 bis 80°C durchgeführt und erfordert 1 bis 2 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe das nachstehende Bezugsbeispiel 1).

[0122] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 6 ist im folgenden Reaktionsschema XI dargestellt:

Schema XI




worin t und $R^1$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert sind.

[0123] Verbindungen der Formel 6(b) können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 34 mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (m-CPBA) umsetzt, was ein Epoxid der Formel 33 ergibt, und dann das Epoxid reduziert, was den entsprechenden (3-Alkohol ergibt. Die Umsetzung mit m-CPBA wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Benzol, Methylenchlorid, Chloroform) bei 0 bis 20 °C, vorzugsweise etwa 0°C durchgeführt und erfordert 0,5 bis 5 Stunden. Die Reduktion des Epoxids kann durch katalytische Hydrierung (z. B. $N_2$, 10% Palladium auf Kohle) in einem geeigneten Lösungsmittel (Ethylacetat, Ethanol, Isopropanol) bewirkt werden.

[0124] Verbindungen der Formel 34 können hergestellt werden, indem man einen α-Alkohol der Formel 6(a) mit p-Toluolsulfonsäure in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Benzol, Toluol, Dichlorethan, Methylenchlorid) 1 bis 5 Stunden bei 20 bis 110°C, typisch bei 60 bis 100°C und bevorzugt bei etwa 80°C umsetzt. Weitere Einzelheiten der Reaktionsschritte, die in diesem und im vorangegangenen Absatz angeführt worden sind, werden im Beispiel 2 angegeben.

[0125] Verbindungen der Formel I können als ihre einzelnen Stereoisomere aus den einzelnen Stereoisomeren des Ausgangsmaterials hergestellt werden. Das Ausgangsmaterial kann durch irgendeine der oben beschriebenen Auftrennungstechniken oder durch irgendein dem gewöhnlichen Fachmann bekanntes Verfahren als einzelne Stereoisomere hergestellt werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel 6 durch kinetische enzymatische Auftrennung mit einem geeigneten Enzym (z. B. Schweinepankreas-Lipase, Candida cylindracea, Pankreatin) als ihre einzelnen Stereoisomere hergestellt werden.

[0126] Alternativ können diese Ausgangsmaterialien in dem Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I durch chirale Synthese als ihre einzelnen Stereoisomere hergestellt werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel 6 durch chirale Reduktion der entsprechenden Verbindung der Formel 7 als ihre einzelnen Stereoisomere hergestellt werden.

[0127] Verbindungen der Formel 6 können als das (R)-Enantiomer hergestellt werden, indem man die entsprechende Verbindung der Formel 7 mit Lithiumaluminiumhydrid in Anwesenheit von (1 R,2S)-N-Methylephedrin und 2-Ethylaminopyridin reduziert. Die Reaktion wird in Diethylether bei –78 bis –65°C, vorzugsweise etwa –78°C durchgeführt und erfordert 2 bis 3 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 3). Ähnlich kann das (S)-Enantiomer durch Reduktion der Verbindung der Formel 7 in Anwesenheit von (1S,2R)-N-Methylephedrin und 2-Ethylaminopyridin hergestellt werden.

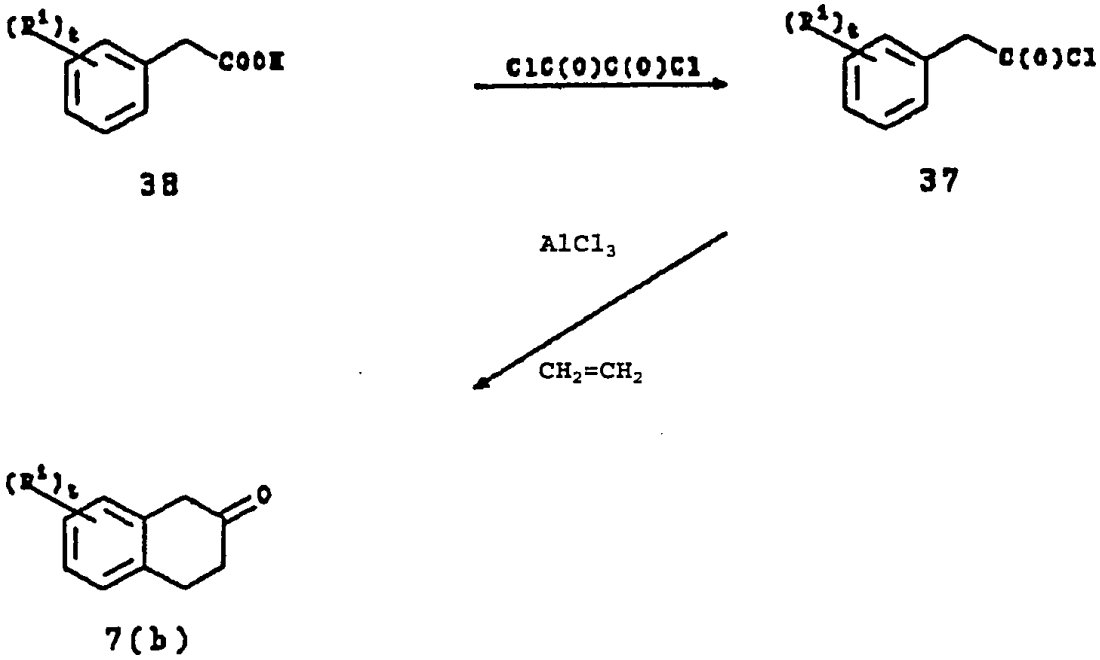
Verbindungen der Formel 7:

[0128] Verbindungen der Formel 7 sind im Handel erhältlich oder können durch den gewöhnlichen Fachmann leicht hergestellt werden. Beispielsweise können geeignete Verbindungen der Formel 7 durch Oxidation einer erhältlichen Verbindung der Formel 6 hergestellt werden. Die Oxidation der Verbindung der Formel 6 kann mit einem geeigneten Oxidationsmittel (z. B. Dess-Martin-Reagens) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF,

Methylenchlorid) bei 20 bis 50°C bewirkt werden.

[0129] Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 7 wird im folgenden Reaktionsschema XIII dargestellt:

Schema XIII



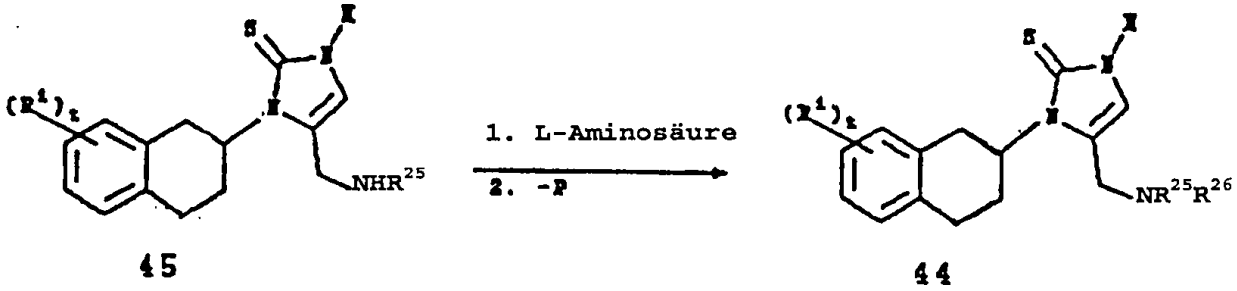

worin t und $R^1$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel I definiert sind.

[0130] Verbindungen der Formel 7 können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel 38 in das entsprechende Säurechlorid (Formel 37) überführt und dann das Säurechlorid mit Ethylen in Anwesenheit einer Lewis-Säure (z. B. Aluminiumchlorid, Botrifluorid, Aluminiumbromid) umsetzt. Die Überführung in das Säurechlorid wird mit einem geeigneten Chlorierungsmittel (z. B. Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Phosphorpentachlorid) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methylenchlorid, Dichlorethan, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) bei 20 bis 40°C, typisch bei 20 bis 30°C und vorzugsweise bei etwa 20°C durchgeführt und erfordert 2 bis 18 Stunden. Die Umsetzung mit Ethylen wird in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Methylenchlorid, Schwefelkohlenstoff, jede geeignete Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) und durch Zugabe des Säurechlorids zu der Lewis-Säure mit einer solchen Geschwindigkeit, daß die Reaktionsmischung unterhalb –40°C, vorzugsweise unterhalb –60°C verbleibt, und dann Durchperlenlassen von Ethylengas durch die Mischung über 0,1 bis 0,5 Stunden bei –78 bis –40°C, typisch bei –60 bis –78°C und bevorzugt bei etwa –78°C durchgeführt. Weitere Einzelheiten der Reaktionsschritte, die in diesem Absatz angeführt wurden, sind in Beispiel 3 angegeben.

Herstellungen von Verbindungen der Formel II:

[0131] Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, in der $R^{21}$ für $-CH_2NH^{25}R^{26}$ steht, ist im folgenden Reaktionsschema XVI dargestellt:

Schema XVI




in dem t, $R^1$, $R^{25}$ und $R^{26}$ wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel II definiert sind.

[0132] Verbindungen der Formel II, in der $R^{21}$ für $-CH_2NR^{25}R^{26}$ steht (Formel 44), können hergestellt werden, in dem man eine Verbindung der Formel I(a), in der $R^5$ für $-CH_2NHR^{25}$ steht (Formel 45), mit einem geschützten Derivat einer L-Aminosäure in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. DMF, Methylenchlorid, THF, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln usw.) umsetzt und dann alle vorhandenen Schutzgruppen entfernt. Die Umsetzung mit der L-Aminosäure wird in Anwesenheit einer nicht-nukl philen Base (z. B. DIEA, N,N-Dicyclohexylmethylamin usw.) und einem Peptid-Kupplungsmittel (z. B. PyBOP, Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorphosphat, N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, Bromtris(pyrrolidin-1-yl) Phosphoniumhexafluorphosphat) bei 20 bis 80°C, vorzugsweise etwa 20°C durchgeführt und erfordert 8 bis 24 Stunden (bezüglich weiterer Einzelheiten siehe nachstehendes Beispiel 42).

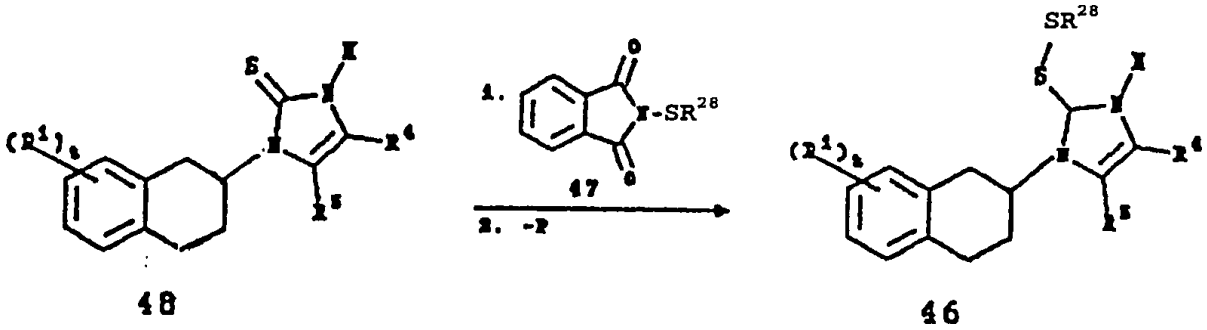
[0133] Geschützte L-Aminosäuren werden hergestellt, indem man die betreffende Aminosäure mit einer geeigneten Schutzverbindung (z. B. Di-tert-butyldicarbonat, 9-Fluorenylmethylsuscinimidylcarbonat) umsetzt. Beispielsweise wird das geschützte Derivat von L-Lysin hergestellt, indem man L-Lysin mit Ditert-butyldicarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. THF, DMF, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) umsetzt. Die Reaktion wird bei 0 bis 20°C, vorzugsweise bei etwa 20°C durchgeführt und erfordert 8 bis 48 Stunden. Die Entfernung der Schutzgruppen kann durch saure Hydrolyse (z. B. 15% Chlorwasserstoff) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethylacetat, 1,2-Dimethoxyethan, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) bewirkt werden. 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppen können mit Piperidin in DMF entfernt werden. Carbobenzyloxy-Schutzgruppen können durch Hydrierung mit Palladium auf Kohle entfernt werden.

[0134] Indem man ähnlich verfährt, werden Verbindungen der Formel II, in der $R^{20}$ für $-CH_2NR^{25}R^{26}$ steht, aus Verbindungen der Formel I(a) hergestellt, in der $R^4$ für $-CH_2NHR^{25}$ steht. Verbindungen der Formel II, in der $R^{21}$ für $-NR^{25}R^{26}$ steht, werden aus Verbindungen der Formel I(a) hergestellt, in der $R^5$ für $-NHR^{25}$ steht. Verbindungen der Formel II, in der $R^{19}$ für $-NR^{25}R^{26}$ steht, können aus einer Verbindung der Formel I(a) hergestellt werden, in der $R^3$ für $-NHR^{25}$ steht.

Herstellung von Verbindungen der Formel III:

[0135] Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III ist im folgenden Reaktionsschema XVII dargestellt:

Schema XVII




worin t, $R^1$ und $R^{28}$ jeweils wie in der Zusammenfassung der Erfindung mit Bezug auf Formel III definiert sind.

[0136] Verbindungen der Formel III können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel I(a), in der $R^3$ Hydro ist (Formel 48) mit einer Verbindung der Formel 47 oder einem geschützten Derivat derselben in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethylacetat, Ethylendichlorid, THF, jeder geeigneten Mischung von geeigneten Lösungsmitteln) umsetzt und dann alle anwesenden Schutzgruppen entfernt. Die Umsetzung mit der Verbindung der Formel 47 wird über 1 bis 4 Stunden bei 20 bis 110 °C, vorzugsweise bei etwa 80°C durchgeführt.

[0137] Verbindungen der Formel 47 können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel $X\text{-}SR^{28}$, in der X für Halogen steht, oder die geschützten Derivate derselben mit Kaliumphthalimid in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethylendichlorid, Tetrachlorkohlenstoff, 1,1,1,2-Tetrachlorethan) umsetzt. Die Reaktion wird bei –30 bis 20°C, vorzugsweise bei etwa –20°C durchgeführt und erfordert 1 bis 3 Stunden. Verbindungen der Formel $X\text{-}SR^{28}$ können vom Fachmann leicht hergestellt werden. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel $X\text{-}SR^{28}$, in der X für Brom steht und $R^{28}$ für 2-tert.-Butoxycarbonyl-2-(tert-butyloxycarbonylamino)ethyl steht, durch Umsetzung von N-(tert-Butoxycarbonyl)cystin mit Brom in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Dichlorethan) hergestellt werden. Die Reaktion wird bei –40 bis 20°C, bevorzugt bei etwa –23°C durchgeführt und erfordert 1 bis 3 Stunden. Weitere Einzelheiten der Reaktionsschritte, die im Reaktionsschema XVII angeführt sind, werden im nachstehenden Bezugsbeispiel 4 angegeben.

Bezugsbeispiel 1

5,6-Difluor-1-hydroxyindan

[0138] 3-(3,4-Difluorphenyl)propionsäure (80,0 g, 0,43 Mol) wurde in 3 Tropfen DMF und 350 ml Methylenchlorid gelöst. Oxalylchlorid (75 ml, 0,860 Mol) wurde dazugegeben, und die Mischung wurde unter Stickstoff etwa 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Oxalylchlorid wurde durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zweimal zusammen mit 200 ml Tetrachlorkohlenstoff eingedampft, was 95,0 g Rückstand als Öl ergab.
[0139] Aluminiumchlorid (200 g) wurde in 800 ml Schwefelkohlenstoff suspendiert, und die Suspension wurde auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung des Rückstands in 300 ml Schwefelkohlenstoff wurde über 20 Minuten zu der Suspension gegeben, und die Mischung wurde 4 Stunden am Rückfluß gerührt. Die Mischung wurde auf 2 kg zerstoßenes Eis gegossen, und die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3 × 300 ml) extrahiert. Die Schwefelkohlenstoff-Schicht und der Ethylacetat-Extrakt wurden beide über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und dann vereinigt. Die Lösungsmittel wurden durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde aus Isopropylether kristallisiert, was 54,3 g 5,6-Difluorindan-1-on als Festkörper ergab. Die Mutterlauge wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution: 10 Ethylacetat/Hexan) gereinigt, was zusätzliche 5,2 g 5,6-Difluorindan-1-on ergab.
[0140] 5,6-Difluorindan-1-on (59,3 g, 0,353 Mol) wurde in 1 l Ethanol gelöst, und Natriumbohydrid (6,68 g, 0.176 Mol) wurde dazugegeben. Die Mischung wurde 48 Stunden gerührt, und das Ethanol wurde durch Verdampfen unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Diethylether und Wasser verteilt, und die Mischung wurde mit 1 N Salzsäure angesäuert. Die Mischung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel wurden verdampft, was 5,6-Difluor-1-hydroxyindan (59,8 g) als Öl ergab.

Beispiel 1

[0141] Indem man wie im Bezugsbeispiel 1 verfuhr, aber ein anderes Ausgangsmaterial als 3-(3,4-Difluorphenyl)propionsäure einsetzte, wurden die folgenden Verbindungen der Formel 6 hergestellt:
Einsetzen von 4-(2,4-Difluorphenyl)buttersäure ergab 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxynaphthalin als Öl;
Einsetzen von 4-(3,4-Difluorphenyl)buttersäure ergab 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxynaphthalin als Öl;
Einsetzen von 4-(4-Fluorphenyl)buttersäure ergab 7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxynaphthalin als Öl;
Einsetzen von 4-(3-Fluorphenyl)buttersäure ergab 6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxynaphthalin als Öl; und
Einsetzen von 4-(3,5-Difluorphenyl)buttersäure ergab 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxynaphthalin, F. p. 102–103°C.

Bezugsbeispiel **2**

5,6-Difluor-2-hydroxyindan

[0142] 5,6-Difluor-1-hydroxyindan (59,8 g, 356 mMol) hergestellt wie in Beispiel 1, wurde in 600 ml Benzol gelöst, und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (3,36 g, 17,66 mMol) wurde dazugegeben. Die Mischung wurde auf 120°C erwärmt, etwa 2 Stunden destilliert, und dann ließ man sie abkühlen. Gesättigte Natriumbicarbonat-Lösung wurde dazugegeben, und die Benzolschicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Benzolschicht wurde dann filtriert, und der Filterrückstand wurde mit Diethylether gewaschen.
[0143] Die Benzol/Diethylether-Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, und m-CPBA (75,5 g, 0,35 Mol) wurde über 15 Minuten dazugegeben. Die Mischung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Diethylether wurde durch Rotationsverdampfen entfernt, 400 ml Methylenchlorid wurden dazugegeben, und die Mischung wurde 2 Stunden gerührt. Zusätzliches m-CPBA (30,0 g, 0,14 Mol) wurde dazugegeben, und die Mischung wurde 2 Stunden gerührt. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, und Kaliumiodid (45 g) in 150 ml Wasser wurde dazugegeben. Die Mischung wurde etwa 15 Minuten gerührt, und dann wurde Natriumthiosulfat (40 g) in 150 ml Wasser dazugegeben. Kugelrohr-Destillation (S. p. 60-90°C [0,1 mm]) ergab 30 g unreines 1,2-Epoxy-5,6-difluorindan als Öl.
[0144] Unreines 1,2-Epoxy-5,6-difluorindan (4,5 g) wurde in 100 ml Ethanol gelöst und 15 Stunden über 10% Palladium auf Kohle (450 mg) hydriert. Die Mischung wurde filtriert, und Eindampfen ergab 5,6-Difluor-2-hydroxyindan (2,72 g, 15,9 mMol) F. p. 57–58°C.

Beispiel 2

[0145] Indem man wie im Bezugsbeispiel 2 verfuhr, aber ein anderes Ausgangsmaterial anstelle von 5,6-Difluor-1-hydroxyindan einsetzte, wurden die folgenden Verbindungen der Formel 6 hergestellt:
Einsetzen von 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxynaphthalin ergab 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin, F. p. 93–94°C;
Einsetzen von 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxynaphthalin ergab 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin als Öl; und
Einsetzen von 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxynaphthalin ergab 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin.

Beispiel 3

(R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin

[0146] Das folgende ist eine Herstellung einer Verbindung der Formel 6, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist.
[0147] Eine Mischung von 3,5-Difluorphenylessigsäure (100 g, 0,58 mMol) und Thionylchlorid (13,7 M, 100 ml, 1,37 Mol) wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eindampfen ergab 3,5-Difluorphenylacetylchlorid als öligen Rückstand. Eine gerührte Suspension von Aluminiumchlorid (154 g, 1,16 mMol) in 1 l Methylenchlorid wurde auf –65°C abgekühlt, und das Säurechlorid in 200 ml Methylenchlorid wurde tropfenweise so dazugegeben, daß die Reaktionstemperatur –60°C nicht überschritt. Ethylengas wurde mit großer Geschwindigkeit 10 Minuten lang bei –65°C durch die Suspension geperlt. Man ließ die Reaktionsmischung sich über 2 Stunden auf 0°C. erwärmen, dann kühlte man auf –10°C ab und behandelte mit 500 ml Wasser. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 100 ml wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter verringertem Druck konzentriert. Die Destillation des Rückstands im Vakuum (S. p. 90–110°C [1,0–0,7 mm]) ergab ein klares Destillat. Eine Redestillation (S. p. 100–105°C [0,3 mm]) ergab 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-on (73,56 g, 0,342 Mol) als weißen Festkörper, F. p. 46°C.
[0148] Eine Lösung von (1R,2S)-N-Methylephedrin (81,3 g, 0,454 Mol) in 1,2 l wasserfreiem Diethylether wurde über 45 Minuten zu Lithiumaluminiumhydrid (1 ,0 M in Diethylether, 416 ml, 0,416 Mol) gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Eine Lösung von 2-Ethylaminopyridin (110,7 g, 0,907 Mol) in 100 ml wasserfreiem Diethylether wurde über 45 Minuten dazugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt und dann auf –65°C abgekühlt. Eine Lösung von 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-on (23,0 g, 0,107 Mol) in 100 ml Diethylether wurde tropfenweise so dazugegeben, daß die Reaktionstemperatur –60°C nicht überschritt. Die Mischung wurde 3 Stunden bei –65°C–68°C gerührt, und dann wurden 100 ml Methanol so dazugegeben, daß die Reaktionstemperatur –60°C nicht überschritt. Die Mischung wurde 10 Minuten bei –65°C bis –68°C gerührt, dann ließ man sie sich auf –20°C erwärmen, und 3,0 l 3 N Salzsäure wurden so dazugegeben, daß die Reaktionstemperatur 35°C nicht überschritt. Die Diethylether-Schicht wurde abgetrennt, mit 200 ml gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter verringertem Druck konzentriert. Kristallisation aus 20 ml Diethylether und 200 ml Hexan und Trocknen im Vakuum ergab (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin (10,87 g, 0,05 Mol), F. p. 85°C. $[\alpha]_D^{25}$ = +36,03° (c = 1,59, $CHCl_3$).
[0149] Indem man wie in Beispiel 3 verfuhr, aber ein anderes Ausgangsmaterial anstelle von 3,5-Difluorphenylessigsäure einsetzte, wurden die folgenden Verbindungen der Formel 6 hergestellt:
Einsetzen von 3-Fluorphenylessigsäure ergab (R)-7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin, F. p. 59–61°C, $[\alpha]_D^{25}$ = +48,8° (c = 2,0, $CHCl_3$),
Einsetzen von 4-Fluorphenylessigsäure ergab (R)-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin, $[\alpha]_D^{25}$ = +49,2° (c = 1,84, $CHCl_3$);
Einsetzen von Phenylessigsäure ergab (R)-1,2,3,4,-Tetrahydro-2-hydroxynaphthalin als Öl, $[\alpha]_D^{25}$ = +62,2° (c = 1,6, $CHCl_3$); und
Einsetzen von 3,4-Difluorphenylessigsäure ergab (R)-6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin, F. p. 88–92°C, $[\alpha]D^{25}$ = +39,0° (c = 2,2, $CHCl_3$).
[0150] Die Verfahrensweise wie im Beispiel 3, aber unter Einsatz von (1S,2R)-N-Methylephedrin anstelle von (1R,2S)-N-Methylephedrin ergab (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin, F. p. 84– 85°C, $[\alpha]_D^{25}$ = –37,4°C (c = 2,6, $CHCl_3$).
[0151] Indem man in Beispiel 3 verfuhr, aber ein anderes Ausgangsmaterial anstelle von 3,5-Difluorphenylessigsäure einsetzte und reduzierte, ohne daß (1R,2S)-N-Methylephedrin oder 2-Ethylaminopyridin anwesend war, wurden die folgenden Verbindungen der Formel 6 hergestellt:

Einsetzen von 4-Bromphenylessigsäure ergab 6-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin als Öl;
Einsetzen von 4-Chlorphenylessigsäure ergab 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin als Öl;
Einsetzen von 3-Chlorphenylessigsäure ergab 7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin, F. p. 79–81°C;
Einsetzen von 3,5-Dichlorphenylessigsäure ergab 5,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin, F. p. 84–86°C;
Einsetzen von 3,5-Difluorphenylessigsäure ergab 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin;
Einsetzen von 3,4-Difluorphenylessigsäure ergab 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin;
Einsetzen von 3,4-Dichlorphenylessigsäure ergab 6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin, F. p. 103–105°C; und
Einsetzen von 4-Fluorphenylessigsäure ergab 6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin.

Beispiel 4

(S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylam in-Hydrochlorid

[0152] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 3, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist.

(a) Trifluoressigsäureanhydrid (7,7 kg, 5,3 l, 37,5 Mol) wurde zum Rückfluß erwärmt, und eine Lösung von L-Asparaginsäure (2,0 kg, 15,0 Mol) in 9 l Trifluoressigsäure (hergestellt durch allmähliches Erwärmen auf 65°C und dreistündiges Rühren) wurde über 30 Minuten zu dem refluxierenden TFAA gegeben. Die Mischung wurde dann destilliert, und 9 l TFA wurden entfernt. Die verbleibende Mischung wurde unter Stickstoff zu 8 l kaltem Hexan gegeben. Die Hexanmischung wurde 3 Stunden in einem Eisbad gerührt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der abfiltrierte Rückstand wurde mit etwa 25 l Hexan gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht in einem Vakuumofen bei 50°C unter Stickstoffgasspülung ergab N-(Trifluoracetyl)-L-asparaginsäureanhydrid (2,9 kg, 13,7 Mol), F. p. 140–141°C. $[\alpha]_D$ –27,4° (c = 3,28, THF).

(b) Eine Lösung von 1,3-Trifluorbenzol (2,3 kg, 20,0 Mol) in 5 l Methylenchlorid wurde zu einer Mischung von N-(Trifluoracetyl)-L-asparaginsäureanhydrid (4,2 kg, 20,0 Mol) und Aluminiumchlorid (7,4 kg, 55,5 Mol) in 25 l Methylenchlorid gegeben. Die Temperatur der Reaktionsmischung wurde allmählich über 1,5 Stunden erhöht und für zusätzlich 3 Stunden am Rückfluß gehalten. Die Mischung wurde dann abgekühlt, und 10 l Wasser und 20 l 6 N Salzsäure wurden unter gutem Rühren dazugegeben. Die Methylenchlorid-Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gewaschen, und die flüchtigen Materialien wurden durch Destillation bei Atmosphärendruck entfernt.

[0153] Der Rückstand wurde in 40 l Toluol gelöst, und 8 l flüchtige Materialien wurden durch Destillieren der Mischung im Vakuum entfernt. Die Lösung wurde auf 50 °C erwärmt, und 8 l Hexan wurden dazugegeben. Die Mischung wurde auf 30 °C abgekühlt, und 90 l Hexan wurden dazugegeben. Die Mischung wurde dann 3 Stunden bei 25 °C gerührt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der abfiltrierte Rückstand wurde mit Hexan (3 × 10 l) gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht in einem Vakuumofen bei Raumtemperatur unter Stickstoffspülung ergab (S)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorphenyl)-4-oxobutansäure (5,2 kg, 16,0 Mol), F. p. 82,4– 84,0°C. $[\alpha]_D$ +15,2° (c = 0,956, $CH_3OH$).

(c) Eine Mischung von (S)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorphenyl)-4-oxobutansäure (4,8 kg, 14,7 Mol) und Aktivkohle, Darco®, (0,4 kg) in 5 l Essigsäure wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf Pearlman-Katalysator (0,5 kg, 50% naß) filtriert und mit 15 l Eisessig gewaschen. Schwefelsäure (1,2 l, 21,8 Mol) in 1 l Eisessig wurde in die Mischung filtriert und mit 2,8 l Eisessig eingewaschen. Das Reaktionsgefäß wurde evakuiert/dreimal mit Stickstoff und dann sechsmal mit Wasserstoff auf 10 psig druckgespült. Die Mischung wurde 24 Stunden lang unter Wasserstoff bei Atmosphärendruck heftig gerührt. Das Reaktionsgefäß wurde dann mit Stickstoff gespült, und die Mischung wurde auf 4,6 kg Natriumacetattrihydrat filtriert. Das Filter wurde mit 10 l Eisessig gewaschen. Der Eisessig wurde durch Destillation der Mischung im Vakuum entfernt.

[0154] Der Rückstand wurde zwischen 20 l Methylenchlorid und 40 l Wasser verteilt. Die wäßrige Schicht wurde mit 10 l Methylenchlorid extrahiert, und das vereinigte Methylenchlorid wurde mit 10 l Wasser gewaschen. Die Methylenchlorid-Mischung wurde dann über Natriumsulfat (10 kg) getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in 5 l Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde unter Stickstoff mit einer solchen Geschwindigkeit zu 15 l Hexan gegeben, daß die Temperatur der Hexanmischung zwischen 0 und 5°C verblieb. Man ließ die Mischung 1 Stunde stehen, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 10 l Hexan gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht im Vakuum bei 25°C unter Stickstoffspülung ergab (S)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorphenyl)butansäure (3,3 kg, 10,4 Mol), F. p. 62–83,5°C. Eine analytisch reine Probe wies einen

Schmelzpunkt von 86–89°C auf. $[\alpha]_D$ +6,8° (c = 0,995, $CH_3OH$).

(d) Eine Suspension von Phosphorpentachlorid (2,2 kg, 10,6 Mol) in 12 l Methylenchlorid wurde auf 5°C abgekühlt, und (S)-4-(2,4-Difluorphenyl)-2-[(trifluoracetyl)amino]butansäure (3,1 kg, 9,9 Mol) in 12 l Methylenchlorid wurde über 20 Minuten dazugegeben. Dünnschichtchromatographie einer mit Methanol gequenchten Aliquote bestätigte, daß die Butansäure in das entsprechende Säurechlorid überführt worden war.

[0155] Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt und dann mit einer solchen Geschwindigkeit zu einer Aufschlämmung von Aluminiumchlorid (4,3 kg) in 38,8 l Methylenchlorid gegeben, daß die Temperatur der Aufschlämmung zwischen 1 und 5°C blieb. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde gerührt und dann zu 28 kg Eis und 5,3 kg konzentrierter Salzsäure gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde gerührt, und man ließ die Temperatur auf 20°C ansteigen.

[0156] Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit Methylenchlorid (2 × 15 l) extrahiert. Die Methylenchlorid-Schicht wurde einmal mit Wasser gewaschen und mit den Methylenchlorid-Extrakten vereinigt. Das vereinigte Methylenchlorid wurde dann mit Wasser gewaschen. Der pH der wäßrigen Phase wurde durch Zugabe von wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung aus 6 eingestellt. Die Methylenchlorid-Schicht wurde mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gewaschen. Das Methylenchlorid wurde über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die Mischung wurde durch Eindampfen bei Atmosphärendruck konzentriert, und der Rückstand wurde in 15 l Methanol gelöst. Die Methanol-Lösung wurde destilliert, um rückständiges Methylenchlorid zu entfernen, und dann wurden 9,9 l Wasser dazugegeben. Die Mischung wurde auf 56°C erwärmt, auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann etwa 12 Stunden gerührt. Es wurde ein kristallines Material erhalten und durch Filtration isoliert. Der Filterrückstand wurde mit 15 l Wasser gewaschen. Das isolierte Material wurde bis zu konstantem Gewicht im Vakuum bei Raumtemperatur unter Stickstoffspülung getrocknet.

[0157] Das Material wurde bei einer Temperatur von 90°C in 5 l Toluol gelöst und bei einer Temperatur von 80°C mit 10 l Heptan vereinigt. Die Temperatur der Mischung wurde über 1,5 Stunden allmählich verringert. Die Mischung wurde dann etwa 12 Stunden bei 5°C gerührt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 15 l Heptan gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht im Vakuum bei Raumtemperatur unter Stickstoffspülung ergab (S)-5,7-Difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naphthalin-1-on (2,0 kg, 6,8 Mol), F. p. 142,4–144,5°C. $[\alpha]_D$ –59,4° (c = 0,994, $CH_3OH$).

(e) Ein Reaktionsgefäß, das eine Mischung von (S)-5,7-Difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naphthalin-1-on (1,1 kg, 3,8 Mol) und Pearlman-Katalysator (0,55 kg, 50% naß) in 11 l TFA enthielt, wurde evakuiert/achtmal mit Stickstoff und dann achtmal mit Wasserstoff auf 11 psig druckgespült. Die Mischung wurde 24 Stunden unter Wasserstoff (125 psig) bei Raumtemperatur heftig gerührt. Dünnschichtchromatographie bestätigte, daß das Naphthalin-1-on in (S)-1-Hydroxy-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naphthalin überführt worden war.

(f) Schwefelsäure (1,1 l, 19,4 Mol) in 1 l TFA wurde dann dazugegeben, und die Mischung wurde unter Wasserstoff (125 psig) zusätzliche 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgefäß wurde dann mit Stickstoff gespült, und die Mischung wurde über Celite filtriert und mit 11 l TFA hindurchgewaschen. Das Filtrat wurde mit 2,8 kg Natriumacetattrihydrat und 80 l Wasser vereinigt. Die Mischung wurde auf 10°C abgekühlt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 10 l Eiswasser gewaschen. Trocknen ergab (S)-5,7-Difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (0,8 kg, 2,9 Mol), F. p. 159,9–160,9°C. $[\alpha]_D$ –56,0° (c = 1,01, $CH_3OH$).

(g) Lithiumhydroxidmonohydrat (7,8 g, 0,2 Mol) wurde zu einer Lösung von (S)-5,7-Difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (20,8 g, 74,5 mMol) in 187 m Methanol und 21 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten am Rückfluß gerührt und mit 200 ml Methanol verdünnt. Die verdünnte Mischung wurde dann mit 60 ml Wasser, 24,8 ml konzentrierter Salzsäure und 4,2 g Aktivkohle, Darco®, vereinigt. Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt und dann durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde destilliert, bis die Kopftemperatur 75°C erreichte. Man ließ die verbleibende Mischung abkühlen und etwa 60 Stunden lang stehen. Die Mischung wurde dann in einem Eisbad gekühlt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit Wasser gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht im Vakuum bei Raumtemperatur unter einem Stickstoffstrom ergab (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid (14,8 g, 67,6 mMol), F. p. > 280°C. $[\alpha]_D$ –66,2° (c = 0,162, $CH_3OH$).

## Beispiel 5

### (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat

[0158] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 5, in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positio-

nen 5 und 7 Fluor ist und L Mesyloxy ist.

[0159] Eine Mischung von (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin (59,0 g, 0,32 Mol), hergestellt wie in Beispiel 3, und Triethylamin (13,8 M, 74,2 ml, 0,53 Mol) in 1,78 l Diethylether wurde unter Verwendung eines Methanol/Eis-Bads abgekühlt. Methansulfonylchlorid (12,9 M, 37,2 ml, 0,48 Mol) wurde über 5 – 10 Minuten unter Argon dazugegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde zwischen Wasser und Ether verteilt, und die Ether-Schicht wurde abgetrennt, und die wäßrige Schicht wurde mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherschichten wurden jeweils einmal mit 1 N Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Eindampfen ergab rohes (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat als weißlichen Festkörper (87,12 g), F. p. 79–80 °C. $[\alpha]_D^{25}$ = + 16,77° (c = 2,0, $CHCl_3$).

[0160] Indem man wie in Beispiel 5 verfuhr, aber andere Ausgangsmaterialien anstelle von (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin einsetzte, wurden die folgenden Verbindungen der Formel 5 hergestellt:

Einsetzen von 1,2,3,4-Tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von (R)-1,2,3,4-Tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab (R)-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von (R)-5-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab (S)-5-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von (R)-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab (S)-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von (R)-7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab (S)-7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von 6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab 6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von (-)-6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab (-)-6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von (R)-6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxynaphthalin ergab (S)-6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat;

Einsetzen von 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-7-methoxynaphthalin ergab 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxynaphthalin-2-ylmethansulfonat.

## Beispiel 6

### (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylaminhydrochlorid

[0161] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 3, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist.

[0162] Eine Mischung von (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat (54,0 g), hergestellt wie in Beispiel 5, und Lithiumazid (15,8 g, 0,322 Mol) in 400 ml DMF wurde 16 Stunden unter Argon bei 50°C gerührt. Die Reaktion wurde mit 200 ml Wasser gequencht, und die Mischung wurde mit 1 l Pentan extrahiert. Der Extrakt wurde mit 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Eindampfen unter verringertem Druck bei 35°C ergab rohes (S)-2-Azido-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin als gelben öligen Rückstand (59,8 g).

[0163] Der Azid-Rückstand wurde in 1,2 l Ethylacetat gelöst und über 10% Palladium auf Kohle (6 g) 6 Stunden hydriert, wobei jede Stunde wieder Wasserstoff zugeführt wurde, um entwickeltes Stickstoffgas zu entfernen. Die Mischung wurde dann durch Celite filtriert und mit etherischem Chlorwasserstoff (1 N, 250 ml) gerührt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtrieren über 4 Stunden isoliert, und der Filterrückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen. Die Entfernung der verbleibenden Lösungsmittel im Vakuum ergab (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid (48,2 g, 0,22 Mol) als weißen Festkörper (F. p. > 280°C). $[\alpha]_D^{25}$ = –60,15° (c = 2,7, $CH_3OH$).

[0164] Indem man wie in Beispiel 6 verfuhr, aber ein anderes Ausgangsmaterial als (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-te-

trahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat einsetzte, wurden die folgenden Verbindungen der Formel 3 hergestellt:
Einsetzen von 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid, F. p. 239–242°C;
Einsetzen von (R)-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab (S)-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid, F. p. 241–244°C;
Einsetzen von (R)-5-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab (S)-5-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid, F. p. > 280°C;
Einsetzen von (R)-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab (S)-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid, F. p. 264–265°C;
Einsetzen von (R)-7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab (S)-7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid, F. p. > 280°C;
Einsetzen von 6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid, F. p. > 280°C;
Einsetzen von (-)-6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab (-)-6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid;
Einsetzen von 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid;
Einsetzen von (S) 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid, F. p. > 280°C;
Einsetzen von 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid;
Einsetzen von 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid;
Einsetzen von (R)-6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab (S)-6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid;
Einsetzen von 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxynaphthalin-2-ylmethansulfonat ergab 6,8-Difluor-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid.

Bezugsbeispiel 3

5,7-Difluor-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0165] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht und $R^3$, $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind und $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist.
[0166] Eine Mischung von (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin (2,05 g, 11,2 mMol), hergestellt wie in Beispiel 6, und Dimethoxyacetaldehyd (1,73 g, 13,1 mMol) und 50 ml Ethanol wurde über 10% Palladium auf Kohle (500 mg) 18 Stunden lang hydriert. Die Mischung wurde filtriert und durch Eindampfen konzentriert. Der Rückstand wurde mit Kaliumthiocyanat (1,57 g, 16,2 mMol) in 30 ml 1 N Salzsäure und 20 ml Ethanol vereinigt, und die Mischung wurde 18 Stunden bei 70–80°C erwärmt. Die Mischung wurde in einem Eisbad abgekühlt, was ein kristallines Material ergab, das durch Filtration isoliert wurde. Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan ergab 1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (1,27 g, 4,76 mMol), F. p. 250–251°C (Bezug).
[0167] Indem man wie in Bezugsbeispiel 3 verfuhr, aber ein anderes Ausgangsmaterial anstelle von (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin einsetzte, wurden die folgenden Verbindungen der Formel (1) hergestellt:
Einsetzen von 7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 1-(7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 215–217°C (Bezug);
Einsetzen von 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 1-(6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 242–243°C (Bezug);
Einsetzen von 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 1-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 260–261°C (Bezug).
Einsetzen von 5-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 233–235°C (Bezug);
Einsetzen von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 226–227°C (Bezug);
Einsetzen von 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 271–273°C (Bezug);
Einsetzen von 8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-8-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F.p. 249–251°C (Bezug);

Einsetzen von 6,8-Difluor-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 1-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 228–230°C (Bezug);
Einsetzen von 5-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxynaphthalin-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 176–177°C (Bezug);
Einsetzen von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamin ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxynaphthalin-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 190–192°C (Bezug);
Einsetzen von 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamin ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxynaphthalin-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 142–143°C (Bezug).

Beispiel 7

(-)-6,7-Difluor-2-isothiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

[0168] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung Formel 9, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Positionen 6 und 7 Fluor ist.
[0169] Eine Mischung von (-)-6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin (0,56 g, 3,06 mMol), hergestellt wie in Beispiel 6, und 1,1'-Thiocarbonyldümidazol (0,82 g, 4,59 mMol) in 15 ml Ethylacetat wurde gerührt, bis die Reaktion beendet war. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt. Die Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution: 5% Aceton/-Methylenchlorid) ergab (-)-6,7-Difluor-2-isothiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (0,55 g, 2,42 mMol). $[\alpha]_D^{25}$ –15,5°, (c = 1,0, $CH_3OH$).
[0170] Indem man wie in Beispiel 7 verfuhr, aber ein anderes Ausgangsmaterial anstelle von (-)-6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin einsetzte, wurden die folgenden Verbindungen der Formel 9 hergestellt:
Einsetzen von 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 2-Isothiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin als Öl; und
Einsetzen von (+)-6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab (+)-6,7-Difluor-2-isothiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, F. p. 206–207°C.

Beispiel 8

1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol

[0171] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 11, in der t für 0 steht.
[0172] Eine Mischung von 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat (15,74 g, 69,6 mMol), hergestellt wie in Beispiel 5, und Imidazol (23,68 g, 349 mMol) in 100 ml DMF wurde unter Argon 24 Stunden bei 80 bis 90°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum durch Rotationsverdampfung entfernt. Der Rückstand wurde in 500 ml Ethylacetat gelöst, und die Lösung wurde mit Wasser (5 × 250 ml) gewaschen. Die vereinigte wäßrige Schicht wurde mit 500 ml Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde dann mit Wasser gewaschen (5 × 250 ml). Der vereinigte Ethylacetat-Extrakt wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und durch Rotationsverdampfung konzentriert. Die Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution: 5 Methanol/Methylenchlorid) ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol (5,1 g, 26,1 mMol), F. p. 93 –95°C.
[0173] Indem man wie in Beispiel 8 verfuhr, aber 4-Methylimidazol anstelle von Imidazol und 2-Brom-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-on anstelle von 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylmethansulfonat einsetzte und dann reduzierte, erhielt man 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-4-methylimidazol.

Beispiel 9

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2,3-dihydro-1 H-Imidazol-4-ylmethyl]formamid

[0174] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 11, in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^4$ Hydro ist.
[0175] Eine Mischung des Formamids (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid (1,38 g, 4,27 mMol), hergestellt wie in Beispiel 20, und von aktiviertem Raney®-Nickel (11 g) in 50 ml Ethanol wurde 1 Stunde bei 80°C rasch gerührt. Die Mischung wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft, was einen weißen Festkörper ergab (0,98 g). Der Festkörper wurde aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert, was (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid ergab, F.p. 194– 195°C.
[0176] Die Verfahrensweise von Beispiel 9, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]forma-

mid, ergab die folgenden Verbindungen der Formel 11:

[0177] Einsetzen von (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid ergab (S)-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]amin, F. p. 273–274°C; und

[0178] Einsetzen von 1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 1-(5,7-Difluor-1,2,3,4,-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol.

Beispiel 10

3-Amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0179] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ Amino ist und $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind.

[0180] Eine Mischung von 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol (198 mg, 1 mMol), hergestellt wie in Beispiel 8, und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin (215 mg, 1 mMol) in Acetonitril wurde 18 Stunden unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt, was einen Niederschlag als Öl ergab. Die Lösungsmittel wurden abdekantiert, und der Rückstand wurde mit Diethylether (2 × 10 ml) gewaschen. Rückständiges Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft. Eine Mischung des Rückstands und von gefälltem Schwefel [lac sulfur] (32 mg, 1,0 mMol) in 1 ml Pyridin und 0,5 ml Triethylamin wurde 4 Stunden bei etwa 90°C unter Argon erwärmt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zusammen mit Toluol eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel gereinigt, wobei man mit Methylenchlorid eluierte, was 3-Amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab (5,18 g, 26,1 mMol), F. p. 187–189°C.

[0181] Die Verfahrensweise wie Beispiel 10, aber unter Einsatz anderer Ausgangsmaterialien anstelle von O-Mesitylensulfonathydroxylamin und/oder 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:

Einsetzen von tert-Butylbromacetat ergab tert-Butyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylacetat, F. p. 167–169°C;

Einsetzen von Methyl-4-brombutyrat und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyrat;

Einsetzen von Methyl-5-brommethylpicolinat und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab Methyl-5-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 N-imidazol-1-ylmethyl]picolinat als Öl;

Einsetzen von Methyl-4-brommethylbenzoat und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-1-ylmethyl]benzoat, F. p. 133–135°C.

Einsetzen von Methyl-3-brommethylbenzoat und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab Methyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-1-ylmethyl]benzoat, F. p. 130–132°C.

Einsetzen von 3,4-Dimethoxybenzylchlorid und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab 3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 129 –131°C;

Einsetzen von Methyl-4-brommethylbenzoat und 1-(1,2,3,4,-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-4-methylimidazol ergab Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1Himidazol-1-ylmethyl]benzoat, F. p. 140–141°C;

Einsetzen von 6-Dimethylamino-3-brompyridazin und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab 3-(6-Dimethylaminopyridazin-3-yl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 198–199°C;

Einsetzen von 2-Bromethylbenzol und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab 3-(2-Phenylethyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 140–142°C;

Einsetzen von Methyl-4-(2-bromethyl)benzoat und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab Methyl-4-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]ethyl}benzoat, F. p. 159–161°C;

Einsetzen von 4-(2-Bromethyl)benzoesäure und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-1-ylethyl]benzoesäure, F. p. 227–230°C;

Einsetzen von 3,4-Dimethoxy-1-(2-bromethyl)benzol und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab 3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 97–101°C;

Einsetzen von 4-(2-Bromethyl)benzoesäure und (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab (S)-4-{2-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]ethyl}benzoesäure, F. p. 222–224°C, und Behandeln mit Kaliumhydroxid in Methanol, Eindampfen zur

Trockene und Umkristallisation aus Methanol/Isopropanol ergab Kalium-(S)-4-{2-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]ethyl}benzoat, F. p. > 280°C.
Einsetzen von 4-(2-Bromethyl)-1-cyanobenzol und (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab (S)-3-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 130–133°C;
Einsetzen von 4-(2-Bromethyl)benzol und (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab (S)-3-(2-Phenylethyl)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 131–133°C;
Einsetzen von 4-(2-Bromethyl)-1-cyanobenzol und 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol ergab 3-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 169–170°C;
Einsetzen von 4-(2-Bromethyl)benzoesäure und (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid ergab (S)-4-{2-[4-Formylaminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronapthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]ethyl}benzoesäure; und
Einsetzen von Ethyl-3-brompropionat und (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid ergab Ethyl-(S)-3-[4-formylaminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat.

Bezugsbeispiel 3a

1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0182] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht und $R^3$, $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind.
[0183] Eine Lösung von 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol (1,6 g, 8,1 mMol), hergestellt wie in Beispiel 8, in 30 ml THF wurde auf –78°C abgekühlt, und n-Butyllithium (6 ml, 9,7 mMol) wurde über 15 Minuten dazugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei –78°C gerührt, und gefällter Schwefel [lac sulfur] (0,34 g, 10,5 mMol) wurde dazugegeben. Die Mischung wurde weitere 2 Stunden bei –78°C gerührt, und dann ließ man sie sich auf Raumtemperatur erwärmen. Die Mischung wurde in 100 ml Wasser gegossen, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, mit Ethylether gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wurde mit Methylenchlorid (2 × 100 ml) extrahiert, und die Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und durch Eindampfen konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel [Elution: 1,5% Methanol (das 2% konzentriertes Ammoniumhydroxid enthielt)] gereinigt. Die Vereinigung des kristallinen Materials ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,81 g, 3,5 mMol), F. p. 233–234°C.

Beispiel 11

5-Amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0184] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ und $R^5$ Hydro sind und $R^5$ Amino ist.
[0185] Eine Mischung von 2-Isothiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (1,92 g, 10,1 mMol), hergestellt wie in Beispiel 7, und Aminoacetonitrilhydrochlorid (0,94 g, 10,1 mMol) in 1,41 ml Triethylamin wurde 1 Stunde bei 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie (Elution: Methylenchlorid, gefolgt von 3% Methanol in Methylenchlorid) gereinigt. Der gereinigte Rückstand wurde aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert. Der Rückstand (1,06 g) und 44 ml 0,1 N Kaliumhydroxid wurden 15 Minuten unter Stickstoff gerührt. Der Rückstand wurde durch Filtration isoliert, mit Wasser gewaschen, an Luft getrocknet und dann mit Methylenchlorid gerührt. Filtration und Trocknen ergaben 5-Amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 169– 171°C.

Beispiel 12

(S)-5-Hydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0186] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ Hydroxymethyl ist.
[0187] Kaliumthiocyanat (15,9 g, 162,6 mMol) wurde getrocknet, indem man es unter Stickstoff auf 175°C er-

wärmte und dann unter Vakuum mit mehreren Stickstoffspülungen auf 35°C abkühlte. Eine Mischung von Dihydroxyaceton (15,9 g, 176,7 mMol) und (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid (30,0 g, 137,0 mMol), hergestellt wie in Beispiel 4, in 540 ml Ethylacetat wurde zu dem trockenen Kaliumthiocyanat gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit Stickstoff gespült, und 40,83 g Eisessig wurden dazugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 35°C gerührt, und 100 ml 1,0 N Schwefelsäure wurden dazugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt, dann in einem Eisbad gekühlt, und 2,5 M Natriumhydroxid wurde dazugegeben, bis die Mischung pH 7 aufwies. Die organische Schicht wurde mit 50 ml gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat und dann mit 50 ml Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde durch Destillation auf 480 ml konzentriert, und die Mischung wurde auf 6°C abgekühlt und 12 Stunden stehengelassen, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, der Filterrückstand wurde mit kaltem Ethylacetat gewaschen, und das isolierte Material wurde getrocknet.

[0188] Das Material wurde in 650 ml Ethylacetat und 25 ml Wasser gelöst. Die Mischung wurde destilliert, bis 500 ml flüchtige Stoffe entfernt waren. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 45 Minuten gerührt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit kaltem Ethylacetat gewaschen. Trocknen im Vakuum unter einem Stickstoffstrom ergab (S)-5-Hydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (30,4 g, 107,4 mMol), F. p. 206–207°C. $[\alpha]_D$ –40° (c = 0,682, $CH_3OH$).

[0189] Eine ähnliche Verfahrensweise wie in Beispiel 18, aber unter Einsatz von (S)-6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid anstelle von (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid ergab (S)-5-Hydroxymethyl-1-(6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 247–248°C.

## Beispiel 13

### (S)-5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0190] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist, $R^3$ und $R^4$ jeweils Hydro sind und $R^1$ Cyano ist.

[0191] Eine Lösung von (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid (50,3 g, 0,23 Mol), hergestellt wie in Beispiel 8, und Natriumhydroxid (10,0 g, 0,25 Mol) in 450 ml Wasser wurde auf 50°C erwärmt, und dann wurde Formaldehyd-Natriumbisulfit-Komplex (30,8 g, 0,23 Mol) dazugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt, und Kaliumcyanid (15,0 g, 0,23 Mol) wurde dazugegeben. Die Mischung wurde auf 80°C erwärmt, 1 Stunde gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Eindampfen ergab einen öligen Rückstand (51,3 g). Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution: 5% Methanol/Methylenchlorid) ergab (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronapthalin-2-ylamino)acetonitril (39,4 g) und (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin (7,12 g). Eine ähnliche Verfahrensweise wie oben, Rückführung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials und Vereinigung der Ausbeuten ergab (S)-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamino)acetonitril (44,8 g, 0,20 Mol), F. p. 73–76°C. $[\alpha]_D^{25}$ = –58,04° (c = 1,6, $CHCl_3$).

[0192] Eine Lösung des (S)-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamino)acetonitrils in Butylformiat (8,7 M, 240 ml, 2,10 Mol) wurde zum Rückfluß erwärmt und 19 Stunden unter Stickstoff gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter verringertem Druck entfernt, Toluol wurde dazugegeben, und dann dampfte man ein. Trocknen ergab (S)-N-(Cyanomethyl)-N-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)formamid als öligen Rückstand (53,2 g). Eine gerührte Mischung des Formamids (53,2 g) und von Ethylformiat (12,4 M, 48,7 ml, 0,604 Mol) in 0,925 l wasserfreiem THF wurde auf –15°C abgekühlt. Eine Lösung von Kalium-tert-butanolat in THF (1,0 M, 302 ml, 0,302 Mol) wurde über 20 Minuten dazugegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden gerührt. Verdampfen des Lösungsmittels ergab Kalium-(S)-N-(1-Cyano-2-oxyvinyl)-N-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)formamid als Rückstand.

[0193] Eine Mischung des Kalium-(S)-N-(1-cyano-2-oxyvinyl)-N-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)formamids und von Kaliumthiocyanat (78,1 g, 0,80 Mol) in 0,99 l 1 N Salzsäure und 0,497 l Ethanol wurde auf 85°C erwärmt und 135 Minuten gerührt. Die Mischung wurde dann in einem Eisbad unter Bildung eines Niederschlags abgekühlt, welcher als Aufschlämmung gesammelt wurde. Die Reingung durch Säulenchromatographie auf Kieselgel, das in Hexan gepackt war (Elution: 10 Aceton/Methylenchlorid) ergab (S)-5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (18,1 g, 0,06 Mol), F. p. 241–249°C. $[\alpha]_D^{25}$ = –69,1° (c = 1,20, DMSO).

[0194] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 13, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:

Einsetzen von 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 255°C (Zers.);

Einsetzen von (R)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab (R)-5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
Einsetzen von (S)-7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab (S)-5-Cyano-1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion.
Einsetzen von (S)-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab (S)-5-Cyano-1-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
Einsetzen von (S)-5-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab (S)-S-Cyano-1-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
Einsetzen von (S)-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab (S)-5-Cyano-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
Einsetzen von 6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab 5-Cyano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
Einsetzen von (S)-6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab (S)-5-Cyano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion.

## Beispiel 14

### (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroim idazol-2-thioxo-Hydrochlorid

[0195] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist, $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ Aminomethyl ist.
[0196] Eine Lösung von (S)-5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (5,0 g, 0,017 Mol), hergestellt wie in Beispiel 13, in 75 ml THF wurde unter Argon in einem Eisbad gerührt, und eine Lösung von LAH in THF (1,0 M, 34,3 ml, 34,3 mMol) wurde tropfenweise über 10 Minuten dazugegeben. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, 30 Minuten gerührt, sich auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 1,5 Stunden stehengelassen. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, und dann wurde eine ausreichende Menge an gesättigter Natriumkaliumtartrat-Lösung so dazugegeben, daß die Mischung frei gerührt werden konnte. Zusätzliche 30 ml gesättigte Natriumkaliumtartrat-Lösung und 200 ml 10% Methanol in Methylenchlorid wurden dazugegeben, die Mischung wurde 15 Minuten gerührt, und dann wurden 100–150 ml Wasser dazugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die wäßrige Phase wurde zweimal mit 10% Methanol in Methylenchlorid (2 × 125 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 75 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und durch Eindampfen zu einem Rückstand (5,2 g) konzentriert. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution: 5% Methanol/Methylenchlorid) ergab (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (2,92 g, 10,0 mMol).
[0197] Das (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion wurde in Methanol gelöst und mit 1,5 Äquivalentem wasserfreiem Chlorwasserstoff in Ethylether behandelt. Die Entfernung der Lösungsmittel durch Co-Verdampfen mit Ethylacetat ergab (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid (F. p. 245°C, $[\alpha]_D^{25}$ = 11,30° (c = 0,5, DMSO).
[0198] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 14, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von (S)-5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:
Einsetzen von 5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 172–178°C und 5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 265–270°C;
Einsetzen von (R)-5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab (R)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid;
Einsetzen von (S)-5-Cyano-1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab (S)-5-Aminomethyl-1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 237–247°C;
Einsetzen von (S)-S-Cyano-1-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab (S)-5-Aminomethyl-1-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 240–249°C.
Einsetzen von (S)-5-Cyano-1-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab (S)-5-Aminomethyl-1-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 273–276°C;
Einsetzen von (S)-5-Cyano-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab (S)-5-Ami-

nomethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 255–258°C;
Einsetzen von 5-Cyano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 5-Aminomethyl-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F.p. 260–263°C (Zers.);
Einsetzen von (S)-5-Cyano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab (S)-5-Aminomethyl-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 253–270°C.

## Beispiel 15

### 1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0199] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ für 1H-Tetrazol-5-yl steht.
[0200] Eine Mischung von 5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,554 g, 1,9 mMol), hergestellt wie in Beispiel 13, in 1,6 ml Tributylzinnazid wurde unter Stickstoffatmosphäre 2,5 Stunden bei 130°C erwärmt, und dann wurden 10 ml Toluol dazugegeben. Man ließ die Mischung sich auf Raumtemperatur abkühlen, und ungefähr 5 ml Diethylether wurden dazugegeben. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und dann etwa 15 Minuten lang mit 10 ml 1 N Chlorwasserstoff in Diethylether behandelt. Die Mischung wurde in eine Lösung von Kaliumfluoridmonohydrat (15,0 g) in 15 bis 20 ml Wasser und 75 ml Ethylacetat gegossen. Die Ethylacetat-Schicht wurde mit 2 N Natriumhydroxid extrahiert, und die wäßrige Schicht wurde 6 mal mit Methylenchlorid gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dann mit Ethylacetat extrahiert. Verdampfen der Lösungsmittel ergab 1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,57 g, 1,7 mMol), F. p. 214–215°C.
[0201] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 15, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von 5-Cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, ergab die folgende Verbindung der Formel I:
Einsetzen von 5-Cyano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 1-(6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 195–212°C.

## Beispiel 16

### 3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-carbaldehyd

[0202] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ und $R^5$ jeweils Hydro sind und $R^4$ Formyl ist.
[0203] Eine Mischung von 2-Isothiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (1,89 g, 10 mMol), hergestellt wie in Beispiel 7, und D-(+)-Glucosamin (1,78 g, 10 mMol) wurde bei 90°C bis zur Homogenität gerührt, und dann wurden 0,8 ml Essigsäure dazugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten bei 90°C gerührt und dann abgekühlt. Die Lösungsmittel wurden durch Rotationsverdampfung entfernt, und der Rückstand wurde zusammen mit Toluol (2 × 25 ml) eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigsäure gelöst und 30 Minuten bei 90 bis 100°C erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt und mit Aceton digeriert, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit Aceton gewaschen. Trocknen ergab 4-(1R,2R,3S,4)-Tetrahydroxybut-1-yl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (1,48 g, 4,23 mMol).
[0204] Eine Suspension von 4-(1R,2R,3S,4)-Tetrahydroxybut-1-yl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,252 g, 0,72 mMol) und Bleitetraacetat (0,851 g, 1,92 mMol) in 15 ml 33 Essigsäure/Benzol wurde gerührt, bis die Mischung nach 30 Minuten homogen wurde. Die Reaktionsmischung wurde in 125 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung gegossen, und die Mischung wurde filtriert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde in 40 ml THF und 2 ml schwefliger Säure (6% $SO_2$) gelöst. Verdampfen des Lösungsmittels ergab 3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1Himidazol-5-carbaldehyd (0,15 g, 0,59 mMol), F. p. 206–210°C.
[0205] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 16, aber unter Einsatz von (S)-2-Isothiocyano-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin anstelle von 2-Isothiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, ergab (S)-3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-carbaldehyd, F. p. > 285°C.

Beispiel 17

Ethyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)amino]acetat

[0206] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 17, in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^{32}$ Ethoxycarbonyl ist.
[0207] Eine Mischung von 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin (6,0 g, 32,8 mMol), hergestellt wie in Beispiel 6, und Ethylglyoxylat (4,6 g, 36,0 mMol) in 300 ml Ethanol wurde über 10 Palladium auf Kohle (0,75 g) 10 Stunden lang hydriert. Die Mischung wurde filtriert und durch Eindampfen konzentriert. Die Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution: 30 Ethylacetat/Hexan) ergab Ethyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)amino]acetat (7,5 g, 27,9 mMol) als Öl.
[0208] Eine Lösung von Ethyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)amino]acetat (7,15 g, 25,6 mMol) in 20 ml Methylenchlorid unter Argon wurde auf etwa 0°C abgekühlt. Essigsäureameisensäureanhydrid (9,7 ml, 67,3 mMol) wurde auf 0°C abgekühlt und über 5 bis 10 Minuten dazugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 0°C gerührt, und dann ließ man sie sich auf Raumtemperatur erwärmen. Das Lösungsmittel wurde zusammen mit Toluol (3 × 50 ml) verdampft. Die Kristallisation des Rückstands unter Hochvakuum ergab Ethyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)amino]acetat (7,68 g, 25,0 mMol).
[0209] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 17, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von 5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin, ergab die folgende Verbindung der Formel 17:
Einsetzen von 6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin ergab Ethyl-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)amino]acetat.

Beispiel 18

Ethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carboxylat

[0210] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist, $R^3$ uns $R^4$ Hydro sind und $R^5$ Ethoxycarbonyl ist.
[0211] Eine Mischung von Ethyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)amino]acetat (7,58 g, 24,7 mMol), hergestellt wie in Beispiel 17, und Ethylformiat (5,91 ml, 72,7 mMol) in 60 ml THF wurde unter Argon auf –10°C abgekühlt. Kalium-tert-butanolat (4,08 g, 36,4 mMol) in 45 ml THF wurde dazugegeben, und die Mischung wurde 2 Stunden bei –10°C gerührt. Man ließ die Mischung sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und rührte zusätzliche 4 Stunden. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde in 75 ml 1 N Salzsäure und 50 ml Ethanol gelöst. Kaliumthiocyanat (2,65 g, 75 mMol) wurde dazugegeben, und die Mischung wurde 15 Stunden bei 85°C gerührt. Die Mischung wurde abgekühlt, mit 125 ml Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Ethylacetat wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Die Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution: 2,5 Methanol/Methylenchlorid) ergab Ethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat (8,07 g, 24,6 mMol), F. p. 159–161°C.
[0212] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 18, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von Ethyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronapthalin-2-yl)(formyl)amino]acetat, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:
Einsetzen von Ethyl-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)amino]acetat ergab Ethyl-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 N-imidazol-4-carboxylat, F. p. 187–189°C;
Einsetzen von Ethyl-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)aminoacetat ergab Ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat, F. p. 70–72°C;
Einsetzen von Ethyl-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)aminoacetat ergab Ethyl-3-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carboxylat.

Beispiel 19

Ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carboxylat

[0213] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ Hydro ist, $R^4$ Methyl ist und $R^5$ Ethoxycarbonyl ist.
[0214] Eine Lösung von Diisopropylamin (1,54 ml, 11 mMol) in 30 ml trockenem THF unter Argon wurde auf 0°C abgekühlt, und n-Butyllithium (6,25 ml, 10 mMol) wurde dazugegeben. Die Mischung wurde auf –78°C abgekühlt, und Ethyl-[(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)amino]acetat (1,33 g, 5,0 mMol), hergestellt wie in Beispiel 17, in 20 ml THF wurde über 15 Minuten dazugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei –78°C

gerührt, und Acetylchlorid (0,427 ml, 6,0 mMol) wurde über 5 Minuten dazugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden bei –78°C gerührt und dann über 1 Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde in 25 ml 1 N Salzsäure und 25 ml Ethanol gelöst. Kaliumthiocyanat (1,94 g, 20 mMol) wurde dazugegeben, und die Mischung wurde 18 Stunden bei 75–80°C gerührt. Die Mischung wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Das Ethylacetat wurde zu einem dunklen Öl konzentriert. Die Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution: 2 Methanol/Methylenchlorid) und Digerieren mit Ethylacetat/Isopropylether ergab Ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-methyl-2-thioxo-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat, F. p. 225–227°C, als hellgelben Festkörper.

[0215] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 19, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von Ethyl-[(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)amino]acetat und/oder Acetylchlorid, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:

Einsetzen von Isobutyrylchlorid ergab Ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-prop-2-yl-2-thioxo-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat, F. p. 195–197°C;

Einsetzen von Trimethylacetylchlorid ergab Ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(1,1-dimethylethyl)-2-thioxo-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat als Schaum;

Einsetzen von Ethyl-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(formyl)aminoacetat ergab Ethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-methyl-2-thioxo-1,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carboxylat, F.p. 207–209°C; und

Einsetzen von Ethyloxalylchlorid ergab Ethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-ethoxycarbonyl-2-thioxo-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat, F. p. 160–161°C.

## Beispiel 20

### (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]formamid

[0216] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ Formylaminomethyl ist.

[0217] Formamid (250 ml, 6,3 Mol) wurde auf 175 °C erwärmt, und (S)-5-Hydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (25,0 g, 88,3 mMol), hergestellt wie in Beispiel 12, wurde in Portionen über 30 Minuten dazugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde unter einem Stickstoffstrom gerührt. Die Mischung wurde auf 50°C abgekühlt, und 2,5 g Aktivkohle, Darco®, wurden dazugegeben. Die Mischung wurde auf 30°C abgekühlt, durch Celite filtriert und mit 25 ml Formamid gewaschen. Das Filtrat wurde auf 95°C erwärmt, und dann wurde 1 l Wasser tropfenweise dazugegeben. Man ließ die Mischung sich abkühlen und rührte dann 12 Stunden bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert und getrocknet.

[0218] Das Material wurde 5 Minuten lang mit etwa dem 5-fachen seines Gewichts an 70% THF/30 Hexanen gerührt. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 50 THF/50% Hexanen gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid (19,5 g, 62,7 mMol), F. p. 245–246°C. $[\alpha]_D$ +48,9° (c = 0,613, DMSO).

[0219] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 20, aber unter Einsatz anderer Ausgangsmaterialien anstelle von (S)-5-Hydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion oder Formamid, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I(a):

Einsetzen von (S)-5-Hydroxymethyl-1-(6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab (S)-N-[3-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1Himidazol-4-ylmethyl]formamid; und

Einsetzen von Harnstoff ergab (S)-5-Ureidomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 258–260°C, $[\alpha]_D$ +34,3° (c = 0,574, DMSO).

## Beispiel 21

### (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]formamid

[0220] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ Formylaminomethyl ist.

[0221] Eine Mischung von (S)-5-Hydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (1,0 g, 3,5 mMol), hergestellt wie in Beispiel 12, und Ammoniumformiat (10 g, 158,6 mMol)

wurde 1 Stunde bei etwa 125°C gerührt. Die Mischung wurde dann auf etwa 138 °C erwärmt und weitere 35 Minuten gerührt. Die Mischung wurde mit 25 ml Wasser verdünnt, und man ließ sie sich auf Raumtemperatur abkühlen. Die Mischung wurde etwa 18 Stunden gealtert, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit Wasser gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid (0,92 g, 2,96 mMol).

[0222] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 21, aber unter Einsatz von Ammoniumacetat anstelle von Ammoniumformiat, ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1Himidazol-4-ylmethyl]acetamid, F.p. 275,5–276°C Zers. $[\alpha]_D$ +41,3° (c = 1,00, DMSO).

## Beispiel 22

(S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid

[0223] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, R' an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ Aminomethyl ist.

[0224] Eine Mischung von (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 N-imidazol-4-ylmethyl]formamid (19,1 g, 59,0 mMol), hergestellt wie in Beispiel 21, und 25 ml konzentrierter Salzsäure (12,0 M, 25 ml, 300 mMol) in 400 ml Isopropanol wurde über 12 Minuten zum Rückfluß erwärmt und 1 Stunde 40 Minuten gerührt. Die Mischung wurde unter Entfernung von 150 ml Isopropanol destilliert. Die Mischung wurde allmählich auf Raumtemperatur abgekühlt und 3 Stunden 45 Minuten gerührt. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 75 ml Isopropanol gewaschen. Trocknen im Vakuum bei 110 bis 125 °C unter einem Stickstoffstrom ergab (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid (15,6 g, 47,1 mMol), F. p. 251,9°C. $[\alpha]_D$ +10,2° (c = 0,500, DMSO).

[0225] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 22, aber unter Einsatz anderer Ausgangsmaterialien anstelle von (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]formamid, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:

Einsetzen von (S)-N-[3-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1Himidazol-4-ylmethyl]formamid ergab (S)-5-Aminomethyl-1-(6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 190°C Zers.;

Einsetzen von (S)-4-{2-[4-Formylaminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-yl]ethyl}benzoesäure ergab (S)-4-{2-[4-Aminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]ethyl}benzoesäure-Hydrochlorid, F. p. 246–248°C; und

Einsetzen von (S)-3-[4-Formylaminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsäure ergab (S)-3-[4-Aminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsäure, F. p. 191 °C (Aufschäumen).

## Beispiel 23

(S)-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0226] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist, $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ für Pyrrolidin-1-ylmethyl steht.

[0227] Eine Lösung von (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-hydroxymethyl-1,3-dihydroimidazol-2-thion (140 mg, 0,47 mMol), hergestellt wie in Beispiel 12, in 20 ml THF und einem Tropfen DMS wurde auf zwischen 0 und 5°C abgekühlt, und Thionylchlorid (13,7 M, 109 µl, 1,49 mMol) wurde tropfenweise unter Stickstoffatmosphäre dazugegeben. Die Mischung wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur, 0,5 Stunden unter Rückfluß und wieder 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde dann auf zwischen 0 und 5°C abgekühlt, und Pyrrolidin (12,0 M, 818 µl, 9,8 mMol) wurde tropfenweise dazugegeben. Die Mischung wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Lösungsmittel wurden durch Verdampfung entfernt, und der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt. Ethylacetat wurde zu der Verdünnung gegeben, und die Mischung wurde auf pH 7 eingestellt. Die Ethylacetat-Schicht wurde getrocknet und durch Eindampfen konzentriert. Die Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie ergab (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydro-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-imidazol-2-thion (100 mg, 0,29 mMol). $[\alpha]_D^{25}$ = –10,96° (c = 1,3, DMSO).

[0228] Die Behandlung mit 2 Moläquivalenten 1 M wasserfreiem Chlorwasserstoff in Diethylether ergab (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydro-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)imidazol-2-thion-Hy-

drochlorid (100 mg, 0,26 mMol), F. p. 187–189.

[0229] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 23, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von (S)-S-Nydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1-2-3-4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I: Einsetzen von Methylamin ergab (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(methylaminomethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 250–260°C, und (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(methylaminomethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 250°C, $[\alpha]_D^{25}$ = +7,7° (c = 2,4, DMSO);

Einsetzen von Dimethylamin ergab (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(dimethylaminomethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl}-5-(dimethylaminomethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 207–208°C;

Einsetzen von Piperidin ergab (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 169–170°C;

Einsetzen von Morpholin ergab (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F.p. 198–201°C, $[\alpha]_D^{25}$ = –7,56° (c = 2,38, DMSO) und (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(morpholin-4-ylmethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 182–184°C; und

Einsetzen von 1-Methylpiperazin ergab (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid, F. p. 237–245°C.

## Beispiel 24

### 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-4,5-di(hydroxymethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0230] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ Hydro ist und $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydroxymethyl sind.

[0231] Eine Mischung von Natriumborhydrid (0,22 g, 5,8 mMol) und wasserfreiem Calciumchlorid (0,34 g, 3,1 mMol) in 10 ml trockenem THF wurde 1 Stunde bei etwa 25°C gerührt, und dann wurde Ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-ethoxycarbonyl-2-thioxo-1,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carboxylat (0,37 g, 1 mMol), hergestellt wie in Beispiel 19, in 10 ml trockenem THF dazugegeben. Die Mischung wurde etwa 72 Stunden bei 50°C gerührt und dann konzentriert. Der Rückstand wurde mit 20 ml 10%igem Natriumhydroxid und 50 ml Ethylacetat behandelt und filtriert, und die wäßrige Phase wurde wieder mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und konzentriert. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid/Methanol (93 : 7) gerührt, und die Mischung wurde filtriert. Die obige wäßrige Phase wurde zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wurde mit Methanol gerührt. Die Methanolmischung wurde filtriert und dann mit dem Methylenchlorid/Methanol-Filtrat vereinigt. Die vereinigte Mischung wurde konzentriert, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol (93 : 7 bis 96 : 4) eluiert, was 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-4,5-di(hydroxyrnethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (35 mg, 0,12 mMol) ergab, F. p. 199–200°C.

## Beispiel 25

### Ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat

[0232] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ für 2-Ethoxycarbonylethyl steht und $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind.

[0233] Eine Mischung von 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (1,3 g, 5,6 mMol), hergestellt wie im Bezugsbeispiel 3, und Ethylacrylat (3,1 ml, 28,2 mMol) in 14 ml Ethanol und 1,28 ml N-Benzyltrimethylammoniumhydroxid (2,8 mMol) in Methanol wurde 2 Stunden unter Stickstoff bei 80°C erwärmt. Man ließ die Mischung abkühlen und konzentrierte sie durch Rotationsverdampfung. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Hexanen/Ethylacetat (3 : 1) gereinigt, was Ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat (1,2 g, 3,7 mMol) ergab, F. p. 71–73°C.

[0234] Die Verfahrensweise wie im Beispiel 25, aber unter Einsatz anderer Ausgangsmaterialien anstelle von 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:

Einsetzen von tert-Butyl-4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-thioxo-1,5-dihydro[1,2,4]triazol-3-ylmethylaminoformiat ergab

Ethyl-3-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-5-thioxo-1,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl]propionat; und
Einsetzen von (S)-(1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab Ethyl-(S)-3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat, F. p. 105–107°C.

Beispiel 26

Ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-4-dimethylaminomethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1yl]propionat

[0235] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ für 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl steht, $R^4$ Hydro ist und $R^5$ Dimethylaminomethyl ist.
[0236] Eine Mischung von Ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat (0,5 g, 1,5 mMol), hergestellt wie in Beispiel 25, und N,N-Dimethylmethylenammoniumchlorid (0,17 g, 1,8 mMol) in 7 ml DMF wurde 16 Stunden unter Stickstoff bei 80°C erwärmt. Die Mischung wurde dann zwischen gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Ethylacetat verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($NaSO_4$), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat/Hexyl gereinigt, was Ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-4-dimethylaminomethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat (277 mg, 0,7 mMol) ergab, F. p. 128 –130°C.
[0237] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 26, aber unter Einsatz von Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoat anstelle von Ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat, ergab Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-4-dimethylamino-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoat als Schaum.

Beispiel 27

1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-4,5-di(dimethylamino)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0238] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ Hydro ist und $R_4$ und $R_5$ jeweils Dimethyiaminomethyl sind.
[0239] Eine Mischung von 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (1 g, 4,3 mMol), hergestellt wie in Bezugsbeispiel 3, Ethylacrylat (4,7 ml, 43 mMol) und Chlorwasserstoffsäure (1 N in Ether, 8,7 ml, 8,7 mMol) in 20 ml Ethanol wurde unter Stickstoff etwa 5 Stunden bei 80°C erwärmt. Man ließ die Mischung abkühlten, konzentrierte sie und verteilte sie zwischen gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Methylenchlorid. Die organische Schicht wurde abgetrennt und getrocknet ($K_2CO_3$), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol (99 : 1) gereinigt, was Ethyl-3-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol-2-ylthio]propionat (1,36 g, 4,1 mMol) ergab.
[0240] Eine Mischung von Ethyl-3-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol-2-ylthio]propionat (1,36 g, 4,1 mMol) und N,N-Dimethylmethylenammoniumchlorid (1,66 g, 17,7 mMol) in 25 ml DMF wurde unter Stickstoff etwa 22 Stunden bei 100°C erwärmt. Man ließ die Reaktionsmischung auf etwa 90°C abkühlen, und dann wurde zusätzliches N,N-Dimethylmethylenammoniumchlorid (0,83 g, 8,8 mMol) dazugegeben. Die Mischung wurde 31,5 Stunden erwärmt und dann zwischen Natriumbicarbonat und Ethylacetat verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($K_2CO_3$), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit 5–10% Methanol in Methylenchlorid gereinigt, was Ethyl-3-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-4,5-di(dimethylaminomethyl)imidazol-2-ylthio]propionat (0,55 g, 1,2 mMol) ergab.
[0241] Eine Mischung von Ethyl-3-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-4,5-di(dimethylaminomethyl)imidazol-2-ylthio]propionat (0,55 g, 1,2 mMol) und Natriumethanolat (3,5 ml einer Lösung, die aus 450 mg Natrium in 45 ml Ethanol hergestellt worden war, 1,4 mMol) in 5 ml Ethanol wurde 1,75 Stunden bei etwa 25°C gerührt. Die Mischung wurde konzentriert und zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($K_2CO_3$), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol (97 : 3) gereinigt, was 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-4,5-di(dimethylamino)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,24 g, 0,7 mMol) ergab, F. p. 182–184C.

Beispiel 28

3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carbonsäure

[0242] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist, $R^3$ und $R^4$ Hydro sind und $R^5$ Carboxy ist.

[0243] Eine Mischung von Ethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat (4,6 g, 13,6 mMol), hergestellt wie in Beispiel 18, und Kaliumhydroxid (3,14 g, 47,6 mMol) in 130 ml Ethanol/Wasser (10 : 3) wurde 5 Stunden bei 85–90°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 1 N Salzsäure auf einen pH von 1 angesäuert, was ein kristallines Material ergab. Die Isolierung des Materials durch Filtration ergab 3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäure (3,86 g, 12,5 mMol), F. p. 250–252°C.

[0244] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 28, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von Ethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I(a):

Einsetzen von Ethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat ergab 3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäure, F. p. 231–232°C (Zers.);

Einsetzen von Ethyl-3-(7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat ergab 3-(7-Fluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäure, F. p. 207–209°C;

Einsetzen von Ethyl-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1Himidazol-4-carboxylat ergab 3-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäure, F. p. 207–208°C, und Behandeln mit Kaliumhydroxid in Methanol, Eindampfen zur Trockene und Umkristallisieren aus Methanol/Isopropanol ergab Kalium-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat, F. p. 160–163 °C;

Einsetzen von Methyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1ylmethyl]benzoat und Natriumhydroxid ergab 3-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoesäure, F. p. 252–254°C;

Einsetzen von Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-1-ylmethyl]benzoat und Natriumhydroxid ergab 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoesäure, F. p. 211–212°C;

Einsetzen von Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyrat ergab 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-1-yl]buttersäure, F. p. 156–158°C;

Einsetzen von Methyl-5-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]picolinat und Umkristallisieren aus einer Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Ethanol ergab 5-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]picolinsäure-Hydrochlorid, F. p. 204–205°C;

Einsetzen von Methyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1yl]propionat ergab 3-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsäure, F. p. 167–168°C;

Einsetzen von Methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoat ergab 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoesäure, F. p. 181–182°C;

Einsetzen von Ethyl-3-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-5-thioxo-1,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl]propionat ergab 3-[4-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-3-(tertbutoxycarbonylaminomethyl)-5-thioxo-1,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl]propionsäure, F. p. 76 –78°C;

Einsetzen von Ethyl-(S)-3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat ergab (S)-3-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsäure, F. p. 182–184°C;

Einsetzen von Ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-4-dimethylaminomethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat ergab 3-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-4-dimethylaminomethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsäure, F. p. 171–174°C;

Einsetzen von Methyl-(S)-4-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethylamino]ethyl}benzoat ergab (S)-4-{2-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethylamino]ethyl}benzo

esäure-Hydrochlorid, F. p. 240–241°C; und
Einsetzen von Ethyl-(S)-3-[4-formylaminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat ergab (S)-3-[4-Formylaminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsäure.

[0245] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 28, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle Ethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carboxylat und Durchführen einer säurekatalysierten Hydrolyse, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I(a):

Einsetzen von tert-Butyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-1-ylacetat und Trifluoressigsäure ergab 3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylessigsäure, F. p. 228–230°C;

Einsetzen von tert-Butyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1Himidazol-4-ylmethylaminoacetat und Chlorwasserstoffsäure ergab 1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethylaminoessigsäure-Hydrochlorid, F. p. 214–216°C;

Einsetzen von tert-Butyl-(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethylaminoacetat und Chlorwasserstoffsäure ergab (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethylaminoessigsäure-Hydrochlorid, F. p. 214°C (Aufschäumen); und

Einsetzen von tert-Butyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethylaminoacetat und Chlorwasserstoffsäure ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethylaminoessigsäure-Hydrochlorid, F. p. 208–211°C.

## Beispiel 29

### 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyramid

[0246] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ für 4-(Carbamoyl)propyl steht und $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind.

[0247] Eine Mischung von 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-1-yl]buttersäure (100 mg, 0,32 Mol), hergestellt wie in Beispiel 28, Oxalylchlorid (2 M, 0,32 ml, 0,64 Mol) und 5 Tropfen DMF in 10 ml Methylenchlorid wurden 2 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid wurden durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde mit 5 ml 30%-igem wäßrigem Ammoniumhydroxid behandelt und 16 Stunden gerührt. Die Mischung wurde in wäßriges Natriumbicarbonat gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Das Extrakt wurde getrocknet ($Na_2SO_4$) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol (99 : 1 bis 96 : 4) gereinigt und ergab 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyramid (70 mg, 0,22 mMol) als Schaum.

[0248] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 29, aber unter Einsatz von anderen Ausgangsmaterialien anstelle von 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]buttersäure, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:

Einsetzen von 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylethyl]benzoesäure ergab 4-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylethyl)benzamid, F. p. 158–160°C; und

Einsetzen von 3-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsäure ergab 3-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionamid, F. p. 180–181°C.

## Beispiel 30

### 3-[2-(4(1H)-Tetrazol-5-ylphenyl)ethyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0249] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ für 2-(4(1H)-Tetrazol-5-ylphenyl)ethyl steht und $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind.

[0250] Eine Mischung von 3-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,5 g, 1,4 mMol), hergestellt wie in Beispiel 10, und Tributylzinnazid (1,39 g, 4,2 mMol) in 3 ml Xylol wurde etwa 16 Stunden unter Stickstoff bei 120°C erwärmt. Die Mischung wurde durch Chromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol gereinigt, und das gereinigte Produkt wurde aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert, was 3-[2-(4(1H)-Tetrazol-5-ylphenyl)ethyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,5 g, 1,4 mMol) ergab, F. p. 218–220°C.

Beispiel 31

(S)-4-(1-Hydroxy)ethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroxyimidazol-2-thion.

[0251] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^3$ und $R^5$ jeweils Hydro sind und $R^4$ für 1-Hydroxyethyl steht.
[0252] Eine Mischung von (S)-3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-carbaldehyd (178 mg, 0,6 mMol), hergestellt wie in Beispiel 16, und Methylmagnesiumchlorid (3 M, 0,4 ml, 1,2 mMol) wurde 1 Stunde bei etwa 0°C und eine weitere Stunde bei etwa 25 °C gerührt. Die Mischung wurde mit 5 ml verdünnter Schwefelsäure behandelt und mit Ethylacetat (2 ×) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und konzentriert, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol (98 : 2) gereinigt. Der gereinigte Rückstand wurde weiter durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol (95 : 5) gereinigt, was (S)-4-(1-Hydroxy)ethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (22 mg, 0,1 mMol) ergab, F. p. 210–211°C.
[0253] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 31, aber unter Einsatz von n-Propylmagnesiumchlorid anstelle von Methylmagnesiumchlorid, ergab (S)-4-(1-Hydroxy)but-1-yl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 154–156°C.

Beispiel 32

N-1H-Tetrazol-5-yl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxamid

[0254] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ für 1H-Tetrazol-5-yl-carbamoyl steht. 3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carbonsäure (1 g, 3,33 mMol), hergestellt wie in Beispiel 28, wurde in 15 ml Oxalylchlorid und 1 Tropfen DMF gelöst, und die Lösung wurde 3 Stunden unter Stickstoff gerührt. Das überschüssige Oxalylchlorid wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, und der Rückstand wurde zusammen mit Tetrachlorkohlenstoff (2 × 25 ml) eingedampft. Der Rückstand wurde auf 0°C abgekühlt, und trockenes 5-Amino-1 N-tetrazol (0,85 g, 10 mMol) und 25 ml Pyridin wurden dazugegeben. Man ließ die Mischung sich auf Raumtemperatur erwärmen und rührte dann 16 Stunden. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zusammen mit Toluol eingedampft. Die Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie auf Kieselgel, welches in 5% Methanol/Methylenchlorid, das 1% Essigsäure enthielt, gepackt war, ergab 0,9 g unreines Produkt. Das unreine Produkt wurde in wässrigem Kaliumcarbonat gelöst, und die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde angesäuert, was ein festes Material ergab. Die Isolierung des Materials durch Filtration ergab N-1H-Tetrazol-5-yl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carboxamid (0,54 g, 1,56 mMol) als leicht orangen Festkörper, F. p. 228–230°C.

Beispiel 33

(4-Methylpiperazin-1-yl)[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]methanon

[0255] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ für 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl steht.
[0256] Eine Mischung von 3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-1,3-dihydro-1Himidazol-4-carbonsäure, hergestellt wie in Beispiel 28 (0,75 g, 2,42 mMol), und 1,1'-Carbonyldümidazol (0,43 g, 2,65 mMol) in 6 ml THF wurde unter Argon etwa 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. N-Methylpiperazin (0,29 ml, 2,65 mMol) wurde dazugegeben, und die Mischung wurde unter Argon etwa 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die Methylenchlorid-Schicht wurde 4 Mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und durch Eindampfen konzentriert. Die Umkristallisation des Rückstands aus Ethylacetat/Methanol ergab (4-Methylpiperazin-1-yl)[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]methanon
(0,69 g, 1,76 mMol), F. p. 248–250°C.
[0257] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 33, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von 3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-1,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carbonsäure und/oder N-Methylpiperazin, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:
Einsetzen von 3-(6,8-Difluor-1,2,3,4,-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-1,3-dihydro-1 H-imidazol-3-carbon-

säure ergab (4-Methylpiperazin-1-yl)[3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]methanon als Öl;
Einsetzen von 3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-1,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carbonsäure und N,N-Dimethylethylendiamin ergab N-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxamid, F. p. 125°C;
Einsetzen von 3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-1,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carbonsäure und p-Methylsulfonylaminoanilin ergab N-[4-(Methylsulfonylamino)phenyl]-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carboxamid, F. p. 225–230°C.
Einsetzen von 3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-1,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carbonsäure und Dimethylaminoethanthiolhydrochlorid in Anwesenheit von Dichlorhexylcarbodiimid ergab 3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carbothiosäure-S-(2-dimethylaminoethyl)ester, F. p. 204–206°C; und
Einsetzen von 3-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-1,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carbonsäure und Dimethylaminethanthiolhydrochlorid in Anwesenheit von Dichlorhexylcarbodiimid ergab 3-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-carbothiosäure-S-(2-dimethylaminoethyl)ester, F. p. 275–277°C.

## Beispiel 34

### 3-(3,4-Dihydroxybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0258] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ für 3,4-Dihydroxybenzyl steht und $R^4$ und $R^5$ jeweils Hydro sind.
[0259] Eine Lösung von 3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (900 mg, 2,37 Mol), hergestellt wie in Beispiel 10, in Methylenchlorid wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt, und dann wurde Bortribromid (1 M, 7,1 ml, 7,1 mMol) in zusätzlichen 10 ml Methylenchlorid tropfenweise dazugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung sich auf Raumtemperatur abkühlen, rührte 16 Stunden und gab dann langsam Wasser dazu. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($Na_2SO_4$) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol (96 : 4) gereinigt und dann aus Methanol/Ethanol/Hexan kristallisiert, was 3-(3,4-Dihydroxybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (520 mg) ergab, F. p. 173–174°C.
[0260] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 34, aber unter Einsatz anderer Ausgangsmaterialien anstelle von 3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:
Einsetzen von 3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 3-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 165–167°C;
Einsetzen von 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 263– 265°C (Bezug);
Einsetzen von 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-6-hydroxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 240– 241°C (Bezug);
Einsetzen von 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-7-hydroxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 248– 250°C (Bezug);
Einsetzen von 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-8-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-8-hydroxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 274– 276°C (Bezug); und
Einsetzen von 1-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 1-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxynaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 258–260°C (Bezug).

## Beispiel 35

### (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]-4-butylbenzamid

[0261] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ für 4-Butylbenzoylaminomethyl steht.
[0262] Eine Mischung von (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,30 g, 1 mMol), hergestellt wie in Beispiel 22, und 4-Butylbenzoylchlorid (0,21 ml, 1,1 mMol)

in 10 ml trockenem Pyridin wurde unter Argon 1 Stunde bei etwa 0°C und dann zusätzliche 2 Stunden bei etwa 25°C gerührt. Die Mischung wurde konzentriert, und der Rückstand wurde mit Wasser behandelt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (3×) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und konzentriert. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, was (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-4-butylbenzamid (0,25 g, 0,55 mMol) ergab, F. p. 242–243°C.

[0263] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 35, aber unter Einsatz anderer Ausgangsmaterialien anstelle von (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und/ oder 4-Butylbenzoylchlorid, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:

Einsetzen von Nicotinoylchloridhydrochlorid ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]nicotinamid, F. p. 118–221 °C.

Einsetzen von Benzoylchlorid ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]benzamid, F. p. 260–261°C.

Einsetzen von Dimethylcarbamylchlorid ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]dimethylcarbamid, F. p. 218–220°C;

Einsetzen von Methylchlorformiat ergab Methyl-(S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethylcarbamat, F. p. 220–222°C;

Einsetzen von (S)-3-Amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und Acetanhydrid ergab N-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronapthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-yl]acetamid, F. p. 196–200 ;

Einsetzen von 2-Furancarbonsäurechlorid ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-2-furancarboxamid, F. p. 227– 231°C.

## Beispiel 36

### (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronapthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]picolinamid

[0264] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ Picolinoylaminomethyl ist.

[0265] Eine Mischung von (S)-S-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (295 mg, 1 mMol), herstellt wie in Beispiel 22, Picolinsäure (123 mg, 1 mMol) und PyBOP (620 mg, 1,2 mMol) in 10 ml trockenem DMF wurde 5 Minuten bei etwa 25°C unter Argon gerührt, und dann wurde N,N-Diisopropylethylamin (0,58 ml, 3,3 mMol) dazugegeben. Die Mischung wurde etwa 12 Stunden gerührt, und dann wurden 10 ml Wasser dazugegeben. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3 × 10 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Hexan/THF (1 : 1 bis 8 : 2) gereinigt, was (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]picolinamid (80 mg, 0,2 mMol) ergab, F. p. 216–217°C.

[0266] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 36, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von Picolinsäure, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:

Einsetzen von N-(tert-Butoxycarbonyl)glycin und Entfernen der Schutzgruppe ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]aminoacetamid, F. p. 144–153°C;

Einsetzen von N-(tert-Butoxycarbonyl)-2-methylalanin und Entfernen der Schutzgruppe ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]-2-amino-2-methylpropionamidtrifluoracetat, F. p. 158°C; und

Einsetzen von 5-Butylpicolinsäure ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-5-butylpicolinamid, F. p. 99–104°C.

## Beispiel 37

### (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]ethylcarbamid

[0267] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ Ethylureidomethyl ist.

[0268] Eine Mischung von (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (294 mg, 1 mMol), hergestellt wie in Beispiel 22, und Ethylisocyanat (0,16 ml, 2 mMol) in 10 ml THF wurde etwa 60 Stunden bei etwa 50 °C unter Argon gerührt. Die Mischung wurde filtriert, und der ab-

filtrierte Festkörper wurde aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert, was (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]ethylcarbamid (110 mg, 0,3 mMol) ergab, F. p. 219–220°C.

Beispiel 38

4-Aminomethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0269] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 0 steht, $R^3$ und $R^5$ jeweils Hydro sind und $R^4$ Aminomethyl ist.
[0270] Eine Mischung von 3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-carbaldehyd (0,25 g, 1,0 mMol), Hydroxylaminhydrochlorid (0,09 g, 1,3 mMol) und Natriumhydroxid (0,064 g, 1,6 mMol) in 2 ml Ethanol und 2 ml Wasser wurde 1 Stunde bei 60°C gerührt. Die Mischung wurde abgekühlt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert und getrocknet. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat gerührt, was mehr kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert und getrocknet. Die Vereinigung des kristallinen Materials ergab 1-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-carbaldehydoxim (0,186 g, 0,68 mMol).
[0271] Eine Suspension von 3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-5-carbaldehydoxim (0,158 g, 0,58 mMol), hergestellt wie in Beispiel 16, in 20 ml THF wurde auf 0°C abgekühlt, und LAH (1,0 M, 1,16 ml, 1,16 mMol) in THF wurde langsam dazugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt, und dann wurden gesättigtes Ammoniumchlorid, Wasser und Ethylacetat zugegeben. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit Ethylacetat extrahiert. Das vereinigte Ethylacetat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und durch Eindampfen konzentriert. Die Reinigung des Rückstands durch Blitzchromatographie (Elution: 3–10% Methanol/Methylenchlorid) ergab 4-Aminomethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, F. p. 127–200°C.

Beispiel 39

(S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-4-(2-phenylethyl)aminomethyl-l,3-dihydroimidazol-2-thion

[0272] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^4$ für 2-(Phenyl)ethylaminomethyl steht.
[0273] Eine Mischung von (S)-3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1Himidazol-5-carbaldehyd (147 mg, 0,5 mMol), hergestellt wie in Beispiel 16, Phenethylamin (75 µl, 0,6 mMol) und Natriumcyanoborhydrid (47 mg, 0,75 mMol) in 10 ml Methanol wurde 2 Stunden bei etwa 60°C gerührt. Die Mischung wurde konzentriert, und der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol (97 : 3) gereinigt. Das gereinigte Produkt wurde konzentriert, in das Hydrochloridsalz überführt und aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert, was (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-4-(2-phenylethyl)aminomethyl-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid (68 mg, 0,2 mMol) ergab, F. p. 227–229°C.
[0274] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 39, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von (S)-3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-carbaldehyd und/oder Phenethylamin, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:
Einsetzen von 3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-5-carbaldehyd und Glycin-tert-butylesterhydrochlorid ergab tert-Butyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-ylmethylaminoacetat;
Einsetzen von (S)-3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-carbaldehyd und Glycin-tert-butylesterhydrochlorid ergab tert-Butyl-(S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-ylmethylaminoacetat;
Einsetzen von 3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-carbaldehyd und Glycin-tert-butylesterhydrochlorid ergab tert-Butyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-ylmethylaminoacetat;
Einsetzen von Glycinamidhydrochlorid ergab (S)-3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-yl-methylaminoacetamid, F. p. 212–213°C; und
Einsetzen von Methyl-4-(2-aminoethyl)benzoathydrochlorid ergab Methyl-(S)-4-{2-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-ylmethyl amino]ethyl}benzoat, F. p. 159–160°C.

Beispiel 40

(S)-$N^3$-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]-N',N -Di(tert-butoxycarbonyl)formamidin

[0275] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ für $N^1$,$N^2$-Di(tert-butoxycarbonyl)amidinoaminomethyl steht.
[0276] Eine Mischung von (S)-1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5-aminomethyl-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,6 g, 2 mMol), hergestellt wie in Beispiel 22, und $N^1$,$N^2$-Di(tertbutoxycarbonyl)methylthioamidin (0,65 g, 2,2 mMol) in 15 ml THF und 0,3 ml Wasser wurde 4 Stunden bei etwa 50°C unter Argon gerührt. Die Mischung wurde konzentriert, und der Rückstand wurde mit 5 %-igem wäßrigem Natriumbicarbonat vereinigt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde getrocknet ($MgSO_4$) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Blitzchromatographie auf Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid/Methanol (99 : 1) gereinigt, was (S)-$N^3$-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl)-$N^1$,$N^2$-di(tert-butoxycarbonyl)formamidin (0,54 g, 1 mMol) ergab F. p. 155° (Aufschäumen).
[0277] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 40, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle $N^1$,$N^2$-Di-(tert-butoxycarbonyl)methylthioamidin, ergab die folgenden Verbindungen der Formel I:
Einsetzen von $N^1$,$N^2$-Di(acetyl)methylthioamidin ergab (S)-$N^3$-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-$N^1$,$N^2$-di(acetyl)formamidin, F. p. 213– 214°C; und
Einsetzen von $N^1$-(tert-Butoxycarbonyl)methylthioamidin ergab (S)-$N^3$-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-$N^1$-(tert-butoxycarbonyl)formamidin, F. p. > 280°C.

Beispiel 41

[0278] (S)-$N^3$-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]formamidin
[0279] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel I(a), in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^5$ Amidinoaminomethyl ist.
[0280] Eine Lösung von (S)-$N^3$-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-$N^1$,$N^2$-di(tert-butoxycarbonyl)formamidin (0,34 g, 0,6 mMol), hergestellt wie in Beispiel 41, in 20 ml Trifluoressigsäure wurde 1,5 Stunden bei etwa 25°C gerührt. Die Lösung wurde konzentriert, und der Rückstand wurde mit 100 ml Diethylether vereinigt. Der Diethylether wurde abdekantiert, und der Rückstand wurde mit 100 ml Diethylether vereinigt. Die Mischung wurde filtriert, und der abfiltrierte Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde konzentriert, evakuiert, und der resultierende Schaum wurde mit Diethylether behandelt. Die Mischung wurde filtriert, was (S)-$N^3$-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamidintrifluoracetat (0,28 g, 0,6 mMol) ergab, F. p. 103°C (Aufschäumen).

Beispiel 42

2S-Amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]propionamid-Hydrochlorid

[0281] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel II, in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^{18}$ eine Gruppe der Formel (d) ist, worin $R^{21}$ für L-Histidylaminomethyl steht.
[0282] Eine Mischung von (R)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,55 g, 1,86 mMol), hergestellt wie in Beispiel 22, (S)-2-(tert-Butoxycarbonyl)amino-3-(3-tert-butoxycarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsäure (0,76 g, 1,86 mMol) und PyBOP (1,07 g, 2,05 mMol) in 6,2 ml DMF wurde bis zur Homogenität unter Argon gerührt. Diethylisopropylethylamin (1,07 ml, 6,15 mMol) wurde dazugegeben, und die Mischung wurde etwa 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, und die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und durch Eindampfen konzentriert. Die Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Elution: 5 Methanol/Methylenchlorid) ergab 2S-(tert-Butoxycarbonyl)amino-3-(3-tert-butoxycarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]propionamid (1,003 g) als Schaum.
[0283]
2S-(tert-Butoxycarbonyl)amino-3-(3-tert-butoxycarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro

naphthalin-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]propionamid (0,935 g) wurde in 45 ml 30%-igem wasserfreiem Chlorwasserstoff/Ethylacetat gelöst, und die Mischung wurde 18 Stunden gerührt, was ein kristallines Material ergab. Die Isolierung des Materials durch Filtration und Trocknen bei 60°C unter Vakuum ergab 2S-Amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]propionamid-Hydrochlorid (0,655 g, 1,24 mMol), F. p. 228°C.

[0284] Die Verfahrensweise wie in Beispiel 42, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von (R)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und/oder (S)-2-(tert-Butoxycarbonyl)amino-3-(3-tert-butoxycarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsäure, ergab die folgenden Verbindungen der Formel II:

Einsetzen von 5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-3-tert-Butoxycarbonyl-2-tert-butoxycarbonylaminopropionsäure ergab 3S-Amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]succinamidsäure-Hydrochlorid, F. p. 220°C;

Einsetzen von 5-Aminomethyl-1-(5,7-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-3-(tert-Butoxycarbonyl)-3-(tert-butoxycarbonylamino)propionsäure ergab 2S-Amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]succinamidsäure-Hydrochlorid, F. p. 220°C;

Einsetzen von 5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-2,5-Di(tert-butoxycarbonylamino)valeriansäure ergab 2S,5-Diamino-5-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]valeramid-Hydrochlorid, F.p. 212–216°C;

Einsetzen von 5-Aminomethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-2,5-Di(tert-butoxycarbonylamino)valeriansäure ergab 2S,5-Diamino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]valeramid-Hydrochlorid, F. p. 191–205°C;

Einsetzen von 5-Aminomethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)-5-(tert-butoxycarbonyl)guanidinovaleriansäure ergab 2S-Amino-N[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-5-guanidinovaleramid-Hydrochlorid, F. p. 160°C.

Einsetzen von 3-Amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-2-(tert-Butoxycarbonyl)amino-3-(3-tert-butoxycarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsäure ergab 2S-Amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 N-imidazol-1-yl]propionamid-Hydrochlorid, F. p. 197–250°C.

Einsetzen von 5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-2-(tert-Butoxycarbonyl)amino-3-(3-tert-butoxycarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsäure ergab 2S-Amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]propionamid-Hydrochlorid, F. p. 195–238°C;

Einsetzen von (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(3-tert-butoxycarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsäure ergab 2S-Amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]propionamid-Hydrochlorid, F. p. 225°C;

Einsetzen von (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-4-Acetylamino-4-tert-butoxycarbonylbuttersäure ergab 2S-Acetylamino-4-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethylaminocarbonyl]buttersäure, F. p. 159°C.

Einsetzen von (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-2,5-Di-(tert-butoxycarbonylamino)pentansäure ergab 2S,5-Diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]valeramid-Hydrochlorid, F. p. 233–237°C;

Einsetzen von (R)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-2,5-Di(tert-butoxycarbonylamino)pentansäure ergab 2S,5-Diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]valeramid-Hydrochlorid, F. p. 128–150°C;

Einsetzen von (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-3-(tert-Butoxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propionsäure ergab 3S-Amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]succinamidsäure-Hydrochlorid, F. p. 194°C;

Einsetzen von (R)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-3-(tert-Butoxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propionsäure ergab 3S-Amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]succinamidsäure-Hydro-

chlorid, F. p. 193°C;
Einsetzen von (S)-5-Methylaminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (S)-3-(tert-Butoxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propionsäure ergab 3S-Amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]-N-methylsuccinamidsäure-Hydrochlorid.

Bezugsbeispiel 4

2R-Amino-3-[1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1-H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsäure-Hydrochlorid (Bezug)

[0285] Eine Lösung von (R,R')-3,3'-Disulfanylbis[tert-butyl-2-(tert-butoxycarbonyl)aminopropionat (1,06 g, 2,0 mMol) in 5 ml Ethylendichlorid wurde unter Argon auf –23°C abgekühlt. Brom (51,3 µl, 1,0 mMol) wurde tropfenweise dazugegeben, und die Mischung wurde etwa 20 Minuten gerührt und dann mit zusätzlichen 2 ml Ethylendichlorid verdünnt. Eine Suspension von Kaliumphthalimid (370 mg, 2,0 mMol) in 5 ml Ethylendichlorid wurde auf etwa –23°C abgekühlt, und die Disulfidmischung wurde dazugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde bei –23°C gerührt und dann über 45 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wurde filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst. Reinigung durch Chromatographie ergab (R)-N-[2-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-(tert-butoxycarbonyl)ethylsulfanyl]phthalimid (684 mg) als Öl.
[0286] Eine Mischung von (R)-N-[2-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-(tert-butoxycarbonyl)ethylsulfanyl]phthalimid (660 mg, 1,61 mMol) und 1-(4,6-Difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (400 mg, 1,59 mMol), hergestellt wie in Bezugsbeispiel 3, in 8 ml Ethylacetat wurde 1 Stunde unter Argon am Rückfluß erwärmt. Man ließ die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen, was einen kristallinen Niederschlag ergab, und dann wurden die Lösungsmittel durch Verdampfen unter verringertem Druck entfernt. Der verbleibende Halbfestkörper wurde mit Benzol digeriert, und die Benzolmischung wurde filtriert. Die Benzollösung wurde durch Eindampfen konzentriert. Die Reinigung des Rückstands durch Chromatographie ergab tert-Butyl-2R-(tert-butoxycarbonyl)amino-3-[1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionat (672 mg).
[0287] Eine Mischung von tert-Butyl-2R-(tert-butoxycarbonyl)amino-3-[1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionat (672 mg) in 15 ml Trifluoressigsäure und 15 ml Methylenchlorid wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde zusammen mit Ethylacetat (2 × 50 ml) eingedampft.
[0288] Die Behandlung mit etherischem Chlorwasserstoff ergab 2R-Amino-3-[5-aminomethyl-1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsäure-Hydrochlorid (768 mg, 1,74 mMol) als Festkörper, F. p. 147–154°C (Bezug).
[0289] Die Verfahrensweise wie in Bezugsbeispiel 4, aber unter Einsatz eines anderen Ausgangsmaterials anstelle von (R,R')-3,3'-Disulfanylbis[tert-butyl-2-(tert-butoxycarbonyl)aminopropionat und/oder 1-(4,6-Difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab die folgenden Verbindungen der Formel III:
Einsetzen von 1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 2R-Amino-3-(1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1 H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsäure-Hydrochlorid, F. p. 130°C;
Einsetzen von 1-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 2R-Amino-3-[1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1 H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsäure-Hydrochlorid, F. p. 141°C;
Einsetzen von 1-(6,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion ergab 2R-Amino-3-[1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1 H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsäure-Hydrochlorid, F. p. 130°C;
Einsetzen von 1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-1,3-dihydroimidazol-5-carbonsäure ergab 2R-Amino-3-[5-carboxy-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)imidazol-2-yldisulfanyl]propionsäure-Hydrochlorid, F. p. 129–138°C.
Einsetzen von 1-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion und 3,3'-Disulfanylbis[2-(tert-butoxycarbonyl)aminoethyl] ergab 2-(2-Aminoethyldisulfanyl)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-5(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-Hydrochlorid, F. p. 165°C Zers; und
Einsetzen von (S)-5-(tert-Butoxycarbonyl)aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion und (R,R')-3,3'-Disulfanylbis[tert-butyl-2-(tert-butoxycarbonyl)aminopropionat ergab 2R-Amino-3-[5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsäure-Hydrochlorid, F.p. 179–180°C.

Bezugsbeispiel 5

N-(Trifluoracetyl)-L-asparaginsäureanhydrid

[0290] Trifluoressigsäureanhydrid (7,7 kg, 5,3 l, 37,5 Mol) wurde auf Rückflußtemperatur erwärmt, und eine Lösung von L-Asparaginsäure (2,0 kg, 15,0 Mol) in 3 l Trifluoressigsäure (hergestellt durch allmähliches Erwärmen auf 65°C und 3-stündiges Rühren) wurde über 30 Minuten zu dem refluxierenden Trifluoressigsäurehanhydrid gegeben. Die Mischung wurde dann destilliert, und 9 l Trifluoressigsäure wurden entfernt. Die verbleibende Mischung wurde unter Stickstoff zu 8 l kaltem Hexan gegeben. Die Hexanmischung wurde 3 Stunden in einem Eisbad gerührt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit etwa 25 l Hexan gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht in einem Vakuumofen bei 50°C unter einem Stickstoffgas-Strom ergab N-(Trifluoracetyl)-L-asparaginsäureanhydrid (2,9 kg, 13,7 Mol), F. p. 140–141°C. $[\alpha]_D$ –27,4° (c = 3,28, THF).

Bezugsbeispiel 6

(S)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorphenyl)-4-oxobutansäure

[0291] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 31, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Positionen 2 und 4 für Fluor steht.

[0292] Eine Lösung von 1,3-Difluorbenzol (2,3 kg, 20,0 Mol) in 5 l Methylenchlorid wurde zu einer Mischung von N-(Trifluoracetyl)-L-asparaginsäureanhydrid (4,2 kg, 20,0 Mol), hergestellt wie im Bezugsbeispiel 5, und Aluminiumchlorid (7,4 kg, 55,5 Mol) in 25 l Methylenchlorid gegeben. Die Temperatur der Reaktionsmischung wurde allmählich über 1,5 Stunden erhöht und zusätzliche 3 Stunden am Rückfluß gehalten. Die Mischung wurde dann abgekühlt, und 10 l Wasser und 20 l 6 N Salzsäure wurden unter gutem Rühren dazugegeben. Die Methylenchlorid-Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gewaschen, und die flüchtigen Stoffe wurden durch Destillation bei Atmosphärendruck entfernt.

[0293] Der Rückstand wurde in 40 l Toluol gelöst, und 81 flüchtige Stoffe wurden durch Destillieren der Mischung im Vakuum entfernt. Die Lösung wurde auf 50°C erwärmt, und 8 l Hexan wurden dazugegeben. Die Mischung wurde auf 30°C abgekühlt und 90 l Hexan wurden dazugegeben. Die Mischung wurde dann 3 Stunden bei 25°C gerührt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit Hexan (3 × 10 l) gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht in einem Vakuumofen bei Raumtemperatur unter einem Stickstoffstrom ergab (S)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorphenyl)-4-oxobutansäure (5,2 kg, 6,0 Mol), F. p. 82,4–84,0°C. $[\alpha]_D$ + 15,2° (c = 0,956, $CH_3OH$).

Bezugsbeispiel 7

(S)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorphenyl)butansäure

[0294] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 30, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Positionen 2 und 4 für Fluor steht.

[0295] Eine Mischung von (S)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorphenyl)-4-oxobutansäure (4,8 kg, 14,7 Mol), hergestellt wie im Bezugsbeispiel 6, und Aktivkohle, Darco®, (0,4 kg) in 5 l Essigsäure wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf Pearlman-Katalysator (0,5 g, 50% naß) filtriert und mit 15 l Eisessig eingewaschen. Schwefelsäure (1,2 l, 21,8 Mol) in 1 l Eisessig wurde in die Mischung filtriert und mit 2,8 l Eisessig eingewaschen. Das Reaktionsgefäß wurde evakuiert/dreimal mit Stickstoff und dann sechsmal mit Wasserstoff auf 10 psig druckgespült. Die Mischung wurde 24 Stunden lang unter Wasserstoff bei Atmosphärendruck heftig gerührt. Das Reaktionsgefäß wurde dann mit Stickstoff gespült, und die Mischung wurde auf 4,6 kg Natriumacetattrihydrat filtriert. Das Filter wurde mit 10 l Eisessig gewaschen. Der Eisessig wurde durch Destillation der Mischung im Vakuum entfernt.

[0296] Der Rückstand wurde zwischen 20 l Methylenchlorid und 40 l Wasser verteilt. Die wäßrige Schicht wurde mit 10 l Methylenchlorid extrahiert, und das vereinigte Methylenchlorid wurde mit 10 l Wasser gewaschen. Die Methylenchloridmischung wurde dann über Natriumsulfat (10 kg) getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in 5 l Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde unter Stickstoff mit einer solchen Geschwindigkeit zu 15 l Hexan gegeben, daß die Temperatur der Hexanmischung zwischen 0 und 5°C verblieb. Man ließ die Mischung 1 Stunde stehen, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 10 l Hexan gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht im Vakuum bei 25°C mit einem Stickstoffstrom ergab (S)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorphenyl)butansäure (3,3 kg, 10,4 Mol), F. p. 62–83,5°C. Eine analytisch reine Probe wies einen Schmelzpunkt von 86–89°C auf. $[\alpha]_D$ + 6,8° (c = 0,995, $CH_3OH$).

Bezugsbeispiel 8

(S)-5,7-Difluor-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalinon

[0297] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 29, in der t für 2 steht und $R^2$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist.

[0298] Eine Suspension von Phosphorpentachlorid (2,2 kg, 10,6 Mol) in 12 l Methylenchlorid wurde auf 5°C abgekühlt, und (S)-4-(2,4-Difluorphenyl)-2-[(trifluoracetyl)amino]butansäure (3,1 kg, 9,9 Mol), hergestellt wie in Bezugsbeispiel 7, in 12 l Methylenchlorid wurde über 20 Minuten dazugegeben. Dünnschichtchromatographie einer mit Methanol gequenchten Aliquote bestätigte, daß die Butansäure in das entsprechende Säurechlorid überführt worden war.

[0299] Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt und dann mit einer solchen Geschwindigkeit zu einer Aufschlämmung von Aluminiumchlorid (4,3 kg) in 38,8 l Methylenchlorid gegeben, daß die Temperatur der Aufschlämmung zwischen 1 und 5°C verblieb. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde gerührt und dann zu 28 kg Eis und 5,3 kg konzentrierter Salzsäure gegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde gerührt, und man ließ die Temperatur auf 20°C ansteigen.

[0300] Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit Methylenchlorid (2 × 15 l) extrahiert. Die Methylenchlorid-Schicht wurde einmal mit Wasser gewaschen und mit den Methylenchlorid-Extrakten vereinigt. Das vereinigte Methylenchlorid wurde dann mit Wasser gewaschen. Der pH der wäßrigen Phase wurde durch Zugabe von wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung auf 6 eingestellt. Die Methylenchlorid-Schicht wurde mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gewaschen. Das Methylenchlorid wurde über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die Mischung wurde durch Eindampfen bei Atmosphärendruck konzentriert, und der Rückstand wurde in 15 l Methanol gelöst. Die Methanol-Lösung wurde destilliert, um rückständiges Methylenchlorid zu entfernen, und dann wurden 9,9 l Wasser dazugegeben. Die Mischung wurde auf 56°C erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlen gelassen und dann etwa 12 Stunden gerührt. Ein kristallines Material wurde erhalten und durch Filtration isoliert. Der Filterrückstand wurde mit 15 l Wasser gewaschen. Das isolierte Material wurde bis zu konstantem Gewicht im Vakuum bei Raumtemperatur unter einem Stickstoff-Strom getrocknet.

[0301] Das Material wurde bei einer Temperatur von 90°C in 5 l Toluol gelöst und bei einer Temperatur von 80°C mit 10 l Heptan vereinigt. Die Temperatur der Mischung wurde allmählich über 1,5 Stunden erniedrigt. Die Mischung wurde dann etwa 12 Stunden bei 5°C gerührt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 15 l Heptan gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht im Vakuum bei Raumtemperatur unter einem Stickstoff-Strom ergab (S)-5,7-Difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naphthalin-1-on (2,0 kg, 6,8 Mol), F. p. 142,4–144,6°C. $[\alpha]_D$ –59,4° (c = 0,994, $CH_3OH$).

Bezugsbeispiel 9

(S)-5,7-Difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

[0302] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 28, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist.

[0303] Ein Reaktionsgefäß, das eine Mischung von (S)-5,7-Difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro(2H)-naphthalin-1-on (1,1 kg, 3,8 Mol), hergestellt wie im Bezugsbeispiel 8, und Pearlman-Katalysator (0,55 kg, 50% naß) in 11 l TFA enthielt, wurde evakuiert/ achtmal mit Stickstoff und dann achtmal mit Wasserstoff auf 11 psig druckgespült. Die Mischung wurde 24 Stunden unter Wasserstoff (125 psig) bei Raumtemperatur heftig gerührt. Dünnschichtchromatographie bestätigte, daß das Naphthalin-1-on in (S)-1-Hydroxy-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naphthalin überführt worden war.

[0304] Schwefelsäure (1,1 1, 19,4 Mol) in 1 l TFA wurde dann dazugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur unter Wasserstoff (125 psig) zusätzliche 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgefäß wurde dann mit Stickstoff gespült, und die Mischung wurde über Celite filtriert und mit 11 l TFA hindurchgewaschen. Das Filtrat wurde mit 2,8 kg Natriumacetattrihydrat und 80 l Wasser vereinigt. Die Mischung wurde auf 10°C abgekühlt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 10 l Eiswasser gewaschen. Trocknen ergab (S)-5,7-Difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (0,8 kg, 2,9 Mol), F. p. 159,9–160,9°C. $[\alpha]_D$ –56,0° (c = 1,01, $CH_3OH$).

Beispiel 43

(S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid

[0305] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 3, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Po-

sitionen 5 und 7 Fluor ist.

[0306] Lithiumhydroxidmonohydrat (7,8 g, 0,2 Mol) wurde zu einer Lösung von (S)-5,7-Difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (20,8 g, 74,5 mMol), hergestellt wie in Bezugsbeispiel 9, in 187 ml Methanol und 21 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten am Rückfluß erwärmt und mit 200 ml Methanol verdünnt. Die verdünnte Mischung wurde mit 60 ml Wasser, 24,8 ml konzentrierter Salzsäure und 4,2 g Aktivkohle, Darco®, vereinigt. Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt und dann durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde destilliert, bis die Kopftemperatur 75 °C erreichte. Man ließ die verbleibende Mischung abkühlen und etwa 60 Stunden stehen. Die Mischung wurde dann in einem Eisbad gekühlt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit Wasser gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht im Vakuum bei Raumtemperatur unter einem Stickstoffstrom ergab (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid (14,8 g, 67,6 Mol), F. p. > 280°C. $[\alpha]_D$ –66,2°C (c = 0,162, $CH_3OH$).

## Beispiel 44

### (S)-5-Hydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

[0307] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 27, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist.

[0308] Kaliumthiocyanat (15,9 g, 162,6 mMol) wurde durch Erwärmen auf 175°C unter Stickstoff getrocknet und dann unter Vakuum mit mehreren Stickstoffspülungen auf 35°C abgekühlt. Eine Mischung von Dihydroxyaceton (15,9 g, 176,7 mMol) und (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin-Hydrochlorid (30,0 g, 137,0 mMol), hergestellt wie in Beispiel 43, in 540 ml Ethylacetat wurde zu dem trockenen Kaliumthiocyanat gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit Stickstoff gespült, und 40,8 g Eisessig wurden dazugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 35°C gerührt, und 100 ml 1,0 M Schwefelsäure wurden dazugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt, dann in einem Eisbad abgekühlt, und 2,5 M Natriumhydroxid wurden dazugegeben, bis der pH der Mischung 7 war. Die organische Schicht wurde mit 50 ml gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat und dann mit 50 ml Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde durch Destillation auf 480 ml konzentriert, und die Mischung wurde auf 6°C abgekühlt und 12 Stunden stehengelassen, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, der Filterrückstand wurde mit kaltem Ethylacetat gewaschen, und das isolierte Material wurde getrocknet.

[0309] Das Material wurde in 650 ml Ethylacetat und 25 ml Wasser gelöst. Die Mischung wurde destilliert, bis 500 ml flüchtige Stoffe entfernt waren. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 45 Minuten gerührt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit kaltem Ethylacetat gewaschen. Trocknen im Vakuum unter einem Stickstoffstrom ergab (S)-5-Hydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (30,4 g, 107,4 Mol), F.p. 206–207°C. $[\alpha]_D$ –40° (c = 0,682, $CH_3OH$).

## Beispiel 45

### (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]formamid

[0310] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 26, in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^3$ Wasserstoff ist.

[0311] Formamid (250 ml, 6,3 Mol) wurde auf 175°C erwärmt, und (S)-5-Hydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (25,0 g, 88,3 mMol), hergestellt wie in Beispiel 44, wurde portionsweise über 30 Minuten dazugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde unter einem Stickstoffstrom gerührt. Die Mischung wurde auf 50°C abgekühlt, und 2,5 g Aktivkohle, Darco®, wurden dazugegeben. Die Mischung wurde auf 30°C abgekühlt, durch Celite filtriert und mit 25 ml Formamid gewaschen. Das Filtrat wurde auf 95°C erwärmt, und dann wurde 1 l Wasser tropfenweise dazugegeben. Man ließ die Mischung abkühlen und rührte dann 12 Stunden bei Raumtemperatur. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert und getrocknet.

[0312] Das Material wurde mit etwa dem 5-fachen seines Gewichts an 70% THF/30% Hexanen 5 Minuten lang gerührt. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 50 THF/50% Hexanen gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid (19,5 g, 62,7 mMol), F. p. 245–246°C. $[\alpha]_D$ +48,9° (c = 0,613, DMSO).

[0313] Eine ähnliche Verfahrensweise wie in Beispiel 45, aber unter Einsatz von Harnstoff anstelle von Formamid, ergab (S)-5-Ureidomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimida-

zol-2-thion, F. p. 258–260°C, $[\alpha]_D$ +34,3° (c = 0,574, DMSO).

Beispiel 46

(S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1 H-imidazol-4-ylmethyl]formamid

[0314] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 26, in der t für 2 steht, $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist und $R^3$ Wasserstoff ist.

[0315] Eine Mischung von (S)-5-Hydroxymethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (1,0 g, 3,5 mMol), hergestellt wie in Beispiel 44, und Ammoniumformiat (10 g, 158,6 mMol) wurde 1 Stunde bei etwa 125°C gerührt. Die Mischung wurde dann auf etwa 138 °C erwärmt und weitere 35 Minuten gerührt. Die Mischung wurde mit 25 ml Wasser verdünnt und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wurde etwa 18 Stunden gealtert, was ein kristallines Material ergab. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit Wasser gewaschen. Trocknen bis zu konstantem Gewicht ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid (0,92 g, 2,96 mMol).

[0316] Eine Verfahrensweise ähnlich der in Beispiel 46, aber unter Einsatz von Ammoniumacetat anstelle von Ammoniumformiat, ergab (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethylacetamid, F. p. 275,5–276°C (Zers.). $[\alpha]_D$ +41,3° (c = 1,00 DMSO).

Beispiel 47

(S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2,3-dihydro-2-thioxo-1H-imidazol-Hydrochlorid

[0317] Das folgende ist die Herstellung einer Verbindung der Formel 25, in der t für 2 steht und $R^1$ an den Positionen 5 und 7 Fluor ist.

[0318] Eine Mischung von (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid (19,1 g, 59,0 mMol), hergestellt wie in Bezugsbeispiel 9, und 25 ml konzentrierter Salzsäure (12,0 M, 25 ml, 300 mMol) in 400 ml Isopropanol wurde über 12 Minuten zum Rückfluß erwärmt und 1 Stunde 40 Minuten gerührt. Die Mischung wurde unter Entfernung von 150 ml Isopropanol destilliert. Die Mischung wurde allmählich auf Raumtemperatur abgekühlt und 3 Stunden 45 Minuten gerührt. Das Material wurde durch Filtration isoliert, und der Filterrückstand wurde mit 75 ml Isopropanol gewaschen. Trocknen im Vakuum bei 110 bis 125°C unter einem Stickstoffstrom ergab (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid (15,6 g, 47,1 mMol), F. p. 251,9°C. $[\alpha]_D$ +10,2° (c = 0,500, DMSO).

Beispiel 48

IN-VITRO-DOPAMIN-β-HYDROXYLASE-INHIBIERUNG

[0319] Das folgende beschreibt einen in-vitro-Assay zur Identifikation von Verbindungen, die Dopamin R-Hydroxylase (DBH) inhibieren. Der Assay beruht auf der DBH-katalysierten Umwandlung von Tyramin zu Octopamin und der Inhibierung der DBA-Aktivität durch Testverbindungen.

[0320] Eine Mischung, die Rinder-Nebennieren-DBH (13,8 mEinheiten/ml), $Cu^{2+}$ (2 mM), Ascorbinsäure (10 mM), Catalase (200 µg/ml) und Testverbindung in 0,65 ml 50 mM Natriumacetat-Puffer (pH 4,5) umfaßte, wurde 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Tyramin wurde dazugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Die Reaktion wurde mit 0,1 ml konzentriertem Ammoniumhydroxid gequencht. Das Octopamin-Produkt wurde durch Zugabe von 0,2 ml 2%-igem Natriummetaperiodat und Inkubieren über zusätzliche 4 Minuten zu p-Hydroxybenzaldehyd oxidiert. Überschüssiges Natriummetaperiodat wurde mit 0,2 ml 10%-igem Natriumbisulfit reduziert, und die p-Hydroxybenzaldehyd-Konzentration wurde durch Spektrophotometrie bei einer Wellenlänge von 330 Nanometern gemesen.

[0321] Alternativ wurde eine Mischung, die Rinder-Nebennieren-DBH (0,02 mEinheiten/ml), 0,125 M Natriumacetat, 10 mM Fumarat, 0,5 µM $CuSO_4$, 100 µg/ml Catalase und 10 mM Tyramin-$Cu^{2+}$ (2 mM) umfaßte, 5 Minuten bei 30°C inkubiert, und dann wurde N,N-Dimethyl-1,4-phenylendiamin (DMPD) dazugegeben, um die Reaktion zu initiieren. Die Extinktion wurde kontinuierlich durch Spektrophotometrie bei einer Wellenlänge von 515 nm überwacht.

[0322] Die Testverbindungen wurden über einen großen Bereich von Konzentrationen getestet, und die Konzentration an Testverbindung, die erforderlich war, um eine 50%-ige Inhibierung der DBH-Aktivität zu erzeu-

gen, wurde interpoliert ($ID_{50}$). Indem man wie in Beispiel 48 verfuhr, wurden die Verbindungen der Erfindung getestet, und man fand, daß sie DBH-Inhibierungswirkung besitzen. Beispielsweise weist 5-(S)-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid eine $ID_{50}$ von 8,5 nM auf.

Beispiel 49

IN-VIVO-DOPAMIN-β-HYDROXYLASE-INHIBIERUNG

[0323] Das folgende beschreibt einen in-vivo-Assay zur Identifikation von Verbindungen, die Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) inhibieren. Die Assays beruhen auf Dopamin- und Noradrenalin-Gewebekonzentrationen und der Auswirkung der Testverbindungen auf dieselben.

[0324] Männlichen normotensiven oder spontan hypertensiven Ratten wurde Vehikel (1 bis 10 ml/kg) oder Testverbindung (0,3 bis 100 mg/kg) durch orale oder intravenöse Verabreichung verabreicht. Einige Ratten erhielten 1 bis 2 mal täglich Verabreichungen bis zu 24 Tagen. Nach 2 bis 12 Stunden nach der Endverabreichung wurden die Ratten mit Halothan anästhesiert und geköpft. Ausgewählte Gewebe (z. B. zerebrale kortikale, medulläre, mesenterische arterielle und linke ventrikuläre) wurden rasch geerntet, gewogen und in 0,4 ml kalte Perchlorsäure gegeben. Die Gewebekonzentrationen von Dopamin und Noradrenalin wurden durch HPLC und elektrochemische Nachweisverfahren gemessen.

[0325] Die Testverbindungen wurden über einen großen Bereich von Dosen getestet, und ihre Wirkungen wurden mit denjenigen von Kontrollen verglichen. Die DBH-Inhibierung wurde als eine statistisch signifikante ($p \leq 0,05$) Abnahme der Noradrenalin-Konzentration, eine gleichzeitige Zunahme der Dopamin-Konzentration und eine Zunahme des Dopamin-Noradrenalin-Verhältnisses definiert.

[0326] Indem man wie in Beispiel 49 verfuhr, wurden die Verbindungen der Erfindung getestet, und man fand, daß sie DBH-Inhibierungswirkung besitzen. Die Wirkung von 5-(S)-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid auf Dopamin und Noradrenalin (g/g Gewebe) und das Dopamin/Noradrenalin-Verhältnis (g/g) im linken Ventrikel von spontan hypertensiven Ratten nach drei oralen Dosen, die mit 12 Stunden Abstand verabreicht wurden, ist in der folgenden Tabelle zusammengefaßt. Die Werte sind als Mittel (9 Ratten/Gruppe) ± Standardabweichung angegeben.

| Dosis (mg/kg, p.o.) | Noradrenalin | Dopamin | Dopamin/Noradrenalin |
|---|---|---|---|
| 0 | 1,30 ± 0,18 | 0,02 ± 0,01 | 0,02 ± 0,00 |
| 3 | 1,26 ± 0,64 | 0,06 ± 0,01 | 0,05 ± 0,02 |
| 10 | 1,04 ± 0,37 | 0,09 ± 0,02 | 0,09 ± 0,02 |
| 30 | 0,95 ± 0,21 | 0,14 ± 0,03 | 0,15 ± 0,03 |
| 100 | 0,85 ± 0,17 | 0,18 ± 0,02 | 0,22 ± 0,04 |

Beispiel 50

BLUTDRUCK-ERNIEDRIGENDE WIRKUNGEN

[0327] Das folgende beschreibt einen Assay zur Identifikation von Verbindungen, die den Blutdruck erniedrigen.

[0328] Männliche spontan hypertensive Ratten wurden anästhesiert, und eine femorale oder Karotisarterie wurde zur kontinuierlichen Blutdrucküberwachung mit einer Kanüle versehen. Man ließ die Ratten sich 30 bis 60 Minuten von der Anästhesie erholen, und dann wurden Ausgangsbluckdruckwerte erhalten. Die Ratten erhielten Vehikel (10 ml/kg) oder Testverbindung (0,3 bis 30 mg/kg) durch orale oder intravenöse Verabreichung und wurden 4 bis 6 Stunden verfolgt.

[0329] Die Testverbindungen wurden über einen großen Bereich von Dosen getestet, und die Blutdruckerniedrigende Wirkung wurde als eine statistisch signifikante ($p \geq 0,05$) Erniedrigung des Blutdrucks, verglichen mit mit Vehikel behandelten Ratten, definiert.

[0330] Indem man wie in Beispiel 50 verfuhr, wurden die Verbindungen der Erfindung getestet, und man fand, daß sie eine Blutdruck-erniedrigende Wirkung aufweisen. Beispielsweise ist die Wirkung von 5-(S)-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid auf die Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks von vor der Verabreichung bis 4 Stunden nach der Verabreichung einer einzigen oralen Dosis (mg/kg), die immobilisierten spontan hypertensiven Ratten verabreicht wurde, in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

| Dosis (mg/kg) | Änderung des mittleren arteriellen Drucks |
|---|---|
| 0 | 20 mmHg |
| 0,3 | 27 mmHg |
| 1,0 | 32 mmHg |
| 3,0 | 41 mmHg |
| 10 | 53 mmHg |

Beispiel 51

Toxizität

[0331] 5-(S)-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion-Hydrochlorid war in einer Reihe von Assays nicht mutagen. Die letale orale Dosis der Verbindung betrug 1000 mg/kg bei Mäusen und mehr als 2500 und 400 mg/kg bei Ratten bzw. Hunden.

Beispiel 52

[0332] Das folgende sind repräsentative pharmazeutische Formulierungen, die eine Verbindung der Formel I enthalten.

ORALE FORMULIERUNG

[0333] Eine repräsentative Lösung für die orale Verabreichung enthält:

| | |
|---|---|
| Verbindung der Formel I | 70–700 mg |
| Citronensäuremonohydrat | 105 mg |
| Natriumhydroxid | 18 mg |
| Geschmacksstoff | |
| Wasser | q. s. auf 100 ml |

INTRAVENÖSE FORMULIERUNG

[0334] Eine repräsentative Lösung für die intravenöse Verabreichung enthält:

| | |
|---|---|
| Verbindung der Formel I | 7–70 mg |
| Dextrosemonohydrat | q. s., um isoton zu machen |
| Citronensäuremonohydrat | 1,05 mg |
| Natriumhydroxid | 0,18 mg |
| Wasser zur Injektion | q. s. auf 1,0 ml |

TABLETTENFORMULIERUNG

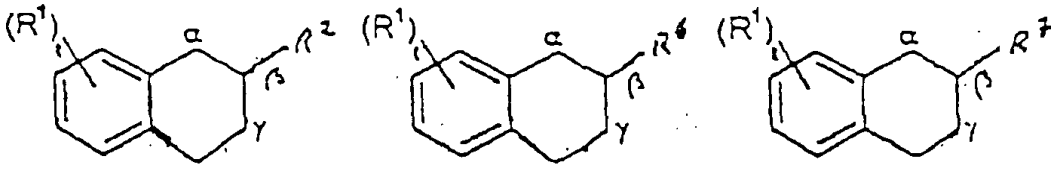
[0335] Eine repräsentative Tablettenform einer Verbindung der Formel I kann enthalten:

| | |
|---|---|
| Verbindung der Formel I | 25% |
| Mikrokristalline Cellulose | 54% |
| Stearinsäure | 20% |
| Kolloidales Siliciumdioxid | 1% |

[0336] Indem man wie in Beispiel 52 verfährt, können repräsentative pharmazeutische Formulierungen hergestellt werden, die eine Verbindung der Formel II oder III enthalten.

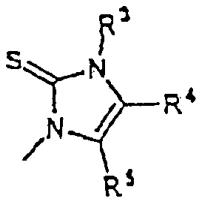
**Patentansprüche**

1. Verbindungen der Formeln I, II oder III



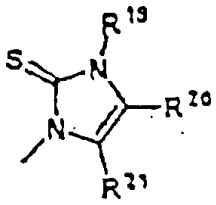
I II III

worin
t 0, 1, 2 oder 3 ist;
$R^1$ unabhängig Halogen, ein Hydroxy-, oder ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxyrest ist und
$R^2$ eine Gruppe der Formel (a) ist,



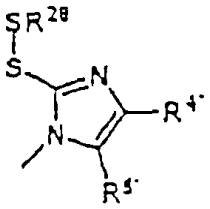
(a)

worin
$R^3$ Wasserstoff ist, $R^4$ Wasserstoff ist und $R^5$ $NHR^{10}$ ist oder,
$R^3$ $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^4$ Wasserstoff ist und $R^5$ Wasserstoff ist oder
$R^3$ $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^4$ Wasserstoff ist und $R^5$ $-NHR^{10}$ ist oder
$R^3$ $-NHR^{10}$ ist und $R^4$ und $R^5$ jeweils Wasserstoff sind oder
$R^3$ Wasserstoff oder $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^4$ ein ($C_1$-$C_4$)-Alkyl-, Di-($C_1$-$C_4$)-alkylaminomethyl-, Piperidin-1-ylmethyl-, Morpholin-4-ylmethyl-, Formyl-, 1-Hydroxy-($C_1$-$C_4$)-alkylrest oder $-CH_2NHR^{13}$ ist und $R^5$ Wasserstoff ist oder
$R^3$ Wasserstoff oder $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^4$ Wasserstoff, ein ($C_1$-$C_4$)-Alkylrest oder $-C(O)R^{14}$ ist und $R^5$ ein Cyano-, Hydroxymethyl-, 1H-Tetrazol-5-yl-, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl-, Pyrrolidin-1-ylmethyl-, Piperidin-1-ylmethyl-, Morpholin-4-ylmethyl-, Piperazin-1-ylmethyl-, 4-($C_1$-$C_4$)-Alkylpiperazin-1-ylmethylrest, $-C(O)R^{14}$, $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ oder $-CH_2NR^{10}R^{17}$ ist oder
$R^3$ Wasserstoff oder $–(CH_2)_qR^9$ istund $R^4$ und $R^5$ abhängig Di-($C_1$-$C_4$)-alkylaminomethyl-, Piperidin-1-ylmethyl-, Morpholin-4-ylmethyl- oder Hydroxymethylreste sind;
$R^6$ eine Gruppe ist mit der Formel (d)



(d)

worin
$R^{19}$ Wasserstoff oder $-(CH_2)_qR^9$ ist; $R^{20}$ Wasserstoff ist und $R^{21}$ $-NR^{25}R^{26}$ ist oder
$R^{19}$ $-NR^{25}R^{26}$ ist, $R^{20}$ und $R^{21}$ jeweils Wasserstoff sind oder
$R^{19}$ Wasserstoff oder $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^{20}$ $-CH_2NR^{25}R^{26}$ ist und
$R^{21}$ Wasserstoff ist oder
$R^{19}$ Wasserstoff oder $-(CH_2)_qR^9$ ist, $R^{20}$ wasserstöff, ein ($C_1$-$C_4$)-Alkylrest oder $-C(O)R^{14}$ ist und $R^{21}$ $-CH_2NR^{25}R^{26}$ ist;
$R^7$ eine Gruppe der Formel (g)



(g)

ist, worin
$R^{4'}$ Wasserstoff ist und $R^{5'}$ -$NHR^{10}$ ist oder
$R^{4'}$ ein ($C_1$-$C_4$) -Alkyl-, Di-($C_1$-$C_4$)-alkylaminomethyl-, Piperidin-1-ylmethyl-, Morpholin-4-ylmethyl-, 1-Hydroxy($C_1$-$C_4$)-alkylrest oder -$CH_2NHR^{13}$ ist und $R^{5'}$ Wasserstoff ist oder
$R^{4'}$ Wasserstoff, ein ($C_1$-$C_4$)-Alkylrest oder -$C(O)R^{14}$ ist und $R^{5'}$ ein Hydroxymethyl-, 1H-Tetrazol-5-yl-, 4,5-Dihydroimidazol-2-yl-, Pyrrolidin-1-ylmethyl-, Piperidin-1-ylmethyl-, Morpholin-4-ylmethyl-, Piperazin-1-ylmethyl-, 4-($C_1$-$C_4$)-Alkylpiperazin-1-ylmethylrest, -$C(O)R^{14}$, -$C(NH)NR^{15}R^{16}$ oder -$CH_2NR^{10}R^{17}$ ist oder
$R^{4'}$ und $R^{5'}$ abhängig Di- ($C_1$-$C_4$) -alkylaminomethyl-, Piperidin-1-ylmethyl-, Morpholin-4-ylmethyl- oder Hydroxymethylreste sind und
$R^{28}$ ein ($C_2$-$C_6$)-Alkylrest ist (wobei der Alkylrest weiterhin mit 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus gewählt sind aus -$N(R^{29})_2$, -$C(O)OR^{30}$, -$PO(OR^{30})_2$, -$SO_3R^{30}$, -$SO_2NHR^{30}$ und -$OR^{30}$);
q 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;
$R^9$ ein Carboxy-, ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxycarbonyl-, Carbamoylrest oder eine Gruppe ist ausgewählt aus Aryl- und Heteroarylgruppen (wobei die Gruppe gegebenenfalls weiter mit 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy-, ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxy-, Cyano-, 1H-Tetrazo-5-yl-, Carboxy- und ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxycarbonylresten);
$R^{10}$ Wasserstoff, ein ($C_1$-$C_4$)-Alkanoyl-, Trifluor-($C_1$-$C_4$)-alkanoyl-, Carboamoyl-, ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxycarbonyl-, ($C_1$-$C_4$)-Alkylcarbamoyl-, Di-($C_1$-$C_4$)-Alkylcarbamoyl-, Amino($C_1$-$C_4$)-alkanoyl-, ($C_1$-$C_4$)-Alkylamino- ($C_1$-$C_4$)-alkanoyl-, Di-($C_1$-$C_4$)-alkylamino-($C_1$-$C_4$)-alkanoylrest, eine Gruppe ausgewählt aus Aroyl- und Heteroaroylgruppen (wobei die Aroyl- und Heteroaroylgruppen gegebenenfalls weiter mit 1 oder 2 Substituenten substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy-, ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxy-, Cyano-, 1H-Tetrazol-5-yl-, Carboxy- und ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxycarbonylresten) oder -$C(NR^{11})NHR^{12}$ ist;
$R^{11}$ und $R^{12}$ unabhängig Wasserstoff, Acetyl- oder tert.-Butoxycarbonylreste sind;
$R^{13}$ Wasserstoff, ein ($C_1$-$C_4$)-Alkyl-, ($C_1$-$C_4$)-Alkanoyl-, Trifluor-($C_1$-$C_4$)-alkanoyl-, Carbamoyl-, ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxycarbonyl-, ($C_1$-$C_4$)-Alkylcarbamoyl-, Di-($C_1$-$C_4$)-alkylcarbamoyl-, Amino-($C_1$-$C_4$)-alkanoyl-, ($C_1$-$C_4$)-Alkylamino-($C_1$-$C_4$)-alkanoyl-, Di-($C_1$-$C_4$)-alkylamino-($C_1$-$C_4$)-alkanoyl-, Carboxy-($C_1$-$C_4$)-alkyl-, ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxycarbonyl-($C_1$-$C_4$)-alkyl-, Carbamoyl-($C_1$-$C_4$)-alkylrest, eine Gruppe ausgewählt aus Aroyl-, Heteroaroyl-, Aryl-($C_1$-$C_4$)-alkylund Heteroaryl-($C_1$-$C_4$)-alkylgruppen (wobei die Aroyl-, Heteroaroyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen gegebenenfalls weiter mit 1 oder 2 Substituenten substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy-, ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxy-, Cyano-, 1H-Tetrazol-5-yl-, Carboxy- und ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxycarbonylresten) oder -$C(NR^{11})NHR^{12}$ ist;
$R^{14}$ ein Amino-, Hydroxy-, ($C_1$-$C_4$)-Alkyloxy-, 2-(Dimethylamino)ethylamino-, 4-Methylpiperazin-1-yl-, 2-(Dimethylamino)ethylmercapto-, 4-(Methylsulfonylamino)anilinooder 1H-Tetrazol-5-ylaminorest ist;
$R^{15}$ und $R^{16}$ unabhängig Wasserstoff, ($C_1$-$C_4$)-Alkyl- oder Trifluor-($C_1$-$C_4$)-alkylreste sind;
$R^{17}$ Wasserstoff oder ein ($C_1$-$C_4$)-Alkylrest ist;
$R^{25}$ Wasserstoff oder ein ($C_1$-$C_4$)-Alkylrest ist;
$R^{26}$ ein L-Alanyl-, L-Arginyl-, L-Asparaginyl-, L-α-Aspartyl-, L-β-Aspartyl-, L-Cysteinyl-, L-Glutaminyl-, L-α-Glutamyl-, L-γ-Glutamyl-, N-($C_1$-$C_4$)-Alkanoyl-L-α-glutamyl-, N-($C_1$-$C_4$)-Alkanoyl-L-γ-glutamyl-, Glycyl-, L-Histidyl-, L-Isoleucyl-, L-Leucyl-, L-Lysyl-; L-Methionyl-, L-Ornithinyl-, L-Phenylalanyl-, L-Prolyl-, L-Seryl-, L-Threonyl-, L-Tryptophyl-, L-Tyrosyl-, L-Valyl-, 1-Aminocyclopropylcarbonyl-, 1-Aminocyclobutylcarbonyl-, 1-Aminocyclopentylcarbonyl- oder 1-Aminocyclohexylcarbonylrest ist;
$R^{29}$ unabhängig Wasserstoff, ein Acetyl- oder Trifluoracetylrest ist;
$R^{30}$ unabhängig Wasserstoff oder ein ($C_1$-$C_4$)-Alkylrest ist;
wobei ein Arylrest einen organischen Rest bedeutet, der von einem aromatischen Kohlenwasserstoff mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen abgeleitet ist und monocyclische oder kondensierte carbocyclische aromatische Ringe einschließt, wobei der Arylrest gegebenenfalls weiter mit 1 bis 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen- und Cyanoresten; ein Aroylrest den Rest -C(O)R bedeutet, worin R ein Arylrest wie oben definiert ist;
ein Heteroarylrest einen organischen Rest bedeutet, der von einem aromatischen Kohlenwasserstoff mit 5 bis 14 Atomen, von denen 1 bis 5 Heteroatome ausgewählt aus N, O oder S sind, abgeleitet ist und monocyclische

kondensierte heterocyclische und kondensierte carbocyclische und heterocyclische aromatische Ringe einschließt, wobei der Heteroarylrest gegebenenfalls weiter mit 1 bis 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen- und Cyanoresten; ein Heteroaroylrest den Rest -C(O)R bedeutet, worin R ein Heteroarylrest ist, wie oben definiert;
und die pharmazeutisch annehmbaren Salze, einzelnen Isomeren und Mischungen von Isomeren davon.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin $R^5$ ein Di-($C_1$-$C_4$)-alkylaminomethyl-, Pyrrolidin-1-ylmethyl-, Piperidin-1-ylmethyl-, Morpholin-4-ylmethyl-, Piperazin-1-ylmethyl-, 4-($C_1$-$C_4$)-Alkylpiperazin-1-ylmethylrest oder -$CH_2NHR^{10}$ ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin $R^5$ ein Ureidomethyl-, Aminomethyl- oder Acetylaminomethylrest ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, worin t 2 ist und jeder Rest $R^1$ Fluor ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, worin $R^1$ Fluor an Position 5 und 7 ist.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon, (S)-5-Aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionhydrochlorid, 5-Ureidomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, (S)-5-Ureidomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion, N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]acetamid, (S)-N-[3-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]acetamid.

7. Verbindungen der Formel II nach Anspruch 1, worin t 2 ist, jeder Rest $R^1$ Fluor ist und $R^{21}$ -$CH_2NHR^{26}$ ist.

8. Verbindungen nach Anspruch 7, worin $R^1$ Fluor an Position 5 und 7 ist und $R^{26}$ L-Arginyl, L-α-Aspartyl, L-β-Aspartyl, L-Histidyl oder L-Ornithyl ist.

9. Verbindung der Formel II nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 3S-Amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]succinamidsäure und den pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, 3S-Amio-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]succinamidsäurehydro-chlorid, 2S-Amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionamid und den pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, 2S-Amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionamiddihydrochlorid, 2S,5-Diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]valeramid und den pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon und 2S,5-Diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]valeramiddihydrochlorid.

10. Verbindungen der Formel III nach Anspruch 1, worin t 2 ist, jeder Rest $R^1$ Fluor ist.

11. Verbindungen nach Anspruch 10, worin $R^1$ Fluor an Position 5 und 7 ist.

12. Verbindungen nach Anspruch 11, worin $R^{28}$ eine Gruppe ist ausgewählt aus Ethyl-, 1,1-Dimethylethyl- und Propylresten (wobei die Gruppe weiterhin mit 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Aminound Trifluoracetylaminoresten).

13. Verbindungen nach Anspruch 12, worin $R^{28}$ (R)-2-Amino-2-methoxycarbonylethyl, (R)-2-Amino-2-carboxyethyl, (R)-2-Trifluoracetylamino-2-methoxycarbonylethyl, 2-Aminoethyl, (S)-2-Amino-2-carboxy-1,1-dimethylethyl oder 3-Amino-3-carboxyprop-1-yl ist.

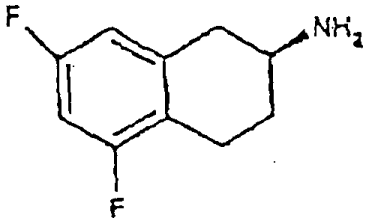
14. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 als therapeutische Substanz.

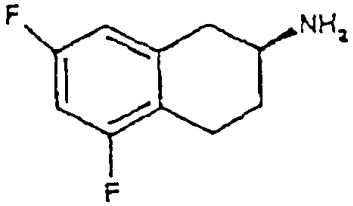
16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels

zur Behandlung eines Zustandes, der durch ein Arzneimittel verbessert werden kann, das Dopamin-β-hydroxylase bei einem Tier hemmt, nämlich zur Behandlung von Parkinson-Krankheit, Bluthochdruck oder Stauungsherzinsuffizienz.

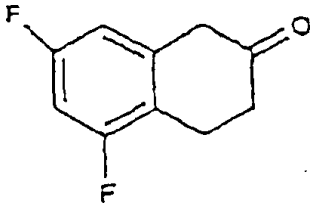
17. (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin:



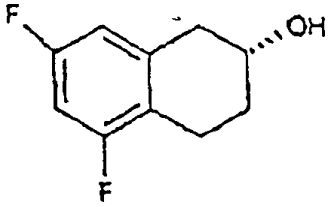
18. Verfahren zur Herstellung von (S)-5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ylamin



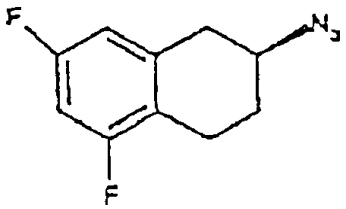
wobei das Verfahren umfasst
(a) dass die Verbindung der Formel



in Gegenwart von 2S-Dimethylarnino-1R-phenylpropanol und 2-Ethylaminopyridin reduziert wird, was das (R)-Enantiomer der Formel



ergibt,
(b) das (R)-Enantiomer mit Methansulfonylchlorid behandelt wird und dann mit einem Azidsalz umgesetzt wird, was das (S)-Enantiomer der Formel



ergibt und
(c) reduziert wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen