NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **311720** (13) B1

(51) Int Cl[7] C 07 D 233/84, 249/12, A 61 K 31/415

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19964552	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.04.25, PCT/US95/04783
(22) Inng. dag	1996.10.25	(85) Videreføringsdag	1996.10.25
(24) Løpedag	1995.04.25	(30) Prioritet	1994.04.26, US, 233835
(41) Alm. tilgj.	1996.12.27		1994.04.26, US, 233655
(45) Meddelt dato	2002.01.14		1995.03.17, US, 403209

(71) Patenthaver Syntex (USA) Inc, 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, US
(72) Oppfinner Gregory R. Martinez, Mountain View, CA, US
David Bruce Repke, Milpitas, CA, US
Philip J. Teitelbaum, Boulder Creek, CA, US
Keith A. M. Walker, Los Altos Hills, CA, US
Owen E. Gooding, Los Gatos, CA, US
Roger L. Whiting, Los Altos, CA, US
Rekha P. Bansal, Santa Clara, CA, US
Alexander V. Muehldorf, Sunnyvale, CA, US
Counde O'Yang, Sunnyvale, CA, US
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Benzosykloalkylazoltionforbindelser, farmasøytiske preparater og anvendelse av slike forbindelser ved fremstilling av medikamenter**

(56) Anførte publikasjoner EP A 207563, US 3547942, C.A. 75: 76683U
C.A. 110: 38996G
J.MED.CHEM. 1986, 29, 2465-2472
J.MED.CHEM. 1987, 30, 486-494
J.MED.CHEM. 1990, 33, 781-789
J.MED.CHEM. 1989, 32, 779-783
J.MED.CHEM. 1990, 33, 1541-1544
J.MED.CHEM. 1993, 36, 2542-2551

(57) Sammendrag

Nye benzosykloalkylazoltionforbindelser som er dopamin-β-hydroksylase-inhibitorer, hvori benzosykloalkyldelen av forbindelsen er utvalgt fra indanyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl og 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzosykloheptenyl (hvori benzo eventuelt er substituert med 1-3 substituenter), og azoltiondelen av forbindelsen er utvalgt fra 2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-3-yl, 5-tiokso-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-4-yl og 5-tiokso-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl (som hver er eventuelt substituert med 1-3 substituenter); og forløperforbindelser, farmasøytisk akseptable salter, individuelle isomerer og blandinger av isomerer derav, og fremgangsmåter for anvendelse og fremstilling av slike benzosykloalkylazoltionforbindelser.

Oppfinnelsens bakgrunn

Oppfinnelsens område

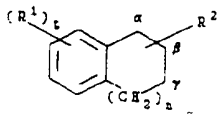
Foreliggende oppfinnelse angår nye benzosykloalkylazoltion-dopamin-β-hydroksylaseinhibitorer, farmasøytiske preparater som omfatter disse og anvendelse av slike inhibitorer ved fremstilling av et medikament.

Beskrivelse av området

Dopamin er en katekolaminneurotransmitter som hovedsakelig, sammen med spesifikke dopaminerge reseptorer, finnes i sentralnervesystemet. Norepinefrin er et sirkulerende katekolamin som virker på atskilte adrenerge reseptorer i perifere systemer. Dopamin-β-hydroksylase (DBH) katalyserer omdannelsen av dopamin til norepinefrin og finnes i både sentrale og perifere sympatiske neuroner. Inhibering av DBH forhøyer samtidig dopaminnivået ved å blokkere dets metabolisme og reduserer norepinefrinnivået ved å blokkere dets syntese. Legemidler som inhiberer DBH, er således anvendelige ved behandling av sykdommer forbundet med reduserte dopaminnivåer (f.eks. Parkinsons sykdom) og for behandling av sykdommer forbundet med forhøyede norepinefrinnivåer (f.eks. hypertensjon, kongestiv hjertesvikt etc.). Fusarsyre, en DBH-inhibitor, reduserer skjelvinger og andre unormale trekk forbundet med Parkinsons sykdom. Fusarsyre reduserer også blodtrykk hos hypertensive pasienter; frigivelse av norepinefrin fra binyren og en resulterende takykardi observeres imidlertid også. Andre mer selektive DBH-inhibitorer er kjent, men de har ofte ufordelaktige virkninger.

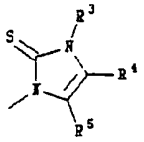
Oppsummering av oppfinnelsen

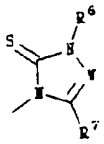
Foreliggende oppfinnelse angår en forbindelse med formel I:

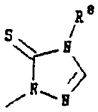


I

hvori:
n er 0, 1 eller 2;
t er 0, 1, 2 eller 3;
R^1 er uavhengig halogen, hydroksy eller (C_{1-4})- alkyloksy; og
R^2 er bundet i α-, β- eller γ-posisjonen og er en gruppe utvalgt fra formlene (a), (b) og (c):







(a) (b) (c)

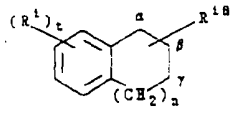
hvori:
R^4 er hydrogen, R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ {hvori q er 0, 1, 2, 3 eller 4, og R^9 er karboksy, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, karbamoyl eller en gruppe utvalgt fra fenyl, pyridyl eller pyridazinyl (hvilken gruppe eventuelt er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig av hverandre utvalgt fra hydroksy, (C_{1-4})alkyloksy, cyan, 1H-tetrazol-5-yl, karboksy og (C_{1-4})alkyloksykarbonyl)}, og R^5 er hydrogen eller NH_2,
eller R^4 og R^5 er begge hydrogen og R^3 er $-NHR^{10}$ (hvori R^{10} er hydrogen eller (C_{1-4})alkanoyl);
eller R^5 er hydrogen, R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), og R^4 er (C_{1-4})alkyl, di-

(C_{1-4})alkylaminometyl, formyl, 1-hydroksy(C_{1-4})alkyl eller $-CH_2NHR^{13}$ {hvori R^{13} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl, karboksy-(C_{1-4})alkyl, karbamoyl, karbamoyl-(C_{1-4})alkyl eller fenyl(C_{1-4})alkyl (eventuelt ytterligere substituert med karboksy eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl)};
eller R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), R^4 er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er (C_{1-4})alkyloksy), og R^5 er cyan, hydroksymetyl, 1H-tetrazol-5-yl, 4,5-dihydroimidazol-2-yl, pyrrolidin-1-yl-metyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl, $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er amino, hydroksy, (C_{1-4})alkoksy, 2-(dimetylamino)etylamino, 4-metylpiperazin-1-yl, 2-(dimetylamino)etylmerkapto, 4-(metylsulfonylamino)anilino, 1H-tetrazol-5-ylamino), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ (hvori R^{15} og R^{16} uavhengig av hverandre er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller trifluor(C_{1-4})alkyl) eller $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} er hydrogen, (C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoksykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})-alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, eller en gruppe utvalgt fra benzoyl, pikolinyl, nikotinyl og 2-furanoyl, eller $-C(NR^{11})NHR^{12}$ (hvori R^{11} og R^{12} uavhengig av hverandre er hydrogen, acetyl eller t-butoksykarbonyl) og R^{17} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyl);
eller R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), og R^4 og R^5 er uavhengig av hverandre di-(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl eller hydroksymetyl;
R^6 er hydrogen eller 2-karboksyetyl;
R^7 er hydrogen, piperazin-1-ylmetyl, (C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl og R^{17} er hydrogen), og
R^8 er hydrogen, eller $-NHR^{10}$ (hvori R^{10} er hydrogen eller (C_{1-4})alkanoyl);
og farmasøytisk akseptable salter, individuelle isomerer og blandinger av isomerer derav, med det forbehold at:
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og n er 1, R^1 er 7-metoksy eller 6-klor, 7-fluor, 7-brom eller 7-klor (t er 1) eller 5,7-dimetoksy eller 6,7-diklor (t er 2),

R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen; eller
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og t er 0, n er 1, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen; eller
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og n er 1, R^1 er 5-metoksy (t er 1), R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen og R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er isopropoksy, så kan R^2 ikke finne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og n er 1, t er 0, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen og R^5 er $-COR^{14}$, hvor R^{14} er n-propoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og R^1 er 5,7-diklor (t er 2), R^2 er (a), n er 1, R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er etoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og t er 0, n er 1, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er hydroksy, metoksy eller etoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, R^1 er 7-fluor, 7-klor, 7-metoksy, 5-fluor, 5-klor eller 5-brom (t er 1), 5,7-diklor (t er 2), n er 0, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, R^1 er 7-fluor (t er 1), n er 0, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er etoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, t er 0, n er 0, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, t er 0, n er 2, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er metoksy eller etoksy, så kan R^2 ikke befinne

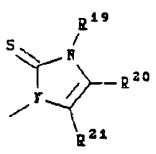
seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, R^1 er klor, t er 2, n er 2, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når t er 0, n er 1, R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er amino, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
eller
når t og n begge er 0, R^3 er hydrogen og R^4 og R^5 begge er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er etoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i γ-posisjonen.

Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse angår en forløperforbindelse med formel II:

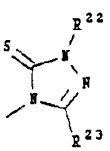


II

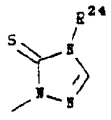
hvori:
n er 0, 1 eller 2;
t er 0, 1, 2 eller 3;
R^1 er uavhengig halogen, hydroksy eller (C_{1-4})- alkyloksy; og
R^{18} er bundet til α-, β- eller γ-posisjonen og er en gruppe utvalgt fra formlene (d), (e) og (f):



(d)



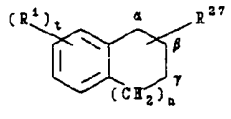
(e)



(f)

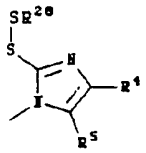
hvori:
R^{20} er hydrogen, R^{19} er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ {hvori q er 0, 1, 2, 3 eller 4, og R^9 er karboksy, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, karbamoyl eller en gruppe utvalgt fra fenyl, pyridyl eller pyridazinyl (hvilken gruppe eventuelt er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig av hverandre utvalgt fra hydroksy, (C_{1-4})alkyloksy, cyan, 1H-tetrazol-5-yl, karboksy og (C_{1-4})alkyloksykarbonyl)}, og R^{21} er $-NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyl, og R^{26} er 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, glysyl, L-histidyl, L-isoleucyl, L-leucyl, L-lysyl, L-metionyl, L-ornitinyl, L-fenylalanyl, L-prolyl, L-seryl, L-treonyl, L-tryptofyl, L-tyrosyl, L-valyl, 1-aminosyklopropylkarbonyl, 1-aminosyklobutylkarbonyl, 1-aminosyklopentylkarbonyl eller 1-aminosykloheksylkarbonyl);
eller R^{20} og R^{21} er hydrogen, og R^{19} er $-NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
eller R^{21} er hydrogen, R^{19} er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), og R^{20} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
eller R^{19} er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), R^{20} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er amino, hydroksy(C_{1-4})alkyloksy, 2-(dimetylamino)-etylamino, 4-metylpiperazin-1-yl, 2-(dimetylamino)etylmerkapto, 4-(metylsulfonylamino)anilino eller 1H-tetrazol-5-yl-amino), og R^{21} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
og R^{22} er hydrogen eller 2-karboksyetyl;
R^{23} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
og R^{24} er $NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
og farmasøytisk akseptable salter, individuelle isomerer og blandinger av isomerer derav.

Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse angår en forløperforbindelse med formel III:

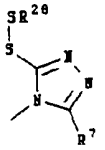


III

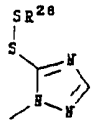
hvori:
n er 0, 1 eller 2;
t er 0, 1, 2 eller 3;
R^1 er uavhengig halogen, hydroksy eller (C_{1-4})-alkyloksy; og
R^{27} er bundet i α-, β- eller γ-posisjonen og er en gruppe utvalgt fra formlene (g), (h) og (i):



(g)



(h)



(i)

hvori:
R^4 er hydrogen, og R^5 er hydrogen eller $-NH_2$;
eller R^5 er hydrogen, og R^4 er (C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylaminometyl, 1-hydroksy-(C_{1-4})alkyl eller $-CH_2NHR^{13}$ {hvori R^{13} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl, karboksy(C_{1-4})alkyl, karbamoyl, karbamoyl(C_{1-4})alkyl eller fenyl(C_{1-4})alkyl (eventuelt ytterligere substituert med karboksy eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl)};
eller R^4 er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er (C_{1-4})alkyloksy, og R^5 er hydroksymetyl, 1H-tetrazol-5-yl, 4,5-dihydroimidazol-2-yl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkyl-

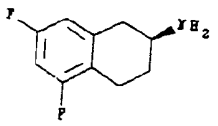
piperazin-1-ylmetyl, -C(O)R^{14} (hvori R^{14} er amino, hydroksy, (C_{1-4})alkoksy, 2-(dimetylamino)etylamino, 4-metylpiperazin-1-yl, 2-(dimetylamino)etylmerkapto, 4-(metylsulfonylamino)-anilino, 1H-tetrazol-5-ylamino, -C(NH)$NR^{15}R^{16}$ (hvori R^{15} og R^{16} uavhengig av hverandre er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller trifluor(C_{1-4})alkyl) eller -$CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} er hydrogen, (C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoksykarbonyl, (C_{1-4})alkyl-karbamoyl, di(C_{1-4})-alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, eller en gruppe utvalgt fra benzoyl, pikolinyl, nikotinyl og 2-furanoyl, eller -C(NR^{11})NHR^{12} (hvori R^{11} og R^{12} uavhengig av hverandre er hydrogen, acetyl eller t-butoksykarbonyl), og R^{17} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyl);
eller R^4 og R^5 er uavhengig av hverandre di-(C_{1-4})alkylamino-metyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl eller hydroksy-metyl;
R^6 er hydrogen eller 2-karboksyetyl;
R^7 er hydrogen, piperazin-1-ylmetyl, (C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller -$CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl og R^{17} er hydrogen);
og R^{28} er (C_{2-6})alkyl {hvilken alkylgruppe er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig av hverandre utvalgt fra -$N(R^{29})_2$, -C(O)OR^{30}, -$PO(OR^{30})_2$, -SO_3R^{30}, -SO_2NHR^{30} og -OR^{30} (hvori R^{29} uavhengig av hverandre er hydrogen, acetyl eller trifluoracetyl, og R^{30} er uavhengig av hverandre hydrogen eller (C_{1-5})alkyl)};
og farmasøytisk akseptable salter, individuelle isomerer og blandinger av isomerer derav.

Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse er et farmasøytisk preparat som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, 2, 11, 14 eller 15, i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser.

Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse er en anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge krav 1, ved fremstilling av et medikament for behandling av en tilstand som kan forbedres ved hjelp av et legemiddel som inhiberer dopamin-β-hydroksylase i et dyr med behov for en slik

behandling, spesielt kongestiv hjertesvikt.

Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse er en forbindelse med formel:



nemlig (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Definisjoner

Som anvendt heri:

"Alkyl" betegner et rettkjedet eller forgrenet, mettet hydrokarbonradikal med fra ett karbonatom til det angitte antall karbonatomer (f.eks. (C_{1-4})alkyl inkluderer radikalene metyl, etyl, prop-1-yl, prop-2-yl, but-1-yl, but-2-yl, 2-metylpropyl og 1,1-dimetyletyl).

"Trifluoralkyl" betegner et alkylradikal som definert ovenfor med fra ett karbonatom til det angitte antall karbonatomer som inneholder en trifluormetylgruppe (f.eks. trifluor-(C_{1-4})alkyl inkluderer trifluormetyl, 2,2,2-trifluoretyl, 3,3,3-trifluorprop-1-yl, 1,1,1-trifluorprop-2-yl etc.).

"Alkyloksy" betegner radikalet -OR, hvori R er en alkylgruppe med fra ett karbonatom til det angitte antall karbonatomer (f.eks. (C_{1-4})alkyloksy inkluderer radikalene metoksy, etoksy, prop-1-yloksy, prop-2-yloksy, but-1-yloksy, but-2-yloksy, 2-metylprop-1-yloksy og 2-metylprop-2-yloksy).

"Karbamoyl", som i karbamoyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl eller karbamoyl(C_{1-4})alkyl, betegner aminokarbonyl.

"Alkanoyl" betegner radikalet -C(O)R med fra ett karbonatom til det angitte antall karbonatomer (f.eks. formyl, acetyl, propionyl, butyryl etc.).

"Halogen" betegner fluor, klor eller brom.

"Forlatende gruppe" har den konvensjonelle betydning anvendt i syntetisk, organisk kjemi, dvs. et atom eller en gruppe som kan erstattes under alkylerende betingelser, og inkluderer halogen og alkan- eller arensulfonyloksy, slik som mesyloksy, etansulfonyloksy, benzensulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy og tosyloksy og lignende.

"Dyr" inkluderer mennesker, pattedyr foruten mennesker, f.eks. hunder, katter, kaniner, kveg, hester, sauer, geiter, svin og hjortedyr, og dyr foruten pattedyr, f.eks. fugler og lignende.

"Sykdom" inkluderer spesielt enhver sykelig tilstand hos et dyr eller en del av dyret, og inkluderer en sykelig tilstand som kan være forårsaket av, eller som følger med, medisinsk eller veterinærterapi anvendt på dyret, dvs. "bivirkningene" av en slik terapi.

"Farmasøytisk akseptabel" betyr det som er anvendelig ved fremstilling av et farmasøytisk preparat som er generelt sikkert, ikke-toksisk og verken biologisk eller på annen måte uønsket, og inkluderer det som er akseptabelt for bruk i veterinærmedisinen så vel som human farmasøytisk bruk.

"Farmasøytisk akseptable salter" betyr salter som er farmasøytisk akseptable som definert ovenfor, og som besitter den ønskede farmakologiske aktivitet. Slike salter inkluderer syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer, slik som saltsyre, hydrogenbromid, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende; eller med organiske syrer, slik som maursyre, eddiksyre, propionsyre, heksansyre, heptansyre, syklopentanpropionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, o-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, kanelsyre, mandel-

syre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, 1,2-etandisulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-klorbenzensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, kamfersulfonsyre, 4-metylbisyklo[2.2.2]okt-2-en-1-karboksylsyre, glukoheptonsyre, 4,4'-metylenbis(3-hydroksy-2-en-1-karboksylsyre), 3-fenylpropionsyre, trimetyleddiksyre, tert.-butyleddiksyre, laurylsvovelsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hydroksynaftosyre, salisylsyre, stearinsyre, slimsyre og lignende.

Farmasøytisk akseptable salter inkluderer også baseaddisjonssalter som kan dannes når tilstedeværende sure protoner er i stand til å reagere med uorganiske eller organiske baser. Akseptable uorganiske baser inkluderer natriumhydroksid, natriumkarbonat, kaliumhydroksid, aluminiumhydroksid og kalsiumhydroksid. Akseptable organiske baser inkluderer etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglukamin og lignende.

"Terapeutisk effektiv mengde" betyr den mengde som, når den administreres til et dyr for behandling av en sykdom, er tilstrekkelig til å bevirke en slik behandling for sykdommen.

"Behandling" av en sykdom inkluderer:

(1) forebyggelse av forekomst av sykdommen i et dyr som kan være disponert for sykdommen, men som ennå ikke erfarer eller fremviser symptomer på sykdommen,

(2) hemming av sykdommen, dvs. stansing av dens utvikling, eller

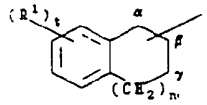
(3) heling av sykdommen, dvs. forårsakelse av regresjon av sykdommen.

Forbindelser med formel I, hvori R^3, R^5 eller R^8 er amino, eller hvori R^4, R^5 eller R^7 er aminometyl, kan reagere med aminosyrer for å gi forbindelser med formel II. Egnede aminosyrer inkluderer L-alanin, L-arginin, L-asparagin, L-asparaginsyre, L-cystein, L-glutamin, L-glutaminsyre, glysin, L-histidin, L-isoleucin, L-leucin, L-lysin, L-metionin, L-ornitin, L-fenylalanin, L-prolin, L-serin, L-treonin, L-tryptofan, L-tyrosin eller L-valin, og ikke-kirale sykliske aminosyrer, slik som 1-amino-1-syklopropankarboksylsyre, 1-amino-1-syklobutankarboksylsyre, 1-amino-1-syklopentankarboksylsyre (sykloleucin) eller 1-amino-1-sykloheksankarboksyl-

syre. Aminosyregruppen overfører hydrofile egenskaper til molekylet. De hydrofile egenskaper fremmer vannløseligheten av molekylet. Amidbindingen spaltes deretter *in vivo* ved proteolyse. Forbindelser med formel II er således vannløselige prodroger for forbindelser med formel I hvori R^3, R^5 eller R^8 er amino, eller hvori R^4, R^5 eller R^7 er aminometyl.

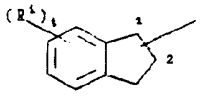
Forbindelser med formel I, hvori R^3, R^6 eller R^8 er hydrogen, kan reagere under dannelse av en ditiobinding med en (C_{2-6})alkylgruppe som er substituert med 1-2 substituenter uavhengig utvalgt fra $-N(R^{29})_2$, $-C(O)OR^{30}$, $-PO(OR^{30})_2$, $-SO_3R^{30}$, $-SO_2NHR^{30}$ og $-OR^{30}$, hvori R^{29} uavhengig er hydrogen, acetyl eller trifluoracetyl, og R^{30} er uavhengig hydrogen eller (C_{1-5})alkyl. Den substituerte alkylgruppe overfører hydrofile egenskaper til molekylet. De hydrofile egenskaper fremmer vannløseligheten av molekylet. Ditiobindingen spaltes deretter *in vivo* ved kjemisk, enzymatisk eller metabolsk transformasjon. Forbindelser med formel III er således vannløselige prodroger for forbindelser med formel I hvori R^3, R^6 eller R^7 er hydrogen.

Forbindelsene med formlene I, II og III er benzosykloalkylazoltionderivater hvori benzosykloalkyldelen av molekylet har den generelle formel:



og er mer spesifikt definert som følger:

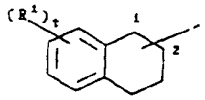
(1) en gruppe hvor n er 0 og det monovalente karbon befinner seg i 1- eller 2-posisjonen (dvs. α- eller β-posisjonen), med formel:



refereres til som henholdsvis substituert indan-1-yl eller indan-2-yl;

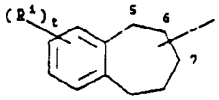
(2) en gruppe hvor n er 1 og det monovalente karbon

befinner seg i 1- eller 2-posisjonen (dvs. α- eller β-posisjonen), med formel:



refereres til som henholdsvis eventuelt substituert 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl eller 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl; og

(3) en gruppe hvor n er 2 og det monovalente karbon befinner seg i 5-, 6- eller 7-posisjonen, med formel:



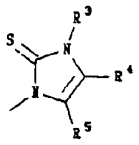
refereres til som henholdsvis eventuelt substituert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzosyklohepten-5-yl, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzosyklohepten-6-yl eller 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzosyklohepten-7-yl.

Det monovalente karbonatom i benzosykloalkylgruppen kan være et kiralt senter. Forbindelser med formel I og visse forbindelser anvendt ved syntesen av disse, kan således eksistere som enten én av et par enantiomerer med motsatt kiralitet eller som en blanding av slike enantiomerer. Forbindelser med formlene II og III inneholder begge ett eller to kirale sentre. Forbindelser med formlene II og III inneholdende to kirale sentre har to par enantiomerer (dvs. fire diastereomerer) og kan eksistere som en hvilken som helst av enantiomerene eller som en blanding derav. Enantiomerene er kjennetegnet ved den absolutte konfigurasjon av deres kirale sentre og beskrives ved hjelp av R- og S-sekvenseringsreglene ifølge Cahn, Ingold og Prelog. Når to kirale sentre er til stede, betegnes konfigurasjonen av hvert kiralt senter som henholdsvis en R- eller S-deskriptor. Konvensjoner for stereokjemisk nomenklatur, metoder for bestemmelse av stereokjemi og atskillelse av stereoisomerer er velkjent i teknikken (se f.eks. "Advanced Organic Chemistry", 3. utgave, March, Jerry, John

Wiley & Sons, New York, 1985). Dersom ikke annet er angitt, er illustrasjonen, beskrivelsen eller benevnelsen på en spesiell kiral forbindelse med formlene I, II, III, 1-6, 8-32, 44-46 og 48 i beskrivelsen eller i kravene ment å inkludere både individuelle enantiomerer og blandingene derav, enten de er racemiske eller ikke.

Azoltiondelen av molekylet (dvs. R^2-, R^{18}- og R^{27}-gruppene i forbindelse med henholdsvis formel I, II og III) er en imidazoltion- eller triazoltiongruppe. R^2 defineres f.eks. spesifikt som følger:

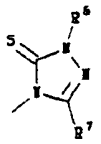
(1) en gruppe med formel (a):



(a)

refereres til som 1,3-dihydroimidazol-2-tion når det kjemiske navn skal oppføres, eller 2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazolyl når den danner en forstavelse til det kjemiske navn;

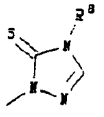
(2) en gruppe med formel (b):



(b)

refereres til som 2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion når det kjemiske navn skal oppføres, eller 5-tiokso-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazolyl når den danner en forstavelse til det kjemiske navn; eller

(3) en gruppe med formel (c):

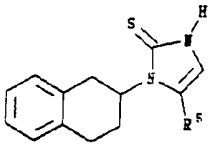


(c)

refereres til som 2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion når det kjemiske navn skal oppføres, eller 5-tiokso-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazolyl når den danner en forstavelse til det kjemiske navn.

Visse R^2- og R^{18}-grupper foreligger i tautomer likevekt mellom tiokso- og merkaptotautomerer (f.eks. en gruppe med formel (a) hvori R^3 er hydrogen). Forbindelser med formel I eller II som inneholder grupper som kan eksistere som begge tautomerer, er betegnet, illustrert eller på annen måte beskrevet i denne søknad som tioner eller tioksosubstituerte derivater. Det er imidlertid underforstått at merkaptotautomerene også er omfattet av slike navn, illustrasjoner og beskrivelser.

Forbindelsene med formlene I, II og III er navngitt ved hjelp av AUTONOM-versjon 1.0 av Beilstein-Institut og Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, et fullt ut automatisert, datorisert system for fastsettelse av IUPAC systematisk nomenklatur direkte fra strukturdiagrammene for organiske forbindelser. En forbindelse med formel I, hvori n er 1, t er 0, og R^2 er festet i β-posisjonen og er en gruppe med formel (a), dvs. med formel:



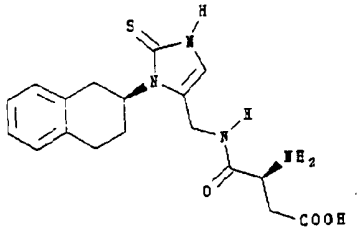
betegnes f.eks. som 5-aminometyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion når R^5 er aminometyl, og betegnes som 3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre når R^5 er karboksy.

En forbindelse med formel I, hvori n er 1, t er 0, og R^2 er festet i β-posisjonen og er en gruppe med formel (b), betegnes som 5-aminometyl-4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion når R^6 er aminometyl.

En forbindelse med formel I, hvori n er 1, t er 0, og R^2 er festet i β-posisjonen og er en gruppe med formel (c), betegnes som 4-amino-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion når R^7 er amino, og betegnes som

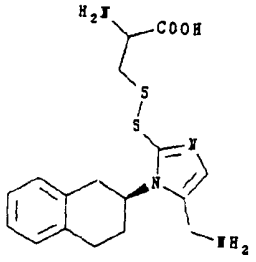
N-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-tiokso-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-4-yl]acetamid når R^7 er acetylamino.

En forbindelse med formel II, hvori n er 1, t er 0, og R^{18} er festet i β-posisjonen og er en gruppe med formel (d), hvori R^{21} er L-α-aspartylaminometyl, dvs. med formel:



betegnes som 3S-amino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]succinamidsyre.

En forbindelse med formel III, hvori n er 1, t er 0, og R^{27} er festet i β-posisjonen og er en gruppe med formel (g), hvori R^5 er aminometyl og R^{28} er 2-amino-2-karboksyetyl, dvs. med formel:



betegnes som 2-amino-3-[5-aminometyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsyre.

Foretrukne utførelsesformer

Selv om bredden av forbindelser omfattet av foreliggende oppfinnelse er som fremlagt i oppsummeringen av foreliggende oppfinnelse, er visse forbindelser med formlene I, II og III foretrukne. Foretrukne forbindelser med formel I er de hvori R^2 er en gruppe med formel (a) og betegnes som forbindelser med formel I(a). Foretrukne forbindelser med formel I(a) er de hvori R^2 er bundet til benzosykloalkyldelen av molekylet i β-posisjonen, fortrinnsvis hvori n er 0 eller 1 og

R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})-alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NR^{10}$. De mest foretrukne forbindelser med formel I(a) er de hvori R^2 er bundet i β-posisjonen, n er 1, t er 2, R^1 er fluor, fortrinnsvis i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er $-CH_2NHR^{10}$, hvori R^{10} er hydrogen, karbamoyl eller (C_{1-4})alkanoyl, fortrinnsvis acetyl, og spesielt S-enantiomeren derav.

Forbindelser med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (b), betegnes som forbindelser med formel I(b). Foretrukne forbindelser med formel I(b) er de hvori R^2 er bundet i β-posisjonen, fortrinnsvis hvori n er 0 eller 1 og R^7 er (C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NHR^{10}$. De mest foretrukne forbindelser med formel I(b) er de hvori R^2 er bundet i β-posisjonen, n er 1, t er 2, R^1 er fluor, fortrinnsvis i 5- og 7-posisjonen, og R^6 er (C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NHR^{10}$, spesielt S-enantiomeren derav.

Forbindelser med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (c), betegnes som forbindelser med formel I(c). Foretrukne forbindelser med formel I(c) er de hvori R^2 er bundet i β-posisjonen, fortrinnsvis hvori n er 0 eller 1 og R^8 er $-NH_2$. De mest foretrukne forbindelser med formel I(c) er de hvori R^2 er bundet i β-posisjonen, n er 1, t er 2, R^1 er fluor, fortrinnsvis i 5- og 7-posisjonen, og R^8 er $-NH_2$, spesielt S-enantiomeren derav.

Foretrukne forbindelser med formel II er de hvori R^{18} er en gruppe med formel (d) og er bundet i β-posisjonen, fortrinnsvis hvori n er 0 eller 1 og R^{21} er $-CH_2NHR^{26}$. Mest foretrukket er forbindelser med formel II hvori R^{18} er en gruppe med formel (d) og er bundet i β-posisjonen, n er 0 eller 1, t er 2, R^1 er fluor, fortrinnsvis i 5- og 7-posisjonen, og R^{21} er $-CH_2NHR^{26}$, fortrinnsvis hvori R^{26} er arginyl, α-aspartyl, β-aspartyl, histidyl eller ornitinyl.

Foretrukne forbindelser med formel III er de hvori R^{27} er en gruppe med formel (g) og er bundet i β-posisjonen,

fortrinnsvis hvori n er 0 eller 1 og R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NHR^{10}$. Mest foretrukket er forbindelser med formel III hvori R^{27} er en gruppe med formel (g) og er festet i β-posisjonen, n er 0 eller 1, t er 2, R^1 er fluor, fortrinnsvis i 5- og 7-posisjonen, R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2-NHR^{10}$, og R^{28} er en gruppe utvalgt fra etyl, 1,1-dimetyletyl og propyl (hvilken gruppe er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig utvalgt fra karboksy, metoksykarbonyl, amino og trifluoracetylamino), fortrinnsvis hvori R^{28} er (R)-2-amino-2-metoksykarbonyletyl, (R)-2-amino-2-karboksyetyl, (R)-2-trifluoracetylamino-2-metoksykarbonyletyl, 2-aminoetyl, (S)-2-amino-2-karboksy-1,1-dimetyletyl eller 3-amino-3-karboksyprop-1-yl.

Farmakologi og anvendelighet

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er inhibitorer av dopamin-β-hydroksylase. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er således anvendelige ved behandling av sykdommer som kan lindres ved inhibering av dopamin-β-hydroksylase. Ettersom forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blokkerer norepinefrinbiosyntese, er de f.eks. anvendelige ved behandling av sykdommer forårsaket eller forverret av en hypersympatisk tilstand. Nærmere bestemt, fordi forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er perifere vasodilatorer, er de anvendelige som "etterspennings"-reduksjonsmidler ved behandling av kongestiv hjertesvikt. Fordi forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse dessuten reduserer norepinefrinnivåer, avbøter de skadelige virkninger på myokardiet som produseres av hypersympatisk aktivitet ved kongestiv hjertesvikt. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er således spesielt anvendelige for behandling av kongestiv hjertesvikt fordi de produserer en innledende forbedring av minuttvolumet ved å redusere etterspenningen, og en vedvarende forbedring av hjertefunksjonen ved å redusere norepinefrinnivåer i myokardiumvevet.

Testforbindelsers egenskaper som dopamin-β-hydroksylaseinhibitorer kan bestemmes ved en analyse *in vitro* anerkjent i teknikken som er basert på den DBH-katalyserte omdannelse av tyramin til oktopamin, og testforbindelsers inhibering av DBH-aktivitet, og er spesielt beskrevet i eksempel 63. Testforbindelsers egenskaper som dopamin-β-hydroksylaseinhibitorer kan også bestemmes ved en analyse *in vivo* anerkjent i teknikken som er basert på dopamin- og norepinefrinvevskonsentrasjoner og virkningen av testforbindelsene på disse (se f.eks. forfatter B.A. Berkowitz et al.; 1988, J. Pharm. Exp. Ther., *245*, 850-857), og er spesielt beskrevet i eksempel 64. Testforbindelsers blodtrykkssenkende egenskaper kan bestemmes ved en *in vivo*-analyse ved anvendelse av spontant hypertensive rotter, og er spesielt beskrevet i eksempel 65.

Administrering og farmasøytisk preparat

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse administreres vanligvis i terapeutisk effektive mengder via enhver av de vanlige og akseptable administreringsmåter kjent i teknikken, enten alene eller i kombinasjon med en annen forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse, eller med et annet terapeutisk middel. En terapeutisk effektiv mengde kan variere innen et bredt område avhengig av alvorligheten av sykdommen, individets alder og helsetilstand, forbindelsens virkningskraft og andre faktorer. En terapeutisk effektiv mengde kan variere fra ca. 0,1 milligram pr. kg (mg/kg) kroppsvekt pr. dag til 30 mg/kg kroppsvekt pr. dag. Fortrinnsvis vil mengden være ca. 1,0-10 mg/kg/dag. En terapeutisk effektiv mengde for et menneske med vekt 70 kg kan således variere fra 7,0 til 2100 mg/dag, fortrinnsvis 70-700 mg/dag.

En gjennomsnittsfagmann på området for behandling av slike sykdommer vil være i stand til å bestemme en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for en gitt sykdom, uten unødvendig eksperimentering og med tillit til personlig kunnskap og den foreliggende patentbeskrivelse. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse vil vanligvis administreres som farmasøytiske preparater ved hjelp av en av de følgende administreringsmåter: oral, systemisk (f.eks. transdermal, intranasal eller ved hjelp av supposi-

torium) eller parenteral (f.eks. intramuskulær, intravenøs eller subkutan). Preparater kan foreligge i form av tabletter, piller, kapsler, halvfaste materialer, pulvere, formuleringer med vedvarende frigivelse, løsninger, suspensjoner, eliksirer, aerosoler eller ethvert annet egnet preparat, og består vanligvis av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens. Akseptable eksipienser er ikke-toksiske, understøtter administreringen og gir ingen ugunstig påvirkning av den terapeutiske verdi av forbindelsene med formel I. En slik eksipiens kan være enhver fast, flytende, halvfast eller, i tilfellet med et aerosolpreparat, gassformig eksipiens som generelt er tilgjengelig for fagfolk.

Faste farmasøytiske eksipienser inkluderer stivelse, cellulose, talkum, glukose, laktose, sukrose, gelatin, malt, ris, mel, kritt, kiselgel, magnesiumstearat, natriumstearat, glyserolmonostearat, natriumklorid, tørket, skummet melk og lignende. Flytende og halvfaste eksipienser kan utvelges fra vann, etanol, glyserol, propylenglykol og forskjellige oljer, inkludert oljer av petroleums-, dyre-, vegetabilsk eller syntetisk opprinnelse (f.eks. peanøttolje, soyaolje, mineralolje, sesamolje etc.). Foretrukne flytende bærere, spesielt for injiserbare løsninger, inkluderer vann, fysiologisk saltløsning, vandig dekstrose og glykoler.

Sammenpressede gasser kan anvendes for å dispergere forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse i aerosolform. Inerte gasser egnet for dette formål er nitrogen, karbondioksid, nitrogenoksid etc. Andre egnede farmasøytiske bærere og deres formuleringer er beskrevet i A.R. Alfonso, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985, 17. utg., Easton, Pa.: Mack Publishing Company.

Mengden av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i preparatet kan variere i et bredt område, avhengig av typen av formulering, størrelsen av en enhetsdose, type eksipienser og andre faktorer kjent for fagfolk innen den farmasøytiske vitenskap. Det ferdige preparat vil vanligvis omfatte fra 10 til 90 vekt% av forbindelsen, fortrinnsvis 25-75 vekt%, hvor resten er eksipiens eller eksipienser.

Det farmasøytiske preparat administreres fortrinnsvis

i en enkelt doseringsform for kontinuerlig behandling, eller i en enkelt enhetsdoseform ad libitum når lindring av symptomer er spesielt påkrevd.

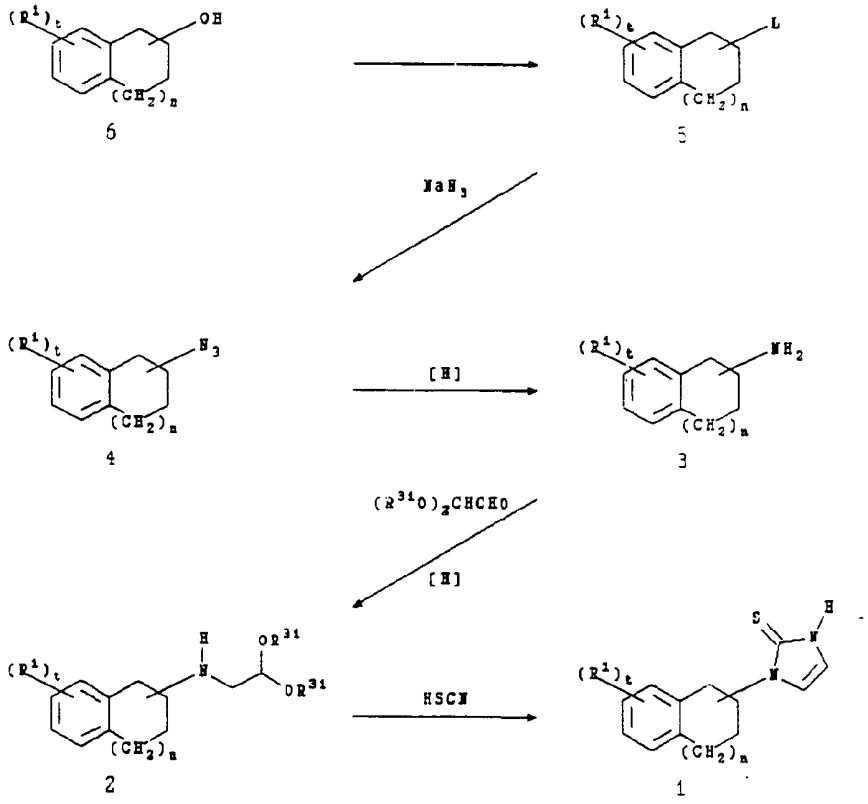
Representative farmasøytiske formuleringer inneholdende en forbindelse med formel I er beskrevet i eksempel 67.

Kjemi

Forbindelser med formel I(a)

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I(a), hvori R^3, R^4 og R^5 alle er hydrogen, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema I:

Skjema I

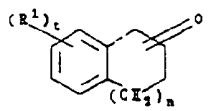


hvori L er en forlatende gruppe, R^{31} er alkyl, fortrinnsvis metyl eller etyl, og n, t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel I(a), hvori R^3, R^4 og R^5 alle er hydrogen (formel I), kan fremstilles ved omsetning av en

forbindelse med formel 2 med tiocyansyre i et egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. metanol, etanol, enhver passende blanding av egnede alkoholer etc.) og fortrinnsvis metanol. Reaksjonen utføres med kaliumtiocyanat i nærvær av en vandig syre (f.eks. fortynnet saltsyre, fosforsyre eller svovelsyre etc.) ved 50-100 °C, typisk ved 70-90 °C og helst ved ca. 80 °C, og fordrer 1-5 timer.

Forbindelser med formel 2 kan fremstilles ved reduktiv aminering av et dialkyloksyacetaldehyd, fortrinnsvis dimetoksyacetaldehyd eller dietoksyacetaldehyd, med en forbindelse med formel 3. Den reduktive aminering utføres i nærvær av et kjemisk reduksjonsmiddel (f.eks. natriumcyanborhydrid, natriumborhydrid etc.) eller katalytisk hydrogenering (f.eks. H_2, palladium på karbon, H_2, "Raney"-nikkel etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metanol, etanol, etylacetat, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Vann fjernes eventuelt fra reaksjonsblandingen ved hjelp av standardmetoder (f.eks. ved hjelp av tørkemidler som molekylære sikter eller ved azeotrop destillasjon). Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette og foregående avsnitt, tilveiebringes i eksempel 9. Forbindelser med formel 2 kan alternativt fremstilles ved reduktiv aminering av en forbindelse med formel 7:



7

med et 2,2-dialkyloksyetylamin, fortrinnsvis 2,2-dimetoksyetylamin eller 2,2-dietoksyetylamin (for ytterligere detaljer se eksempel 12).

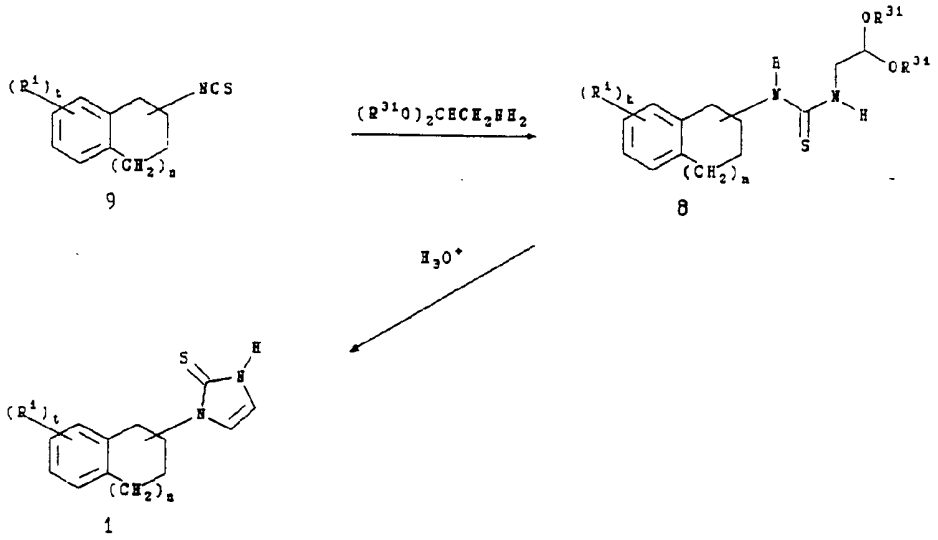
Forbindelser med formel 3 kan erholdes kommersielt eller fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 5 med et egnet azidsalt (f.eks. natriumazid, litiumazid etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. dimetylsulfoksid (DMSO), N,N-dimetylformamid (DMF) etc.) for å gi et azid med formel 4, etterfulgt av reduksjon. Omsetningen med azidsaltet utføres

ved 50-90 °C, typisk ved 50-60 °C og helst ved ca. 50 °C, og fordrer 12-18 timer. Reduksjon av forbindelsen med formel 4 kan utføres ved katalytisk hydrogenering (f.eks. H_2, 10 % palladium på karbon; eller H_2, platina på karbon etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etylacetat, etanol etc.). Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt, tilveiebringes i eksempel 8.

Forbindelser med formel 5 fremstilles ved behandling av en forbindelse med formel 6 med et egnet middel for å danne den forlatende gruppe L. Forbindelser med formel 5, hvori L er mesyloksy, kan f.eks. fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 6 med metansulfonylklorid i et egnet løsningsmiddel (f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran (THF), metylenklorid, enhver egnet blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen utføres i nærvær av trietylamin ved -20 til 5 °C, typisk ved -15 til -5 °C og fortrinnsvis ved ca. -10 °C, og fordrer 3-15 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 7).

En alternativ fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I(a), hvori R^3, R^4 og R^5 alle er hydrogen, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema II:

Skjema II



hvori R^{31} er alkyl, fortrinnsvis metyl eller etyl, og n, t og

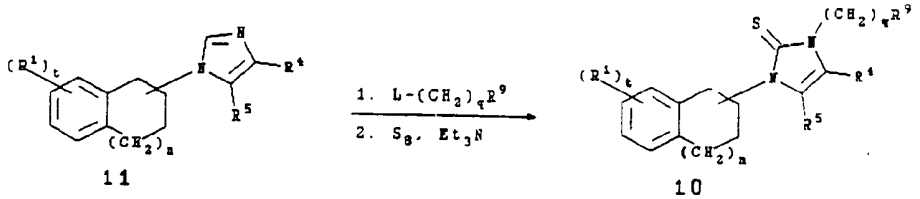
R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel I(a), hvori R^3, R^4 og R^5 alle er hydrogen, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 9 med et 2,2-dialkyloksyetylamin, fortrinnsvis 2,2-dimetoksyetylamin eller 2,2-dietoksyetylamin, i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, DMSO, 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU) etc.) for å gi en forbindelse med formel 8, etterfulgt av behandling av forbindelsen med formel 8 med syre (f.eks. saltsyre) for å bevirke ringlukning. Omsetningen med aminet utføres ved 20-90 °C, typisk ved 70-90 °C og helst ved ca. 85 °C, og fordrer 1-2,5 timer. Behandlingen med syre og den resulterende ringlukning utføres ved 20-90 °C, typisk ved 70-85 °C og helst ved ca. 80 °C, og fordrer 3-72 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt, tilveiebringes i eksempel 11.

Forbindelser med formel 9 kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 3 med 1,1'-tiokarbonyldiimidazol i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etylacetat, acetonitril, aceton, metylenklorid, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen utføres ved 0-50 °C, typisk ved 10-30 °C og helst ved ca. 20 °C, og fordrer 3-18 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 10).

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I(a), hvori R^3 er $-(CH_2)_qR^9$, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema III:

Skjema III



11 10

hvori L er en forlatende gruppe, og n, t, R^1, R^4, R^5 og R^9 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel I(a), hvori R^3 er $-(CH_2)_qR^9$ (formel 10), kan fremstilles ved alkylering av en forbindelse med formel 11 med et alkyleringsmiddel med formel $L-(CH_2)_qR^9$ for å gi det tilsvarende imidazolsalt, etterfulgt av behandling med svovel. Alkyleringen utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. acetonitril, DMF, THF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler), fortrinnsvis acetonitril eller DMF, ved 0-160 °C, typisk ved 25 °C til tilbakeløpstemperatur, og fordrer 1-16 timer. Behandlingen med svovel utføres med lakksvovel i en egnet mild base (f.eks. trietylamin, pyridin, enhver passende blanding av milde baser etc., fortrinnsvis en blanding av trietylamin og pyridin) ved 50-125 °C, typisk 80-100 °C og helst ved ca. 90 °C, og fordrer 1-8 timer. På lignende måte kan forbindelser med formel I(a), hvori R^3 er amino, fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 11 med et aminoaryl- eller alkylsulfonat (f.eks. O-mesitylensulfonylhydroksylamin, O-metansulfonylhydroksylamin eller O-hydroksylaminsulfonsyre) for å gi det tilsvarende 3-aminoimidazolsalt, etterfulgt av behandling med svovel. Omsetningen med sulfonatet utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. acetonitril, metylenklorid, THF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis acetonitril) ved 0-40 °C, typisk ved 10-30 °C og helst ved ca. 20 °C, og fordrer 0,5-18 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt, tilveiebringes i eksempel 15.

Forbindelser med formel 11 kan fremstilles ved omsetning av den tilsvarende forbindelse med formel 5 med et egnet substituert imidazol i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, DMSO, acetonitril etc.). Omsetningen utføres ved 50-100 °C, fortrinnsvis ved ca. 85 °C, og fordrer 8-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 13). På lignende måte kan forbindelser med formel 11, hvori n er 1 og imidazoldelen av molekylet er festet i β-posisjonen, fremstilles ved omsetning av et passende substituert 2-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-on med et passende substituert imidazol, etterfulgt av reduksjon. Reduksjonen kan utføres ved katalytisk hydrogenering (f.eks. H_2, palladiumhydroksid) i et egnet surt løsningsmiddel (f.eks. svovelsyre, eddiksyre, enhver passende blanding av syrer etc.) ved 1-7 kg/cm^2, typisk ved 2,8-4,2 kg/cm^2 og helst ved ca.

3,5 kg/cm^2, og fordrer 1-24 timer.

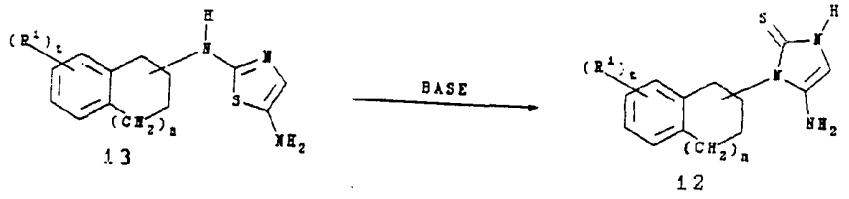
Forbindelser med formel 11 kan alternativt fremstilles ved behandling av en tilsvarende forbindelse med formel I med "Raney"-nikkel. Behandlingen med "Raney"-nikkel utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etanol, metanol, eddiksyre, vann, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis etanol) ved 0-100 °C, typisk ved 25-80 °C og helst ved ca. 80 °C, og fordrer 0,25-4 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 14).

Forbindelser med formel I(a), hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl, kan fremstilles ved alkylering av en forbindelse med formel 11 hvori R^4 og R^5 begge er hydrogen, med et egnet N,N-disubstituert metylenammoniumsalt (f.eks. et N,N-di(C_{1-4})alkylmetylenammoniumsalt, slik som N,N-dimetylmetylenammoniumklorid, N,N-dietylmetylenammoniumklorid og lignende, 1-metylenpiperidinklorid, 4-metylenmorfolinklorid etc.), etterfulgt av behandling med svovel. Alkyleringen utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, DMPU, acetonitril, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis DMF) ved 50-100 °C, typisk ved 80-100 °C og helst ved ca. 95 °C, og fordrer 4-18 timer.

Forbindelser med formel I(a), hvori R^3 er hydrogen, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 11 med en sterk base (f.eks. n-butyllitium, litiumdiisopropylamid (LDA) etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. 1,2-dimetoksyetan, THF, 2-metoksyetyleter etc.) for å gi det tilsvarende 2-imidazolid, etterfulgt av behandling med svovel. Omsetningen med basen utføres ved avkjøling av en løsning av en forbindelse med formel 12 til mellom 0 og 78 °C, typisk mellom -50 og -78 °C og helst ca. -78 °C, tilsetning av basen, etterfulgt av at reaksjonen tillates å foregå i 0,25-3 timer. Behandlingen med svovel utføres ved 0 til -78 °C, typisk ved -50 til -78 °C og fortrinnsvis ved ca. -78 °C, og fordrer 2-18 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt, tilveiebringes i eksempel 16.

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I(a), hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er amino, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema IV:

Skjema IV



13 12

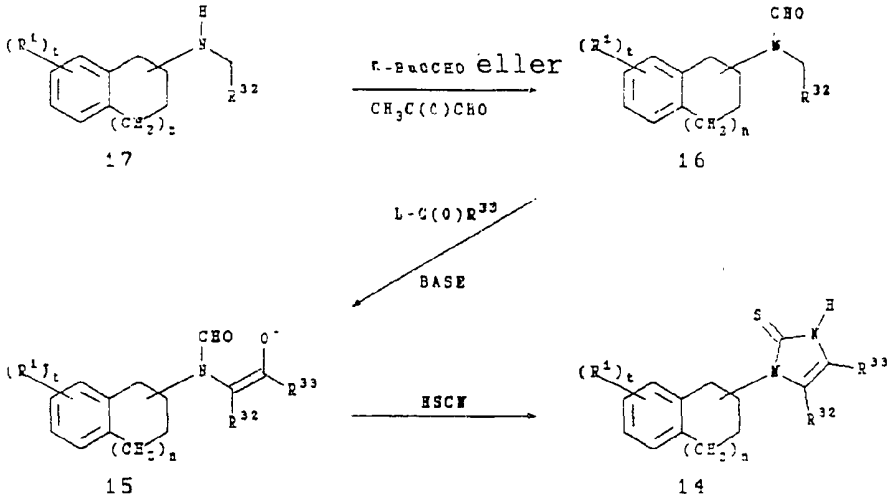
hvori n, t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel I(a), hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er amino (formel 12), kan fremstilles ved behandling av en forbindelse med formel 13 med en alkalibase (f.eks. kaliumhydroksid eller natriumhydroksid) for å bevirke rearrangering. Behandlingen med base og den etterfølgende rearrangering utføres ved 0-40 °C, typisk ved 10-30 °C og helst ved ca. 20 °C, og fordrer 0,1-2 timer.

Forbindelser med formel 13 kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 9 med aminoacetonitrilhydroklorid i et egnet løsningsmiddel (f.eks. trietylamin, trietylamin i acetonitril, dimetylformamid eller dimetylsulfoksid). Omsetningen utføres ved 20-100 °C, typisk 10-30 °C og fortrinnsvis ved ca. 20 °C, og fordrer 12-24 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt og det foregående, tilveiebringes i eksempel 17.

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I(a), hvori R^3 er hydrogen, R^4 er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl og R^5 er cyan eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema V:

Skjema V



17 16 15 14

hvori L er en forlatende gruppe (f.eks. halogen, alkyloksy, acyloksy, aryloksy etc.), R^{32} er cyan eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl), R^{33} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, og n, t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel I(a), hvori R^3 er hydrogen, R^4 er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl og R^5 er cyan eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl (formel 14), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 16 med en forbindelse med formel $R^{33}C(O)L$ for å gi en forbindelse med formel 15, etterfulgt av omsetning av forbindelsen med formel 15 med tiocyansyre. Omsetningen med forbindelsen med formel $R^{33}C(O)L$ utføres i nærvær av en base (f.eks. kalium-tert.-butoksid, LDA etc.) og i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, 1,2-dietoksyetan, dietyleter, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.).

En forbindelse med formel 15, hvori R^4 er hydrogen, kan f.eks. fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 16 med et alkyl- eller arylformiat (f.eks. etylformiat, fenylformiat etc.) i nærvær av kalium-tert.-butoksid. Omsetningen med formiatet utføres ved -40 til 65 °C, typisk ved -30 til 0 °C og helst ved ca. -15 °C, og fordrer 3-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 24). En forbindelse med formel 15, hvori R^4 er (C_{1-4})alkyl, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 16 med et (C_{2-5})alkansyreklorid

eller -anhydrid (f.eks. acetylklorid, propionylklorid, eddiksyreanhydrid etc.) i nærvær av LDA. Omsetningen med syrekloridet eller anhydridet utføres ved -78 til -15 °C, typisk ved -50 til -78 °C og helst ved ca. -78 °C, og fordrer 1-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 25). Omsetningen med tiocyansyre utføres med kaliumtiocyanat i nærvær av en vandig syre (f.eks. vandig saltsyre, vandig svovelsyre, vandig fosforsyre etc.) ved 50-100 °C, typisk ved 75-95 °C og helst ved ca. 85 °C, og fordrer 1-5 timer.

Forbindelser med formel 16 kan fremstilles ved oppvarming av en forbindelse med formel 17 i n-butylformiat ved temperaturer fra 70 til 105 °C, fortrinnsvis ved ca. 105 °C, i 3-24 timer. Forbindelser med formel 16 kan alternativt fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 17 med eddiksyre-maursyreanhydrid i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, diklormetan, THF etc.). Omsetningen med eddiksyre-maursyreanhydrid utføres ved -15 til 25 °C, fortrinnsvis ved ca. 0 °C, og fordrer 0,5-3 timer.

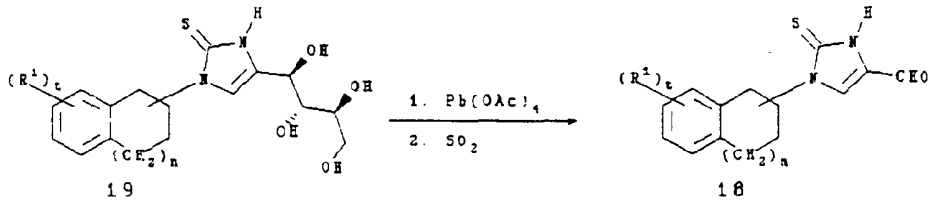
Forbindelser med formel 17, hvori R^{32} er etoksykarbonyl, kan fremstilles ved reduktiv aminering av etylglyoksalat med en forbindelse med formel 3. Den reduktive aminering utføres i nærvær av et kjemisk reduksjonsmiddel (f.eks. natriumcyanborhydrid, natriumborhydrid etc.) eller katalytisk hydrogenering (f.eks. H_2, palladium på karbon; H_2, nikkel etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metanol, etanol, etylacetat, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Vann fjernes eventuelt fra reaksjonsblandingen ved hjelp av standardmetoder (f.eks. ved hjelp av tørkemidler som molekylære sikter eller ved azeotrop destillasjon). For ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette og det foregående avsnitt, se eksempel 23.

Forbindelser med formel 17, hvori R^{32} er cyan, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 3 med formaldehyd-natriumbisulfittkompleks og kaliumcyanid i et egnet løsningsmiddel (f.eks. vann, vandig etanol etc.). Omsetningen utføres ved 50-80 °C, typisk ved 50-60 °C og helst ved ca. 50 °C, og fordrer 0,5-2 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 19).

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med

formel I(a), hvori R^3 og R^5 er hydrogen og R^4 er formyl, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema VI:

Skjema VI



19 18

hvori n, t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel I(a), hvori R^3 og R^5 er hydrogen og R^4 er formyl (formel 18), fremstilles ved oksidasjon av en forbindelse med formel 19. Oksidasjonen utføres med et egnet oksidasjonsmiddel (f.eks. blytetraacetat, perjodsyre etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. eddiksyre-benzen, eddiksyre-toluen, eddiksyre, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved 0-80 °C, typisk ved 20-40 °C og helst ved ca. 25 °C, og fordrer 0,25-4 timer.

Forbindelser med formel 19 fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 9 med D-(+)-glukosamin. Omsetningen utføres i et egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. etanol, metanol, enhver egnet blanding av alkoholer etc.), og fortrinnsvis etanol, ved 50-80 °C, typisk ved 70-80 °C og helst ved ca. 80 °C, og fordrer 1-2 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette og det foregående avsnitt, tilveiebringes i eksempel 22.

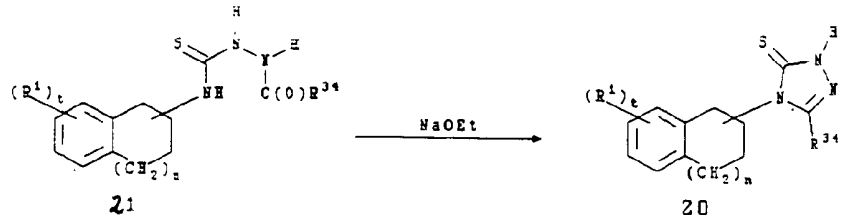
Forbindelser med formel I hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er hydroksymetyl, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 3, eller syreaddisjonssaltet derav, med tiocyansyre og dihydroksyaceton i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etylacetat, THF, dioksan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis etylacetat) og deretter eventuelt behandling av reaksjonsblandingen med svovelsyre (behandling med svovelsyre forhøyer renheten). Omsetningen utføres med kaliumtiocyanat i nærvær av en syre (f.eks. iseddik, propionsyre etc., fortrinnsvis iseddik) under nitro-

gen ved 20-50 °C i 0,5-3 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 18).

Forbindelser med formel I(b)

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I(b), hvori R^7 er hydrogen, aminometyl, (C_{1-4})alkylaminometyl, di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl eller 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema VII:

Skjema VII



21 20

hvori R^{34} er hydrogen, aminometyl, (C_{1-4})alkylaminometyl, di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl eller 4-(C_{1-4})-alkylpiperazin-1-ylmetyl, eller et beskyttet derivat derav, og n, t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel I(b), hvori R^7 er hydrogen, aminometyl, (C_{1-4})alkylaminometyl, di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl eller 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl (formel 20), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 21, eller et beskyttet derivat derav, med en base (f.eks. natriumetoksid, kalium-t-butoksid etc.) i et egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. etanol, t-butanol, isopropanol, enhver passende blanding av egnede alkoholer etc.), og fortrinnsvis etanol, for å bevirke en ringlukning, etterfulgt av fjerning av tilstedeværende beskyttende grupper. Omsetningen med basen og den resulterende ringlukning utføres ved 0-75 °C, fortrinnsvis ca. 20 °C, og fordrer 1-24 timer. Avbeskyttelse kan bevirkes ved behandling med en syre i et

egnet løsningsmiddel (f.eks. 15 % vannfritt hydrogenklorid i etylacetat, trifluoreddiksyre i metylenklorid etc.).

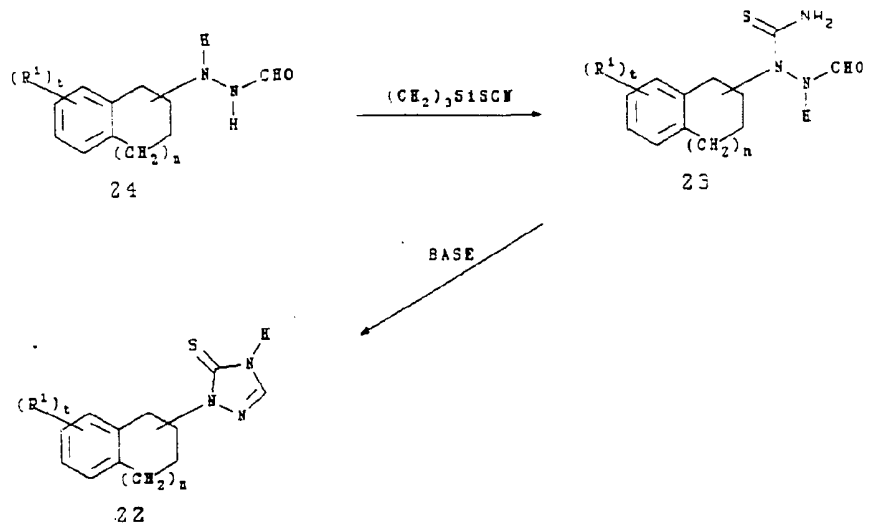
Forbindelser med formel 21 fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 9 med et hydrazid med formel H_2-NHNC(O)R^{34}, eller et beskyttet derivat derav, i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, etylacetat, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen utføres ved 50-100 °C, typisk ved 70-90 °C og helst ved ca. 80 °C, og fordrer 1-4 timer.

Hydrazider med formel $H_2NHNC(O)R^{34}$ kan fremstilles ved omsetning av et tilsvarende metylaminoacetat, eller det beskyttede derivat derav, med hydrazin i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metanol, etanol, DMF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen utføres ved 20-80 °C, typisk ved 50-70 °C og fortrinnsvis ved ca. 65 °C, og fordrer 48-96 timer. Egnede metylaminoacetater er kommersielt tilgjengelige eller kan lett fremstilles ved hjelp av kjente organiske syntesemetoder. Det beskyttede derivat av metylaminoacetat kan f.eks. fremstilles ved forestring av N-(tert.-butoksykarbonyl)glysin. Andre aminoacetater kan fremstilles ved omsetning av det tilsvarende metylkloracetat med et amin med formel $NHR^{36}R^{37}$ (hvori R^{36} og R^{37} uavhengig er (C_{1-4})alkyl, eller sammen danner $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ eller $-(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2-$, hvori R^{38} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyl) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. acetonitril, etanol, DMF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen utføres ved 0-100 °C, typisk ved 65-95 °C og helst ved ca. 80 °C, og fordrer 1-48 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette og de to foregående avsnitt, tilveiebringes i eksempel 26.

Forbindelser med formel I(c)

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I(c), hvori R^7 er hydrogen, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema VIII:

Skjema VIII



24 23 22

hvori n, t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel I(c), hvori R^7 er hydrogen (formel 22), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 23 med en egnet base (f.eks. 10 % natriumhydroksid, kalium-t-butoksid etc.). Omsetningen med basen og den resulterende ringlukning utføres ved 20-100 °C, typisk ved 50-90 °C og helst ved ca. 70 °C, og fordrer 1-24 timer.

Forbindelser med formel 23 fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 24 med et isotiocyanat (f.eks. trimetylsilylisotiocyanat etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. toluen, 1,2-dimetoksyetan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen utføres ved 20-110 °C, typisk ved 50-90 °C og helst ved ca. 70 °C, og fordrer 18-24 timer. Forbindelser med formel 24 fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 7 med maursyrehydrazid i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etanol, isopropanol etc.), etterfulgt av reduksjon. Omsetningen med hydrazid utføres i nærvær av en syre (f.eks. saltsyre, p-toluensulfonsyre, borsyre, trifluoreddiksyre etc.) ved 20-100 °C, typisk ved 60-90 °C og helst ved ca. 75 °C, og fordrer 1-5 timer. Reduksjonen kan utføres med et kjemisk reduksjonsmiddel (f.eks. litiumborhydrid, natriumborhydrid, natriumcyanborhydrid etc.) i et

egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. etanol, enhver passende blanding av alkoholer etc.), fortrinnsvis etanol, ved 20-80 °C og fordrer 8-24 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette og det foregående avsnitt, tilveiebringes i eksempel 27.

Forbindelser med formel I(c), hvori R^7 er amino, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 5 med 1,2,4-triazol-4-ylamino for å gi det tilsvarende 4-aminotriazoliumsalt, etterfulgt av behandling med svovel. Reaksjonen med 4-amino[1,2,4]triazol utføres ved 50-100 °C, typisk ved 80-90 °C og helst ved ca. 90 °C, og fordrer 1-8 timer. Behandlingen med svovel utføres med lakksvovel i nærvær av en mild base (f.eks. trietylamin etc.) ved 50-125 °C, typisk ved 80-100 °C og helst ved ca. 90 °C, og fordrer 1-8 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 28).

Ytterligere fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel I

Forbindelser med formel I, hvori R^5 er 1H-tetrazol-5-yl, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er cyan, med et hydrazosyrederivat (f.eks. tributyltinnazid, trifenylsilylazid, t-butyldifenylsilylazid etc.). Omsetningen utføres ved 100-150 °C, typisk ved 120-140 °C og helst ved ca. 130 °C, og fordrer 2-18 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 21).

Forbindelser med formel I, hvori R^5 er karbamoyl, kan fremstilles ved hydrolysering av en forbindelse med formel I hvori R^5 er cyan. Hydrolysen kan utføres med vandig saltsyre ved 100-140 °C, typisk ved 125-135 °C og helst ved ca. 130 °C, og fordrer 2-18 timer. Ved å gå frem som beskrevet ovenfor, ble det fremstilt 5,6-difluorindan-2-yl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl-karboksamid, sm.pkt. > 280 °C.

Forbindelser med formel I, hvori R^5 er $-C(NH)NR^{15}R^{16}$, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er cyan, med et reagens med formel $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$, i et egnet løsningsmiddel (f.eks. toluen, benzen, metylenklorid, tetrakloretan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen utføres ved 20-130 °C, typisk ved 60-100 °C og helst ved ca. 80 °C, og fordrer 1-18 timer.

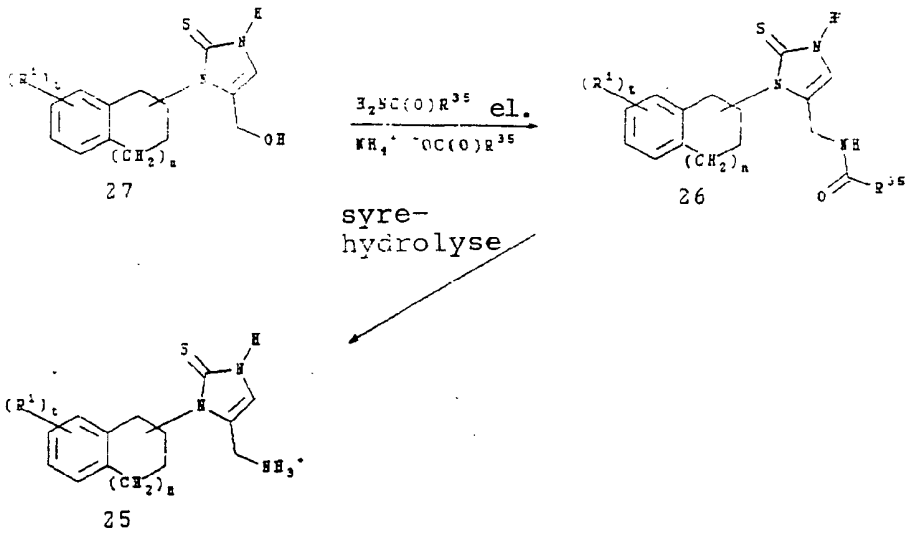
Reagenset med formel $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$ fremstilles ved omsetning av et amin med formel $NHR^{15}R^{16}$ med trimetylaluminium. Ved å gå frem som beskrevet ovenfor, ble det fremstilt 5-(aminoiminometyl)-1-(5,6-difluorindanyl-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og 1-(5,6-difluorindan-2-yl)-5-[imino-(2,2,2-trifluoretylamino)metyl]-1,3-dihydroimidazol-2-tion, sm.pkt. 199-200 °C.

Forbindelser med formel I, hvori R^5 er 4,5-dihydroimidazol-2-yl, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er cyan, med etylendiamin. Omsetningen kan utføres ved oppvarming av reaktantene i nærvær av p-toluensulfonsyre ved 100-250 °C, typisk ved 180-220 °C og helst ved ca. 200 °C, i 1-3 timer. Ved å gå frem som beskrevet ovenfor, ble det fremstilt 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl-5-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, sm.pkt. 130-145 °C.

Forbindelser med formel I, hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er aminometyl, kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel I hvori R^5 er cyan. Reduksjonen kan utføres med et kjemisk reduksjonsmiddel (f.eks. litiumaluminiumhydrid, boran i THF, aluminiumhydrid etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, 1,2-dimetoksyetan, 2,2-dimetoksyetyleter, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved 0-65 °C, typisk ved 0-20 °C og helst ved ca. 0 °C, og fordrer 1-5 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 20).

En foretrukket fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I, hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er aminometyl, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema IX:

Skjema IX



27 26 25

hvori R^{35} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller trifluor(C_{1-4})alkyl, og n, t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Syreaddisjonssaltet av en forbindelse med formel I, hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er aminometyl (formel 25), kan fremstilles ved syrekatalysert hydrolyse av den tilsvarende forbindelse med formel I hvori R^5 er formylaminometyl, (C_{1-4})-alkylkarbonylaminometyl eller trifluor(C_{1-4})alkylkarbonylaminometyl (formel 26). Hydrolysen utføres i et egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. isopropanol, etanol, metanol, enhver egnet blanding av alkoholer etc.), og fortrinnsvis isopropanol, under nitrogen ved 65-82 °C, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperatur, og fordrer 0,5-4 timer.

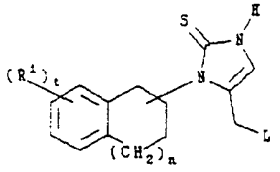
Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelser med formel I, hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er aminometyl, kan fremstilles ved å utføre hydrolysen med en farmasøytisk akseptabel syre (f.eks. 2-8 ekvivalenter konsentrert saltsyre, fortrinnsvis 5 ekvivalenter). Enhver syreaddisjonssaltform av en forbindelse med formel 25 kan alternativt omdannes til den tilsvarende frie baseform ved omsetning med en akseptabel uorganisk eller organisk base, deretter omdannes til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt ved omsetning med en passende farmasøytisk akseptabel syre. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette av-

snitt og foregående avsnitt, tilveiebringes i eksempel 31.

Forbindelser med formel I, hvori R^5 er formylaminometyl, (C_{1-4})alkylkarbonylaminometyl eller trifluor(C_{1-4})-alkylkarbonylaminometyl, kan fremstilles ved omsetning av den tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^5 er hydroksymetyl (formel 27), med et primært amid med formel $H_2NC(O)R^{35}$ (f.eks. formamid, acetamid, trifluoracetamid etc.). Omsetningen utføres ved tilsetning av forbindelsen med formel 27 til amidet og deretter oppvarming av blandingen under en nitrogenstrøm i 0,5-2 timer ved 150-190 °C. Fortrinnsvis er amidet formamid og omsetningen utføres ved oppvarming ved 170-175 °C i ca. 1 time. Ved å gå frem på samme måte, men erstatte det primære amid med urea, kan det fremstilles forbindelser med formel I hvori R^5 er ureidometyl. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt, tilveiebringes i eksempel 29.

En foretrukket fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel 26 omfatter omsetning av en forbindelse med formel 27 med et ammoniumsalt med formel $NH_4^{+-}OC(O)R^{35}$ (f.eks. ammoniumformiat, ammoniumacetat, ammoniumtrifluoracetat etc., fortrinnsvis ammoniumformiat). En forbindelse med formel 27 kan f.eks. omsettes med ammoniumformiat for å gi en forbindelse med formel 24 hvori R^{35} er hydrogen. Omsetningen utføres uten tilsetninger eller i formamid, fortrinnsvis i formamid, ved 100-180 °C, fortrinnsvis ved 120-150 °C, og fordrer 1-2 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 30).

Forbindelser med formel I, hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er aminometyl, (C_{1-4})alkylaminometyl, di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl eller 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl, kan fremstilles ved omdannelse av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er hydroksymetyl, til en forbindelse med formel 28:



hvori L er en forlatende gruppe, og n, t og R^1 er som definert i oppsummeringen av foreliggende oppfinnelse med hensyn til formel I, og omsetning av forbindelsen med formel 28 med et amin med formel $HNR^{36}R^{37}$, hvori R^{36} og R^{37} uavhengig av hverandre er (C_{1-4})alkyl, eller er sammen $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ eller $-(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2-$ (hvori R^{38} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyl). Omdannelsen til forbindelsen med formel 28 utføres med et passende middel for dannelse av en egnet forlatende gruppe (f.eks. metansulfonylklorid, tionylklorid, fosforpentaklorid, fosforoksyklorid etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, kloroform, THF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen med aminet utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, 1,2-dimetoksyetan, acetonitril, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved -10 til 20 °C, og fordrer 1-4 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt, tilveiebringes i eksempel 32.

Forbindelser med formel I, hvori R^4 er aminometyl, kan fremstilles ved omsetning av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^4 er formyl, med hydroksylaminhydroklorid for å gi det tilsvarende oksim, etterfulgt av reduksjon. Omsetningen med hydroksylaminhydroklorid utføres i nærvær av en egnet base (f.eks. natriumhydroksid, natriumacetat etc.) og i et egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. etanol, metanol, enhver egnet blanding av alkoholer etc.) eller en blanding av alkohol og vann (f.eks. etanol/vann (1:1) etc.) ved 20-100 °C, typisk ved 50-70 °C og helst ved ca. 60 °C, og fordrer 1-8 timer. Reduksjonen av oksimet kan utføres med et kjemisk reduksjonsmiddel (f.eks. litiumaluminiumhydrid etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, enhver blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved -50 til 50 °C, typisk ved -20 til 20 °C og helst ved ca. 0 °C. For ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt, se eksempel 47.

Forbindelser med formel I, hvori R^4 er $-CH_2NHR^{10}$, hvori R^{10} er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I, kan fremstilles ved reduktiv aminering av en forbindelse med formel I, hvori R^4 er formyl, med et amin med formel NH_2R^{10} (f.eks. glysin-tert.-butylesterhydroklorid,

glysinamidhydroklorid, fenetylamin, metyl-4-(2-aminoetyl)-benzoat etc.). Den reduktive aminering utføres i nærvær av et kjemisk reduksjonsmiddel (f.eks. natriumcyanborhydrid, natriumborhydrid etc.) eller ved katalytisk hydrogenering (f.eks. H_2, palladium på karbon; H_2, "Raney"-nikkel etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, vann, etylacetat, alkohol, enhver passende blanding av løsningsmidler etc.), typisk en alkohol (f.eks. etanol, metanol, enhver egnet blanding av alkoholer etc.) ved 20-100 °C, fortrinnsvis ved ca. 50 °C, og fordrer 1-8 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 48).

Forbindelser med formel I, hvori R^4 er 1-hydroksy-(C_{1-4})alkyl, kan fremstilles ved omsetning av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^4 er formyl, med et egnet alkyleringsmiddel (f.eks. metylmagnesiumklorid, etylmagnesium-klorid, n-propylmagnesiumklorid etc.). Alkyleringen utføres uten ytterligere tilsetninger ved -20 til 60 °C, typisk ved 0-25 °C og helst ved 0 °C (for ytterligere detaljer se eksempel 40).

Forbindelser med formel I, hvori R^3, R^5 eller R^8 er $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$, eller forbindelser med formel I, hvori R^4, R^5 eller R^7 er $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, hvori R^{11} er hydrogen, acetyl eller tert.-butoksykarbonyl og R^{12} er acetyl eller tert.-butoksykarbonyl, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^7 eller R^8 er amino eller aminometyl, med et egnet substituert amidin (f.eks. N^1-(tert.-butoksykarbonyl)metyltioamidin, N^1,N^2-di(tert.-butoksy-karbonyl)metyltioamidin, N^1,N^2-di(acetyl)metyltioamidin etc.). Omsetningen utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, metanol, etanol, DMF, vann, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis THF) ved 0 °C til tilbake-løpstemperatur, typisk ved 20 °C til tilbakeløpstemperatur og helst ved ca. 50 °C, under en inert atmosfære, og fordrer 1-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 49).

Forbindelser med formel I, hvori R^3, R^5 eller R^8 er $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$, eller forbindelser med formel I, hvori R^4, R^5 eller R^7 er $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, hvor R^{11} og R^{12} er hydrogen, kan fremstilles ved behandling av den tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^{11} og/eller R^{12} er acetyl eller tert.-butoksy-karbonyl, med en egnet syre (f.eks. trifluoreddiksyre (TFA),

saltsyre, hydrogenbromid, svovelsyre etc., fortrinnsvis TFA) og eventuelt med et egnet løsningsmiddel (f.eks. etanol). Syrebehandlingen utføres ved 0-120 °C, typisk ved 0-80 °C og helst ved ca. 25 °C, og fordrer 0,5-12 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 50).

Forbindelser med formel I, hvori R^3 og R^5 er hydrogen og R^4 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl, kan fremstilles ved alkylering av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4 og R^5 alle er hydrogen, med et passende N,N-disubstituert metylenammoniumsalt. Alkyleringen utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, acetonitril, enhver passende blanding av løsningsmidler etc., fortrinnsvis DMF) ved 50-130 °C, typisk ved 80-110 °C og helst ved ca. 95 °C, og fordrer 1-24 timer.

Forbindelser med formel I, hvori R^4 er hydrogen, R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl, og R^3 ikke er hydrogen, kan fremstilles ved alkylering av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^5 er hydrogen, med en ca. 1 molar ekvivalent av et passende N,N-disubstituert metylenammoniumsalt. Alkyleringen utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, DMPU, acetonitril, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis DMF) ved 0 °C til tilbakeløpstemperatur, typisk ved 25-100 °C og helst ved ca. 80 °C, og fordrer 1-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 35).

Forbindelser med formel I, hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl, kan fremstilles ved alkylering av et tiobeskyttet derivat av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^5 er hydrogen (f.eks. 3-(imidazol-2-yltio)propionatderivatet derav), med en ca. 1 molar ekvivalent av et passende N,N-disubstituert metylenammoniumsalt, etterfulgt av avbeskyttelse. Alkyleringen utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, DMPU, acetonitril, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis DMF) ved 50-130 °C, fortrinnsvis ved 80-100 °C, og fordrer 1-24 timer. Avbeskyttelsen kan utføres med en egnet base (f.eks. et natriumalkoksid, slik som natriumetoksid og lignende, natriumhydroksid, kaliumhydroksid etc., fortrinnsvis natriumetoksid) ved 0-50 °C, for-

trinnsvis ved ca. 25 °C.

Et egnet tiobeskyttet derivat kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^3 er hydrogen, med metylakrylat for å gi et 3-(imidazol-2-yltio)propionatderivat. Beskyttelsestrinnet utføres i nærvær av en syre (f.eks. vannfri saltsyre) i et egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. metanol, etanol, enhver passende blanding av egnede alkoholer etc.), og fortrinnsvis etanol, ved 0 °C til tilbakeløpstemperatur, typisk ved 50 °C til tilbakeløpstemperatur og helst ved ca. 80 °C.

Forbindelser med formel I, hvori R^3 er hydrogen og R^4 R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl, kan fremstilles ved alkylering av et beskyttet derivat av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^4 og R^5 er hydrogen, med 2-15 molare ekvivalenter av et egnet N,N-disubstituert metylenammoniumsalt, typisk 5-10 molare ekvivalenter, og helst ca. 7 molare ekvivalenter, etterfulgt av avbeskyttelse. Alkyleringen utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, DMPU, acetonitril, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis DMF) ved 50-130 °C, typisk ved 90-110 °C og helst ved ca. 100 °C, og fordrer 1-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 36).

Forbindelser med formel I, hvori R^4 og/eller R^5 er hydroksymetyl, kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel I hvori R^4 og/eller R^5 er etoksykarbonyl. Reduksjonen kan utføres med et kjemisk reduksjonsmiddel (f.eks. natriumborhydrid, kalsiumborhydrid, litiumborhydrid, litiumaluminiumhydrid etc., fortrinnsvis natriumborhydrid, i nærvær av kalsiumklorid) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, diglym, dioksan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis THF) ved -20 °C til tilbakeløpstemperatur, typisk ved 0-80 °C og helst ved ca. 50 °C, og fordrer 1-72 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 33).

Forbindelser med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er en gruppe utvalgt fra aroyl, heteroaroyl, aryl(C_{1-4})alkyl og heteroaryl(C_{1-4})alkyl (hvor aroyl, heteroaroyl, aryl og heteroaryl er ytterligere substituert med en 1H-tetrazol-5-ylsubstituent), kan fremstilles ved omsetning av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori aroyl-, heteroaroyl-,

aryl- og heteroarylsubstituenten er ytterligere substituert med en cyansubstituent, med et hydrazosyrederivat (f.eks. tributyltinnazid). Omsetningen utføres uten ytterligere tilsetninger eller i et egnet løsningsmiddel (f.eks. xylen, toluen, benzen, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis xylen) ved 80-150 °C, typisk ved 80-130 °C og helst ved tilbakeløpstemperatur, og fordrer 4-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 39).

Forbindelser med formel I, hvori R^5 eller både R^4 og R^5 er 1H-tetrazol-5-ylaminokarbamoyl, 2-(dimetylamino)etylkarbamoyl, 4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl, metylsulfonylanilinokarbonyl eller 2-(dimetylamino)etylmerkaptokarbonyl, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^5 eller både R^4 og R^5 er karboksy, eller et syrederivat derav, med et passende amin eller en tiol (dvs. 5-amino-1H-tetrazol, 2-(dimetylamino)etylamin, 4-metylpiperazin, 4-metylsulfonylaminoanilin eller 2-dimetylaminoetantiolhydroklorid). Forbindelser med formel I, hvori R^5 er 1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl, kan f.eks. fremstilles ved omdannelse av den tilsvarende karboksylsyre til et syrehalogenid og deretter omsetning av syrehalogenidet med 5-amino-1H-tetrazol. Reaksjonen med 5-amino-1H-tetrazol utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. pyridin, DMF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved 0-40 °C, typisk ved 20-30 °C og helst ved ca. 25 °C, og fordrer 1-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 41).

Forbindelser med formel I hvori R^5 er 2-(dimetylamino)etylkarbamoyl, 4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl eller 2-(dimetylamino)etylmerkaptokarbonyl, kan fremstilles ved omsetning av en tilsvarende karboksylsyre med et koblingsmiddel (f.eks. 1,1'-karbonyldiimidazol, disykloheksylkarbodiimid, benzotriazol-1-yloksytripyrrolidinfosfoniumheksafluorfosfat (PyBOP) etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, metylenklorid, DMF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.), etterfulgt av omsetning med det egnede amin eller tiol. Omsetningen med aminet eller tiolen utføres ved 0-80 °C, typisk ved 20-30 °C og helst ved ca. 25 °C, og fordrer 1-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 42).

Forbindelser med formel I, hvori R^3, R^6 eller R^8 er

2-(C_{1-4})alkyloksykarbonyletyl, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I, hvori henholdsvis R^3, R^6 eller R^8 er hydrogen, med (C_{1-4})alkylakrylat (f.eks. metylakrylat, etylakrylat etc.). Omsetningen utføres i nærvær av en base (f.eks. natriumetoksid, benzyltrimetylammoniumhydroksid, natriumhydrid etc.) og i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etanol, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, acetonitril etc.) ved 50-100 °C, fortrinnsvis ved ca. 80 °C, og fordrer 1-6 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 34).

Forbindelser med formel I, hvori en R^3-, R^4-, R^5-, R^6-, R^7- eller R^8-substituent er karboksy eller en gruppe som er ytterligere substituert med en karboksysubstituent, kan fremstilles ved hydrolyse av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori en R^3-, R^4-, R^5-, R^6-, R^7- eller R^8-substituent er (C_{1-4})alkyloksykarbonyl eller en gruppe som er ytterligere substituert med en (C_{1-4})alkyloksykarbonylsubstituent. Hydrolysen kan utføres med en vandig base (f.eks. kaliumhydroksid, natriumhydroksid, litiumhydroksid etc.) i et egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. etanol, metanol, isopropanol, enhver passende blanding av alkoholer etc.), og fortrinnsvis etanol, eller en vandig syre (f.eks. saltsyre, trifluoreddiksyre, svovelsyre, hydrogenbromid etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, etylacetat, dioksan, DMF, THF etc.) ved 20-120 °C, typisk ved 90-110 °C og helst ved ca. 100 °C, og fordrer 4-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 37).

Forbindelser med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er karbamoyl eller en gruppe som er ytterligere substituert med en karbamoylsubstituent, kan fremstilles ved aminering av en tilsvarende forbindelse med formel I hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er karboksy eller en gruppe som er ytterligere substituert med en karboksysubstituent. Aminer-ingen kan utføres ved omdannelse av karboksylsyren til det tilsvarende syreklorid og deretter omsetning av syrekloridet med vandig ammoniumhydroksid. Omdannelse av syren til syrekloridet utføres med et egnet kloreringsmiddel (f.eks. tionylklorid, oksalylklorid, fosforpentaklorid etc.) og i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, metylenklorid, dikloretan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis

DMF) ved 10-40 °C, typisk ved 15-30 °C og helst ved ca. 20 °C, og fordrer 2-18 timer. Omsetningen mellom syrekloridet og det vandige ammoniumhydroksid utføres ved 0-50 °C, typisk ved 20-30 °C og helst ved ca. 25 °C, og fordrer 0,5-24 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt, tilveiebringes i eksempel 38.

Forbindelser med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er (C_{1-4})alkyloksykarbonyl eller en gruppe som er ytterligere substituert med en (C_{1-4})alkyloksykarbonylgruppe, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er karboksy eller en gruppe som er ytterligere substituert med en karboksygruppe, med en (C_{1-4})alkohol. Omsetningen utføres ved 20-110 °C, fortrinnsvis ved ca. 85 °C, og fordrer 8-72 timer.

Forbindelser med formel I, hvori R^{10} er (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})-alkanoyl, aroyl eller heteroaroyl, kan fremstilles ved omsetning av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er amino eller aminometyl, med et egnet acyleringsmiddel (f.eks. acylhalogenider, slik som dimetylkarbamylklorid, benzoylklorid, nikotinoylklorid og lignende, anhydrider som eddiksyreanhydrid og lignende, aktiverte estere som metylklorformiat og lignende etc.) eller et beskyttet derivat derav. Omsetningen utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, THF, pyridin, vann, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis pyridin) ved -10 til 40 °C, typisk ved 15-35 °C og helst ved ca. 25 °C, og fordrer 0,5-8 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 44).

Alternativt kan forbindelser med formel I, hvori R^{10} er karbamoyl, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino-(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, aroyl eller heteroaroyl, kan fremstilles ved omsetning av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^7 eller R^8 er amino eller aminometyl, med en egnet syre (f.eks. pikolinsyre og lignende) eller et beskyttet derivat derav (f.eks. N-

(tert.-butoksykarbonyl)glysin og lignende). Omsetningen utføres i nærvær av en ikke-nukleofil base (f.eks. N,N-diisopropyletylamin (DIEA), N,N-disykloheksylmetylamin etc., fortrinnsvis DIEA) og et egnet koblingsmiddel (f.eks. PyBOP, 1,1'-karbonyldiimidazol, disykloheksylkarbodiimid etc., fortrinnsvis PyBOP), i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, DMPU, acetonitril, THF, metylenklorid, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis DMF) ved -20 til 80 °C, typisk ved 0-30 °C og helst ved ca. 25 °C (for ytterligere detaljer se eksempel 45).

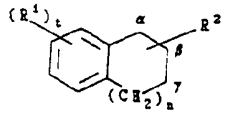
Forbindelser med formel I, hvori R^3, R^5 eller R^8 er $-NHR^{10}$, eller forbindelser med formel I, hvori R^4, R^5 eller R^7 er $-CH_2NHR^{10}$, hvori R^{10} er (C_{1-4})alkylkarbamoyl, kan alternativt fremstilles ved omsetning av en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^7 eller R^8 er amino eller aminometyl, med (C_{1-4})alkylisocyanat. Omsetningen utføres eventuelt i nærvær av en base (f.eks. trietylamin, pyridin etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, benzen, metylenklorid, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis THF) ved 0 °C til tilbakeløpstemperatur, typisk ved 25-80 °C og helst ved ca. 50 °C (for ytterligere detaljer se eksempel 46).

Forbindelser med formel I, hvori R^1 er hydroksy og/eller R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er en gruppe utvalgt fra aroyl, heteroaroyl, aryl(C_{1-4})alkyl og heteroaryl(C_{1-4})alkyl (hvor aroyl, heteroaroyl, aryl og heteroaryl er ytterligere substituert med 1-2 hydroksysubstituenter), kan fremstilles ved demetylering av en forbindelse med formel I, hvori R^1 er metoksy og/eller hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er en gruppe utvalgt fra aroyl, heteroaroyl, aryl(C_{1-4})alkyl og heteroaryl-(C_{1-4})alkyl (hvor aroyl, heteroaroyl, aryl og heteroaryl er ytterligere substituert med 1-2 metoksysubstituenter). Demetyleringen kan utføres med bortribromid i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, 1,2-dikloretan, nitrometan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc., fortrinnsvis metylenklorid) ved -10 til 20 °C, typisk ved -5 til 5 °C og helst ved ca. 0 °C, og fordrer 0,5-4 timer. For ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnet beskrevet i dette avsnitt, se eksempel 43.

Forbindelser med formel I kan fremstilles som individuelle stereoisomerer ved omsetning av en racemisk blanding derav med et optisk aktivt oppløsningsmiddel for å danne et par diastereomere forbindelser, atskillelse av diastereomerene og isolering av den optisk rene enantiomer. Selv om oppløsning av enantiomerer kan utføres ved anvendelse av kovalente diastereomerderivater av forbindelser med formel I, er dissosierbare komplekser foretrukket (f.eks. krystallinske diastereoisomere salter). Ved at forbindelser med formel I inneholder en basisk amingruppe kan slike krystallinske diastereoisomere salter fremstilles ved anvendelse av en egnet optisk aktiv syre som oppløsningsmiddel (f.eks. vinsyre, mandelsyre, eplesyre, 2-arylpropionsyrene generelt, kamfersulfonsyre etc.).

Diastereomerer har bestemte fysiske egenskaper (f.eks. smeltepunkter, kokepunkter, oppløselighet, reaktivitet etc.) og kan lett separeres ved å dra fordel av disse ulikheter. Diastereomerene kan separeres ved kromatografi, eller fortrinnsvis ved separasjons-/oppløsningsteknikker basert på forskjeller i oppløselighet. Den optisk rene enantiomer isoleres deretter sammen med oppløsningsmidlet ved hjelp av enhver praktisk metode som ikke vil føre til racemisering. En mer detaljert beskrivelse av teknikker anvendelige for oppløsning av stereoisomerer av forbindelser fra deres racemiske blandinger kan finnes i Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

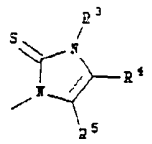
Som oppsummering er et aspekt av foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:



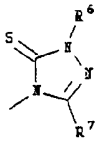
I

hvori:
n er 0, 1 eller 2;
t er 0, 1, 2 eller 3;

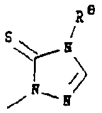
R^1 er uavhengig halogen, hydroksy eller (C_{1-4})- alkyloksy; og R^2 er festet i α-, β- eller γ-posisjonen og er en gruppe utvalgt fra formlene (a), (b) og (c):



(a)



(b)



(c)

hvori:

R^4 er hydrogen, R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ {hvori q er 0, 1, 2, 3 eller 4, og R^9 er karboksy, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, karbamoyl eller en gruppe utvalgt fra aryl og heteroaryl (hvilken gruppe eventuelt er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig utvalgt fra hydroksy, (C_{1-4})alkyloksy, cyan, 1H-tetrazo-5-yl, karboksy og (C_{1-4})alkyloksykarbonyl)}, og R^5 er hydrogen eller $-NHR^{10}$ {hvori R^{10} er hydrogen, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})-alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, en gruppe utvalgt fra aroyl og heteroaroyl (hvori aroyl og heteroaroyl eventuelt er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig utvalgt fra hydroksy, (C_{1-4})alkyloksy, cyan, 1H-tetrazol-5-yl, karboksy og (C_{1-4})alkyloksykarbonyl) eller $-C(NR^{11})NHR^{12}$ (hvori R^{11} og R^{12} uavhengig er hydrogen, acetyl eller tert.-butoksykarbonyl)};
eller R^4 og R^5 er begge hydrogen og R^3 er $-NHR^{10}$ (hvori R^{10} er som definert ovenfor);
eller R^5 er hydrogen, R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), og R^4 er (C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})-alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, formyl, 1-hydroksy(C_{1-4})alkyl eller $-CH_2NHR^{13}$ {hvori R^{13} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di-(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino-(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, karboksy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl(C_{1-4})alkyl, karbamoyl-

(C_{1-4})alkyl, en gruppe utvalgt fra aroyl, heteroaroyl, aryl-(C_{1-4})alkyl og heteroaryl(C_{1-4})alkyl (hvori aroyl, heteroaroyl, aryl og heteroaryl eventuelt er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig utvalgt fra hydroksy, (C_{1-4})alkyloksy, cyan, 1H-tetrazol-5-yl, karboksy og (C_{1-4})alkyloksykarbonyl) eller $-C(NR^{11})NHR^{12}$ (hvori R^{11} og R^{12} er som definert ovenfor)};

eller R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), R^4 er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er amino, hydroksy, (C_{1-4})alkyloksy, 2-(dimetylamino)etylamino, 4-metylpiperazin-1-yl, 2-(dimetylamino)etylmerkapto, 4-(metylsulfonylamino)anilino eller 1H-tetrazol-5-ylamino), og R^5 er cyan, hydroksymetyl, 1H-tetrazol-5-yl, 4,5-dihydroimidazol-2-yl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl, $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er som definert ovenfor), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ (hvori R^{15} og R^{16} uavhengig er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller trifluor(C_{1-4})alkyl) eller $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} er som definert ovenfor, og R^{17} er hydrogen eller (C_{1-4})-alkyl);

eller R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), og R^4 og R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl eller hydroksymetyl;

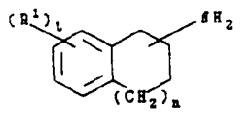
R^6 er hydrogen, 2-karboksyetyl, 2-karbamoyletyl eller 2-(C_{1-4})alkyloksykarbonyletyl;

R^7 er hydrogen, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} og R^{17} er som definert ovenfor); og

R^8 er hydrogen, 2-karboksyetyl, 2-karbamoyletyl, 2-(C_{1-4})alkyloksykarbonyletyl eller $-NHR^{10}$ (hvori R^{10} er som definert ovenfor);

og farmasøytisk akseptable salter, individuelle isomerer og blandinger av isomerer derav; hvilken fremgangsmåte omfatter:

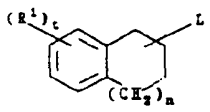
(a) omsetning av en forbindelse med formel 3:



hvori n, t og R^1 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med et dialkyloksyacetaldehyd i nærvær av et kjemisk reduksjonsmiddel, eller katalytisk hydrogenering, etterfulgt av behandling med tiocyansyre for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (a), hvori R^3, R^4 og R^5 er hydrogen; eller

(b) behandling av en forbindelse med formel 3 eller et syreaddisjonssalt derav, hvori n, t og R^1 er som definert med hensyn til formel I, med tiocyansyre og dihydroksyaceton, etterfulgt av eventuell behandling av reaksjonsblandingen for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er hydroksymetyl; eller

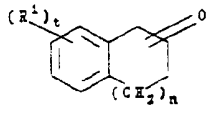
(c) omsetning av en forbindelse med formel 5:



5

hvori n, t og R^1 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med 1,2,4-triazol-4-ylamino og deretter behandling med svovel for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (c), hvori R^8 er amino; eller

(d) omsetning av en forbindelse med formel 7:

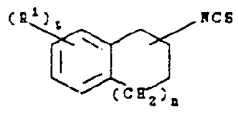


7

hvori n, t og R^1 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med et 2,2-dialkyloksyetylamin i nærvær av et kjemisk reduksjonsmiddel, eller katalytisk hydrogenering, og deretter behandling med tiocyansyre, for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (a), hvori R^3, R^4 og R^5 er hydrogen; eller

(e) omsetning av en forbindelse med formel 9:

50



9

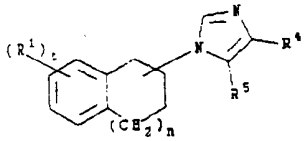
hvori n, t og R^1 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med et 2,2-dialkyloksyetylamin, og deretter behandling med syre for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (a), hvori R^3, R^4 og R^5 er hydrogen; eller

(f) omsetning av en forbindelse med formel 9 med aminoacetonitrilhydroklorid, og deretter behandling med en base for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (a), hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er amino; eller

(g) omsetning av en forbindelse med formel 9 med D-(+)-glukosamin, og deretter oksidasjon for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (a), hvori R^3 og R^5 er hydrogen og R^4 er formyl; eller

(h) omsetning av en forbindelse med formel 9 med et hydrazid med formel $H_2NHNC(O)R^{34}$ (hvori R^{34} er hydrogen, aminometyl, (C_{1-4})alkylaminometyl, di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl eller 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl) eller et beskyttet derivat derav, etterfulgt av behandling med en base og, når nødvendig, avbeskyttelse for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (b), hvori R^6 er hydrogen og R^7 er hydrogen, aminometyl, (C_{1-4})alkylaminometyl, di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl eller 4-(C_{1-4})-alkylpiperazin-1-ylmetyl; eller

(i) omsetning av en forbindelse med formel 11:



11

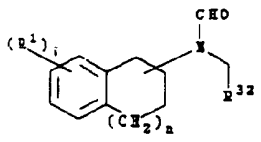
hvori n, t, R^1, R^4 og R^5 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med en sterk base og deretter behandling med svovel for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3 er hydrogen; eller

(j) omsetning av en forbindelse med formel 11, hvori n, t, R^1, R^4 og R^5 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med en forbindelse med formel $L-(CH_2)_qR^9$, hvori L er en forlatende gruppe og q og R^9 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, og deretter behandling med svovel for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (a), hvori R^3 er $-(CH_2)_qR^9$; eller

(k) omsetning av en forbindelse med formel 11, hvori R^4 og R^5 er hydrogen og n, t og R^1 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med et aminoaryl- eller alkylsulfonat for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (a), hvori R^3 er amino; eller

(l) alkylering av en forbindelse med formel 11, hvori R^4 og R^5 er hydrogen og n, t og R^1 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med et egnet N,N-disubstituert metylenammoniumsalt, og deretter behandling med svovel for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (a), hvori R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl; eller

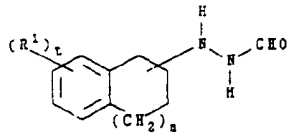
(m) omsetning av en forbindelse med formel 16:



16

hvori R^{32} er cyan eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl og n, t og R^1 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med en forbindelse med formel $R^{33}C(O)L$, og deretter behandling med tiocyansyre for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (a), hvori R^3 er hydrogen, R^5 er cyan eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl og R^4 er hydrogen, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl eller (C_{1-4})alkyl; eller

(n) omsetning av en forbindelse med formel 24:



24

hvori n, t og R^1 er som definert ovenfor med hensyn til formel I, med et isotiocyanat, og deretter behandling med en base for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^2 er en gruppe med formel (c), hvori R^8 er hydrogen; eller

(o) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er hydroksymetyl, med en forbindelse med formel $H_2N(O)R^{31}$ eller et ammoniumsalt med formel $NH_4^{+-}OC(O)R^{31}$ (hvori R^{31} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller trifluor(C_{1-4})alkyl) for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^5 er formylaminometyl, (C_{1-4})-alkylkarbonylaminometyl eller trifluor(C_{1-4})alkylkarbonylaminometyl, hvilken forbindelse eventuelt kan ytterligere hydrolyseres for å gi et syreaddisjonssalt av en forbindelse med formel (I) hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er aminometyl; eller

(p) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er hydroksymetyl, med urea for å gi en forbindelse med formel I hvori R^5 er ureidometyl; eller

(q) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er cyan, med et hydrazosyrederivat for å gi en forbindelse med formel I hvori R^5 er 1H-tetrazol-5-yl; eller

(r) reduksjon av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er cyan, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^5 er aminometyl; eller

(s) hydrolysering av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er cyan, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^5 er karbamoyl; eller

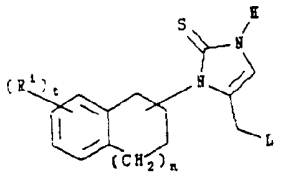
(t) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er cyan, med etylendiamin for å gi en forbindelse med formel I hvori R^5 er 4,5-dihydroimidazol-2-yl; eller

(u) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori

R^5 er cyan, med en forbindelse med formel $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$ for å gi en forbindelse med formel I, hvori R^5 er $-C(NH)NR^{15}R^{16}$, hvori R^{15} og R^{16} er som definert ovenfor med hensyn til formel I; eller

(v) reduksjon av en forbindelse med formel I, hvori R^5 eller både R^4 og R^5 er etoksykarbonyl, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^5 eller både R^4 og R^5 er hydroksymetyl; eller

(w) omdannelse av en forbindelse med formel I, hvori R^5 er hydroksymetyl, til en forbindelse med formel 28:



28

hvori L er en forlatende gruppe og n, t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I, og omsetning av forbindelsen med formel 28 med et amin med formel $HNR^{36}R^{37}$, hvori R^{36} og R^{37} uavhengig er (C_{1-4})alkyl, eller er sammen $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ eller $-(CH_2)_2NR^{38}-(CH_2)_2-$, hvori R^{38} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyl, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^5 er aminometyl, (C_{1-4})alkylaminometyl, di(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl eller 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl); eller

(x) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^4 er formyl, med et hydroksylaminhydroklorid og deretter reduksjon for å gi en forbindelse med formel I hvori R^4 er aminometyl; eller

(y) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^4 er formyl, med et amin med formel NH_2R^{10} i nærvær av et kjemisk reduksjonsmiddel, eller katalytisk hydrogenering, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^4 er $-CH_2NHR^{10}$, hvori R^{10} er som definert ovenfor med hensyn til formel I; eller

(z) alkylering av en forbindelse med formel I, hvori

R^4 er formyl, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^4 er 1-hydroksy(C_{1-4})alkyl; eller

(aa) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^5 eller R^6 er amino, eller R^4, R^5 eller R^8 er aminometyl, med et egnet substituert amidin for å gi en tilsvarende forbindelse med formel I hvori R^3, R^5 eller R^6 er $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$, eller R^4, R^5 eller R^8 er $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, hvori R^{11} er hydrogen, acetyl eller tert.-butoksykarbonyl, og R^{12} er acetyl eller tert.-butoksykarbonyl; eller

(bb) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^5 eller R^6 er $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$, eller R^4, R^5 eller R^8 er $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, hvori R^{11} er hydrogen, acetyl eller tert.-butoksykarbonyl, og R^{12} er acetyl eller tert.-butoksykarbonyl, med en syre for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3, R^5 eller R^6 er $-NHC(NH)NH_2$, eller R^4, R^5 eller R^8 er $-CH_2NHC(NH)-NH_2$; eller

(cc) acylering av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^5 eller R^6 er amino, eller R^4, R^5 eller R^8 er aminometyl, med et egnet acyleringsmiddel eller et beskyttet derivat derav, og deretter avbeskyttelse, når nødvendig, for å gi en tilsvarende forbindelse med formel I hvori R^3, R^5 eller R^6 er $-NHR^{10}$, eller R^4, R^5 eller R^8 er $-CH_2NHR^{10}$, hvori R^{10} er (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})-alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, eller en gruppe utvalgt fra aroyl og heteroaroyl (hvori aroyl og heteroaroyl eventuelt er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig utvalgt fra (C_{1-4})alkyloksy, cyan, karboksy og (C_{1-4})alkyloksykarbonyl); eller

(dd) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^5 eller R^6 er amino, eller R^4, R^5 eller R^8 er aminometyl, med (C_{1-4})alkylisocyanat, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3, R^5 eller R^6 er $-NHR^{10}$, eller R^4, R^5 eller R^8 er $-CH_2-NHR^{10}$, hvori R^{10} er (C_{1-4})alkylkarbamoyl; eller

(ee) alkylering av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4 og R^5 er hydrogen, med et egnet N,N-disubstituert metylenammoniumsalt, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3 og R^5 er hydrogen og R^4 er di(C_{1-4})alkylaminometyl,

piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl; eller

(ff) alkylering av en forbindelse med formel I, hvori R^4 er hydrogen og R^3 ikke er hydrogen, med et egnet N,N-disubstituert metylenammoniumsalt, for å gi en tilsvarende forbindelse med formel I hvori R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl; eller

(gg) beskyttelse av en forbindelse med formel I, hvori R^3 er hydrogen, med en tiolbeskyttende gruppe, alkylering med et egnet N,N-disubstituert metylenammoniumsalt og deretter avbeskyttelse for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl, eller hvori R^3 er hydrogen og både R^4 og R^5 er di(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl eller morfolin-4-ylmetyl; eller

(hh) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^5 eller både R^4 og R^5 er karboksy, eller et syrederivat derav, med et egnet amin eller en tiol, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^5 eller både R^4 og R^5 er 1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl, 2-(dimetylamino)etylkarbamoyl, 4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl eller 2-(dimetylamino)etylmerkapto; eller

(ii) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^6 eller R^8 er hydrogen, med (C_{1-4})alkylakrylat, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3, R^6 eller R^8 er 2-(C_{1-4})-alkyloksykarbonyletyl; eller

(jj) hydrolysering av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er (C_{1-4})alkyloksykarbonyl eller en gruppe som er ytterligere substituert med en (C_{1-4})-alkyloksykarbonylsubstituent, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er karboksy eller en gruppe som er ytterligere substituert med en karboksysubstituent; eller

(kk) aminering av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er karboksy eller en gruppe som er ytterligere substituert med en karboksysubstituent, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er karbamoyl eller en gruppe som er ytterligere substituert med en karbamoylsubstituent; eller

(ll) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er karboksy eller en gruppe som er

ytterligere substituert med en karboksygruppe, med en (C_{1-4})-alkohol, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er (C_{1-4})alkyloksykarbonyl eller en gruppe som er ytterligere substituert med en (C_{1-4})alkyloksykarbonyl-gruppe; eller

(mm) demetylering av en forbindelse med formel I, hvori R^1 er metoksy og/eller hvori R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er en gruppe utvalgt fra aroyl, heteroaroyl, aryl(C_{1-4})alkyl og heteroaryl(C_{1-4})alkyl (hvor aroyl, heteroaroyl, aryl og heteroaryl er ytterligere substituert med 1-2 metoksysubstituenter), for å gi en forbindelse med formel I hvori R^1 er hydroksy og/eller R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 eller R^8 er en gruppe utvalgt fra aroyl, heteroaroyl, aryl(C_{1-4})alkyl og heteroaryl(C_{1-4})alkyl (hvor aroyl, heteroaroyl, aryl og heteroaryl er ytterligere substituert med 1-2 hydroksysubstituenter); eller

(nn) omsetning av en forbindelse med formel I, hvori R^3, R^5, R^6 eller R^8 er $-NHR^{10}$, eller hvori R^4, R^5 eller R^7 er $-CH_2NHR^{10}$, hvori R^{10} er en gruppe utvalgt fra aroyl, heteroaroyl, aryl(C_{1-4})alkyl og heteroaryl(C_{1-4})alkyl (hvor aroyl, heteroaroyl, aryl og heteroaryl er ytterligere substituert med en cyansubstituent), med et hydrazosyrederivat, for å gi en forbindelse med formel I hvori R^{10} er en gruppe utvalgt fra aroyl, heteroaroyl, aryl(C_{1-4})alkyl og heteroaryl(C_{1-4})alkyl (hvor aroyl, heteroaroyl, aryl og heteroaryl er ytterligere substituert med en 1H-tetrazol-5-ylsubstituent; eller

(oo) omsetning av den tilsvarende ikke-saltform av en forbindelse med formel I med en farmasøytisk akseptabel, uorganisk eller organisk syre eller base, for å gi et farmasøytisk akseptabelt salt; eller

(pp) omsetning av den tilsvarende syreaddisjonssaltform eller baseaddisjonssaltform av en forbindelse med formel I med en egnet base eller syre for å gi henholdsvis den frie syre eller frie base; eller

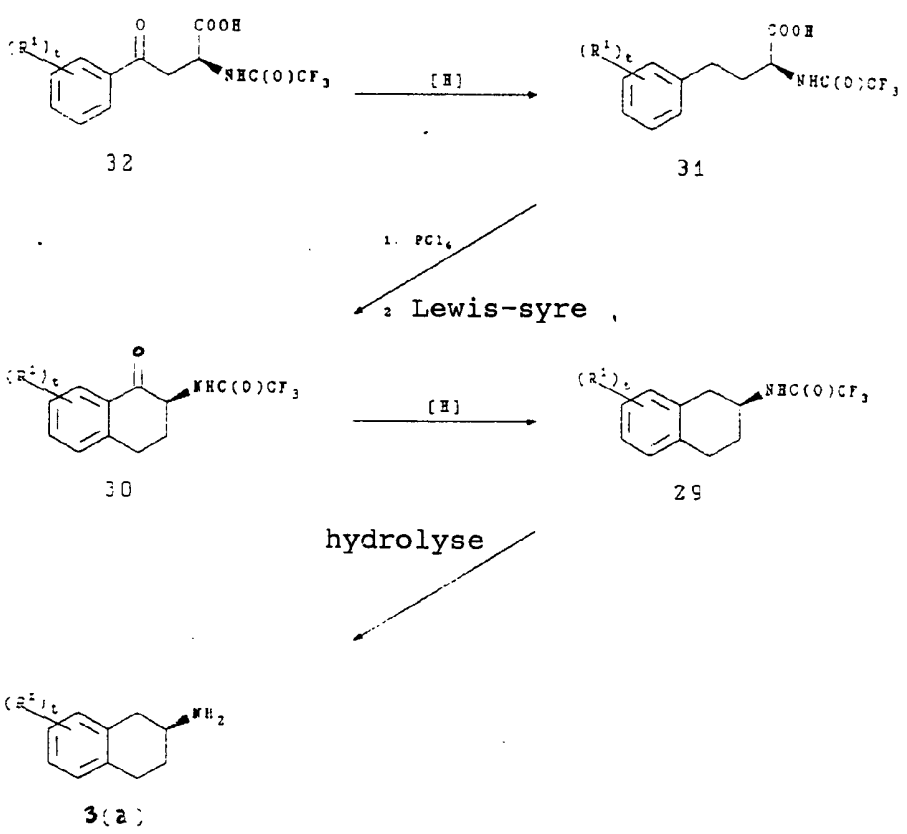
(qq) atskillelse av en blanding av stereoisomerer av en forbindelse med formel I for å gi en enkelt stereoisomer.

Forbindelser med formel 3

En foretrukket fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 3, hvori n er 1 og aminet er festet i

β-posisjonen som den individuelle (S)-enantiomer, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema X:

Skjema X



hvori t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel 3, hvori n er 1 og aminet er festet i β-posisjonen, kan fremstilles som den individuelle (S)-enantiomer (formel 3(a)) ved hydrolysering av en forbindelse med formel 29. Hydrolysen kan utføres med en vandig base (f.eks. litiumhydroksidmonohydrat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, kaliumkarbonat etc., fortrinnsvis litiumhydroksidmonohydrat) i et egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. metanol, etanol, isopropanol) og fortrinnsvis metanol, ved 25-100 °C, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperatur, og fordrer 0,5-5 timer.

Forbindelser med formel 29 fremstilles ved hydrogenolyse av en forbindelse med formel 30. Hydrogenolysen kan ut-

føres ved hjelp av en totrinnsprosess omfattende (i) hydrogenering av en forbindelse med formel 30 inntil omdannelsen til den tilsvarende 1-naftol er fullstendig, og (ii) tilsetning av svovelsyre og fortsettelse av hydrogeneringen for å gi forbindelsen med formel 29. Hydrogenering av forbindelsen med formel 30 til 1-naftolen utføres i nærvær av en egnet katalysator (f.eks. Pearlmans katalysator, palladium på karbon etc., fortrinnsvis Pearlmans katalysator) i eddiksyre eller trifluoreddiksyre (TFA), fortrinnsvis eddiksyre, ved 0,07-9,1 kg/cm^2 og ved 10-30 °C, og fordrer 0,5-4 timer. Hydrogenering av 1-naftolen utføres ved tilsetning av 1-10 ekvivalenter, fortrinnsvis 4-6 ekvivalenter, svovelsyre eller perklorsyre, og fortsettelse av hydrogeneringen under de samme betingelser i 3-120 timer. Alternativt utføres hydrogenolysen ved en ettrinnsprosess som omfatter hydrogenering av forbindelse 30 i nærvær av en egnet katalysator og enten svovelsyre eller perklorsyre i eddiksyre. Ettrinnshydrogenolysen utføres ved 0,07-9,1 kg/cm^2 og 10-30 °C, og fordrer 3-120 timer.

Forbindelser med formel 30 fremstilles fra forbindelser med formel 31 ved hjelp av en intramolekylær Friedel-Crafts-reaksjon. Reaksjonen utføres ved omdannelse av en forbindelse med formel 31 til det tilsvarende syreklorid og deretter behandling av syrekloridet med en egnet Lewis-syre (f.eks. aluminiumklorid, hydrogenfluorid etc., fortrinnsvis aluminiumklorid) for å gi forbindelsen med formel 30. Omdannelse til syrekloridet kan utføres med et egnet kloreringsmiddel (f.eks. fosforpentaklorid, tionylklorid, oksalylklorid etc., fortrinnsvis fosforpentaklorid) i metylenklorid, ved 0-10 °C, fortrinnsvis ved 5-10 °C, og fordrer 0,5-2 timer. Behandlingen med Lewis-syre og den resulterende ringlukning utføres ved 0-10 °C, fortrinnsvis ved 5-10 °C, og fordrer 1-3 timer. Fortrinnsvis isoleres råproduktet ved krystallisering fra en metanol-/vannblanding eller isopropanol-/vannblanding; og deretter, hvis nødvendig, rekrystallisering fra en toluen-/heptanblanding.

Forbindelser med formel 31 fremstilles ved hydrogenolyse av en forbindelse med formel 32. Hydrogenolysen utføres ved hydrogenering i nærvær av en egnet katalysator (f.eks. 20 % palladiumhydroksid på karbon (Pearlmans katalysator),

palladium på karbon etc., fortrinnsvis Pearlmans katalysator) og 1-5 ekvivalenter, fortrinnsvis 1,5-2 ekvivalenter, svovelsyre, i iseddik ved 0,07-4,2 kg/cm^2 og 5-30 °C, og fordrer 2-48 timer.

Forbindelser med formel 32 fremstilles via en Friedel-Crafts-alkylering av eventuelt substituert benzen med N-(trifluoracetyl)-L-asparaginsyreanhydrid. Alkyleringen utføres i nærvær av en Lewis-syre (f.eks. aluminiumklorid, tinnklorid, hydrogenfluorid etc., fortrinnsvis aluminiumklorid) og i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid etc., fortrinnsvis metylenklorid) ved 25-40 °C, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperatur, og fordrer 2-5 timer.

N-(trifluoracetyl)-L-asparaginsyreanhydrid fremstilles ved omsetning av L-asparaginsyre med trifluoreddiksyreanhydrid (TFAA). Reaksjonen er ytterst eksoterm, og når mengder av reaktanter på mer enn 100 g benyttes, må den utføres under betingelser slik at frigjøringen av varme kontrolleres. En egnet metode for utførelse av reaksjonen er f.eks. oppvarming av 2-4 ekvivalenter, fortrinnsvis 2,3-2,5 ekvivalenter, TFAA til mellom 30 og 40 °C, fortrinnsvis til tilbakeløpstemperaturen, og deretter tilsetning av 1 ekvivalent L-asparaginsyre i et tempo slik at reaksjonen lett foregår, men at den dannede reaksjonsvarme lett kan kontrolleres ved hjelp av tilbakeløpskjøling. L-asparaginsyren tilsettes fortrinnsvis til TFAA som en løsning i TFA i løpet av 30-60 minutter.

Ved å gå frem som beskrevet i reaksjonsskjema XIII, men ved å erstatte L-asparaginsyre med D-asparaginsyre, kan (R)-enantiomeren av forbindelsen med formel 3(a) fremstilles. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet ovenfor for reaksjonsskjema XII tilveiebringes i eksempel 6.

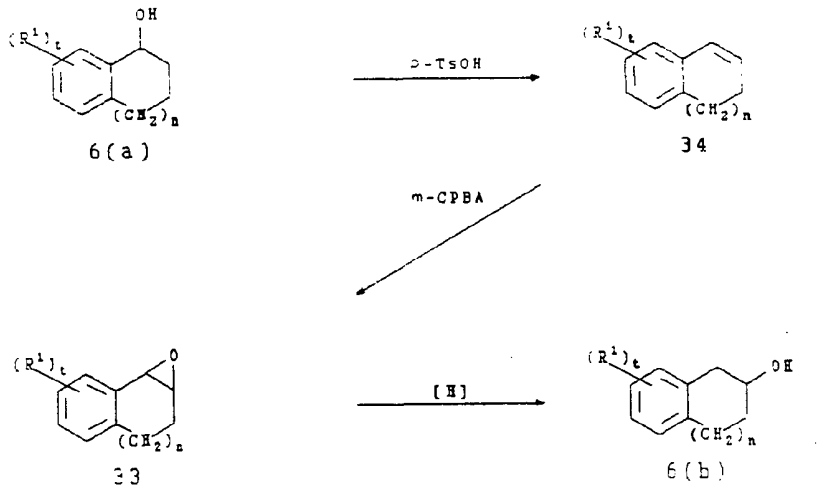
Forbindelser med formel 6

Forbindelser med formel 6 kan fremstilles ved reduksjon av en tilsvarende forbindelse med formel 7. Reduksjonen utføres med et kjemisk reduksjonsmiddel, slik som natriumborhydrid, i et egnet løsningsmiddel, typisk en alkohol (f.eks. etanol, metanol, isopropanol, enhver passende blanding av egnede alkoholer etc.) eller litiumaluminiumhydrid (LAH) i et

egnet løsningsmiddel (f.eks. dietyleter, THF, 1,2-dimetoksyetan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved 0-80 °C, og fordrer 1-2 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 1).

En alternativ metode for fremstilling av forbindelser med formel 6, hvori n er 0 eller 1 og hydroksygruppen er festet i β-posisjonen, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema XI:

Skjema XI



hvori n er 0 eller 1 og t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel 6, hvori n er 0 eller 1 og hydroksygruppen er festet i β-posisjonen (formel 6(b)), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 34 med 3-klorperoksybenzosyre (m-CPBA) for å gi et epoksid med formel 33, og deretter reduksjon av epoksidet for å gi den tilsvarende β-alkohol. Reaksjonen med m-CPBA utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. benzen, metylenklorid, kloroform, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved 0-20 °C, fortrinnsvis ca. 0 °C, og fordrer 0,5-5 timer. Reduksjon av epoksidet kan utføres ved katalytisk hydrogenering (f.eks. H_2, 10 % palladium på karbon etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etylacetat, etanol, isopropanol, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.).

Forbindelser med formel 34 kan fremstilles ved omsetning av en α-alkohol med formel 6(a) med p-toluensulfonsyre i et egnet løsningsmiddel (f.eks. benzen, toluen, dikloretan, metylenklorid etc.) ved 20-110 °C, typisk ved 60-100 °C og helst ved ca. 80 °C, i 1-5 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette og det foregående avsnitt, tilveiebringes i eksempel 2.

Forbindelser med formel I kan fremstilles som deres individuelle stereoisomerer fra de individuelle stereoisomerer av startmaterialet. Startmaterialet kan fremstilles som individuelle stereoisomerer ved hjelp av enhver av oppløsningsteknikkene beskrevet ovenfor, eller ved hjelp av enhver kjent metode for en fagperson. Forbindelser med formel 6 kan f.eks. fremstilles som individuelle stereoisomerer ved hjelp av kinetisk enzymatisk oppløsning med et egnet enzym (f.eks. svinepankreaslipase, candida cylindracea, pankreatin etc.).

Alternativt kan visse startmaterialer ved fremgangsmåten for fremstilling av forbindelser med formel I fremstilles som deres individuelle stereoisomerer ved kiral syntese. Forbindelser med formel 6 kan f.eks. fremstilles som individuelle stereoisomerer ved kiral reduksjon av den tilsvarende forbindelse med formel 7. Forbindelser med formel 6, hvori hydroksygruppen er festet i α-posisjonen, kan fremstilles som (R)-enantiomeren ved reduksjon av den tilsvarende forbindelse med formel 7 med borhydrid i nærvær av (S)-1-aza-2-bor-3-oksa-4,4-difenyl[3.3.0]bisyklooktan i THF. (S)-enantiomeren kan likeledes fremstilles ved reduksjon av forbindelsen med formel 7 i nærvær av (R)-1-aza-2-bor-3-oksa-4,4-difenyl[3.3.0]bisyklooktan.

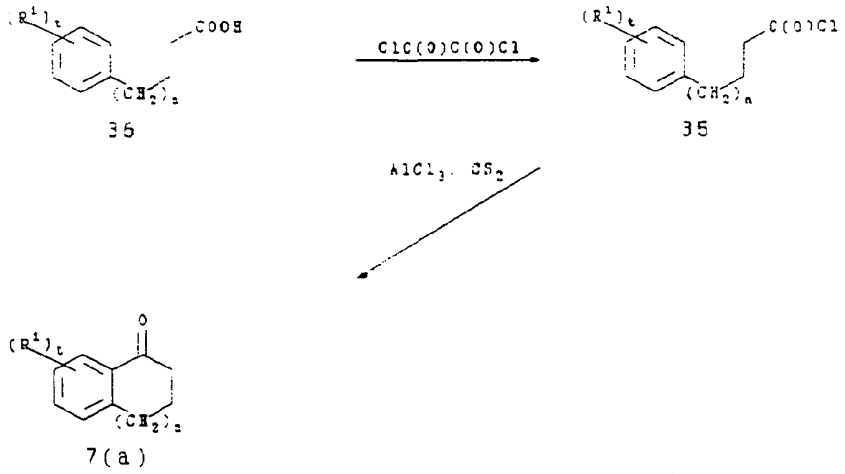
Forbindelser med formel 6, hvori hydroksygruppen er festet i β-posisjonen, kan fremstilles som (R)-enantiomeren ved reduksjon av den tilsvarende forbindelse med formel 7 med litiumaluminiumhydrid i nærvær av (1R,2S)-N-metylefedrin og 2-etylaminopyridin. Omsetningen utføres i dietyleter ved -78 til -65 °C, fortrinnsvis ved ca. -78 °C, og fordrer 2-3 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 3). (S)-enantiomeren kan likeledes fremstilles ved reduksjon av forbindelsen med formel 7 i nærvær av (1S,2R)-N-metylefedrin og 2-etylaminopyridin.

Forbindelser med formel 7

Forbindelser med formel 7 er kommersielt tilgjengelige eller de kan lett fremstilles av fagfolk på området. Egnede forbindelser med formel 7 kan f.eks. fremstilles ved oksidasjon av en tilgjengelig forbindelse med formel 6. Oksidasjonen av forbindelsen med formel 6 kan utføres med et egnet oksidasjonsmiddel (f.eks. Dess-Martin-reagens) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, metylenklorid etc.) ved 20-50 °C.

Forbindelser med formel 7, hvori n er 0 eller 1 og hvor oksygenatomet er festet i α-posisjonen, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema XII:

Skjema XII



36 35 7(a)

hvori n er 0 eller 1 og t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel 7, hvori n er 0 eller 1 og oksygenatomet er festet i α-posisjonen (formel 7(a)), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 35 med en Lewis-syre (f.eks. aluminiumklorid, aluminiumbromid, bortrifluorid, hydrogenfluorid etc.) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, karbondisulfid, nitrobenzen, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen utføres i nærvær av karbondisulfid ved 20-45 °C, typisk ved 30-45 °C og helst ved ca. 45 °C, og fordrer 1-8 timer.

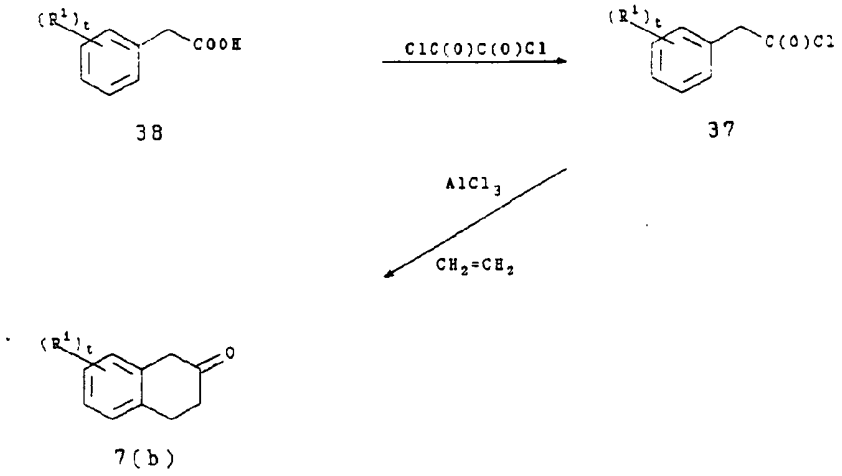
Forbindelser med formel 35 kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 36 med et kloreringsmiddel (f.eks. oksalylklorid, tionylklorid, fosforpentaklorid etc., fortrinnsvis oksalylklorid) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, dikloretan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved 20-40 °C, typisk ved 10-30 °C og helst ved ca. 20 °C, i 2-18 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene vist i dette og det foregående avsnitt, tilveiebringes i eksempel 1.

Forbindelser med formel 36, hvori n er 0, kan fremstilles ved omsetning av eventuelt substituert brom- eller jodbenzen med etylakrylat i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, dimetylacetamid, DMPU, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.), etterfulgt av reduksjon og hydrolysering. Reaksjonen med etylakrylatet utføres i nærvær av en egnet palladiumkatalysator (f.eks. bis-trifenylfosfinpalladium(II)-klorid) ved 70-110 °C, typisk ved 80-100 °C og helst ved ca. 90 °C, og fordrer 4-72 timer. Reduksjonen kan utføres ved katalytisk hydrogenering under standardbetingelser. Hydrolysen kan utføres med vandig base eller syre i et egnet løsningsmiddel (f.eks. vandig natriumhydroksid i etanol, vandig svovelsyre i dioksan etc.).

Forbindelser med formel 36, hvori n er 1, kan likeledes fremstilles ved omsetning av eventuelt substituert brom- eller jodbenzen med 3-butyn-1-ol i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF og trietylamin etc.), etterfulgt av reduksjon og oksidasjon. Omsetningen med 3-butyn-1-ol utføres i nærvær av en egnet palladiumkatalysator (f.eks. bis-trifenylfosfin-palladium(II)-klorid) ved 80-90 °C, fortrinnsvis ved ca. 85 °C, og fordrer 4-24 timer. Den etterfølgende reduksjon kan utføres ved katalytisk hydrogenering. Oksidasjonen kan utføres med et egnet oksidasjonsmiddel (f.eks. kaliumdikromat(VI), kaliumpermanganat etc.).

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel 7, hvori n er 1 og oksygenatomet er festet i β-posisjonen, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema XIII:

Skjema XIII



38 37 7(b)

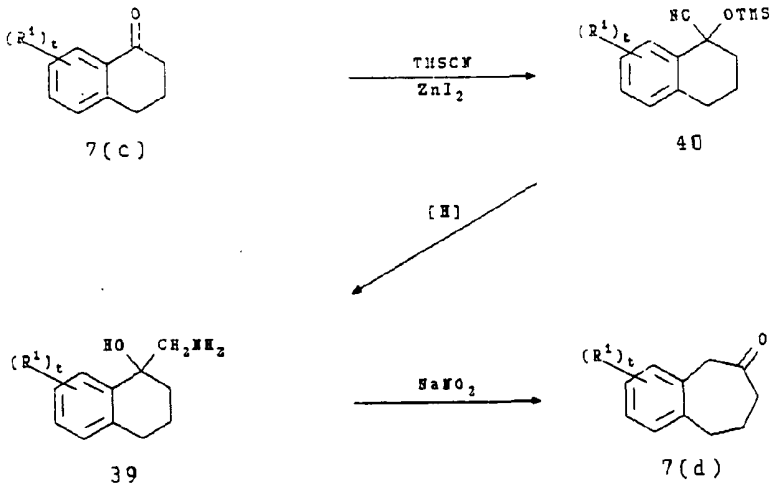
hvori t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel 7, hvori n er 1 og oksygenatomet er festet i β-posisjonen (formel 7(b)), kan fremstilles ved omdannelse av en forbindelse med formel 38 til det tilsvarende syreklorid (formel 37), og deretter omsetning av syrekloridet med etylen i nærvær av en Lewis-syre (f.eks. aluminiumklorid, bortrifluorid, aluminiumbromid etc.). Omdannelsen til syrekloridet utføres med et egnet kloreringsmiddel (f.eks. tionylklorid, oksalylklorid, fosforpentaklorid etc.) og i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, dikloretan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved 20-40 °C, typisk ved 20-30 °C og helst ved ca. 20 °C, og fordrer 2-18 timer. Omsetningen med etylen utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, karbondisulfid, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) og ved tilsetning av syrekloridet til Lewis-syren ved en hastighet slik at temperaturen i reaksjonsblandingen forblir lavere enn -40 °C, fortrinnsvis lavere enn -60 °C, etterfulgt av at blandingen bobles med etylengass i 0,1-0,5 time ved -78 til -40 °C, typisk ved -60 til -78 °C, og helst ved ca. -78 °C. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette avsnitt, tilveiebringes i eksempel 3.

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med

formel 7, hvori n er 2 og oksygenatomet er festet i β-posisjonen, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema XIV:

Skjema XIV



7(c) 40 39 7(d)

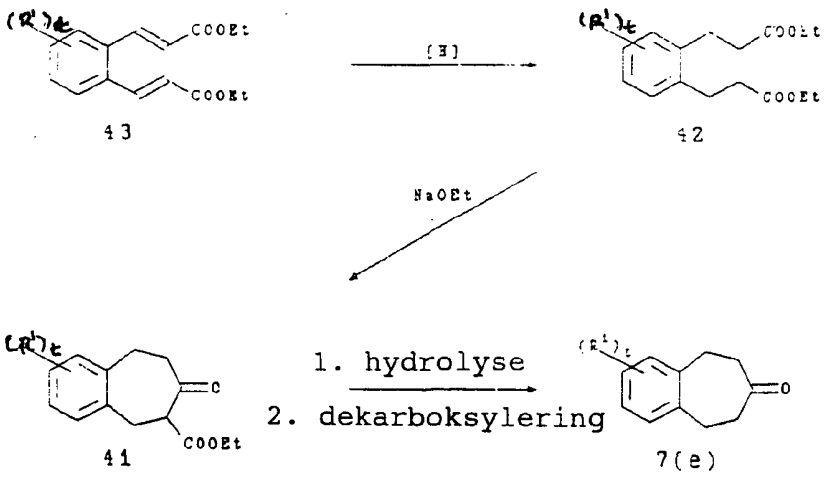
hvori t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel 7, hvori n er 2 og oksygenatomet er festet i β-posisjonen (formel 7(d)), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 39 med natriumnitritt i et egnet løsningsmiddel (f.eks. eddiksyre-vann, trifluoreddiksyre-vann, eddiksyre-etanol etc.). Omsetningen utføres ved -15 til 20 °C, typisk ved -10 til 0 °C og helst ved ca. 0 °C, og fordrer 1-18 timer.

Forbindelser med formel 39 fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel 7(c) med trimetylsilylcyanid (TMSCN) og sinkklorid uten tilsetninger, eller i et egnet løsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) for å gi en forbindelse med formel 40, etterfulgt av reduksjon. Omsetningen md TMSCN utføres ved 0-20 °C, typisk ved 10-20 °C og helst ved ca. 20 °C, og fordrer 1-18 timer. Reduksjonen kan utføres med et kjemisk reduksjonsmiddel i et egnet løsningsmiddel. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette og det foregående avsnitt, tilveiebringes i eksempel 4.

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel 7, hvori n er 2 og oksygenatomet er festet i γ-posisjonen, er beskrevet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema XV:

Skjema XV



hvori t og R^1 er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel I.

Forbindelser med formel 7, hvori n er 2 og oksygenatomet er festet i γ-posisjonen (formel 7(e)), kan fremstilles ved behandling av en forbindelse med formel 42 med natriumetoksid for å bevirke ringlukning og gi en forbindelse med formel 41, hydrolysering av forbindelsen med formel 41 for å gi den tilsvarende syre og deretter dekarboksylering av syren. Omsetningen med natriumetoksid og den resulterende ringlukning utføres i et egnet løsningsmiddel (f.eks. toluen, etanol, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved 80-110 °C, typisk ved 90-110 °C og helst ved ca. 100 °C, og fordrer 3-18 timer. Hydrolysen kan utføres ved oppvarming i en vandig base eller syre. Dekarboksyleringen kan utføres ved oppvarming til 80-125 °C, typisk 90-110 °C og helst ved ca. 100 °C, og fordrer 4-8 timer. Forbindelser med formel 42 kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse med formel 43. Reduksjonen kan utføres ved katalytisk hydrogenering (f.eks. H_2, 10 % palladium på karbon etc.).

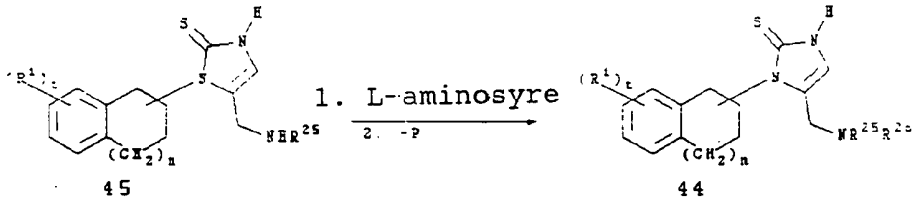
Forbindelser med formel 43 kan fremstilles ved omset-

ning av eventuelt substituert dibrom- eller dijodbenzen med etylakrylat. Omsetningen med etylakrylat utføres i nærvær av en egnet palladiumkatalysator (f.eks. bis-trifenylfosfin-palladium(II)-klorid etc.) og i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) ved 75-130 °C, typisk ved 85-105 °C og helst ved ca. 95 °C, og fordrer 72-168 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet i dette og det foregående avsnitt, tilveiebringes i eksempel 5.

Fremstilling av forbindelser med formel II

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel II, hvori R^{18} er en gruppe med formel (d) hvori R^{21} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$, er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema XVI:

Skjema XVI



45 44

hvori n, t, R^1, R^{25} og R^{26} er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel II.

Forbindelser med formel II, hvori R^{18} er en gruppe med formel (d) hvori R^{21} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (formel 44), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I(a), hvori R^5 er $-CH_2NHR^{25}$ (formel 45), med et beskyttet derivat av en L-aminosyre i et egnet løsningsmiddel (f.eks. DMF, metylenklorid, THF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.) og deretter fjerning av alle tilstedeværende beskyttelsesgrupper. Omsetningen med L-aminosyren utføres i nærvær av en ikke-nukleofil base (f.eks. DIEA, N,N-disykloheksylmetylamin etc.) og et peptidkoblingsmiddel (f.eks. PyBOP, benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat, N,N-disykloheksylkarbodiimid, bromtris(pyrrolidin-1-yl)-fosfoniumheksafluorfosfat etc.) ved 20-80 °C, fortrinnsvis ca.

20 °C, og fordrer 8-24 timer (for ytterligere detaljer se eksempel 51).

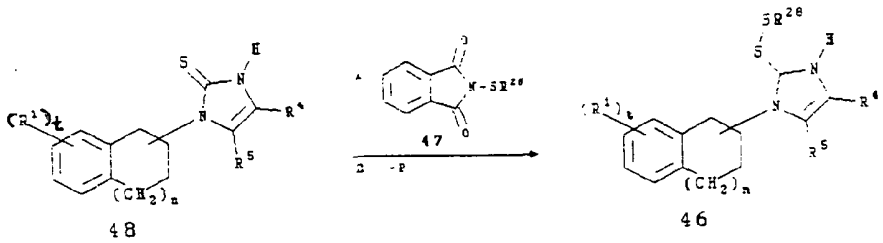
Beskyttede L-aminosyrer fremstilles ved omsetning av en egnet L-aminosyre med et egnet beskyttelsesmiddel (f.eks. di-tert.-butyldikarbonat, 9-fluorenylmetylsuccinimidylkarbonat etc.). Det beskyttede derivat av L-lysin fremstilles f.eks. ved omsetning av L-lysin med di-tert.-butyldikarbonat i et egnet løsningsmiddel (f.eks. THF, DMF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). Omsetningen utføres ved 0-20 °C, fortrinnsvis ved ca. 20 °C, og fordrer 8-48 timer. Fjerning av beskyttelsesgruppene kan utføres ved hjelp av syrehydrolyse (f.eks. 15 % hydrogenklorid) i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etylacetat, 1,2-dimetoksyetan, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.). 9-fluorenylmetoksykarbonylbeskyttelsesgrupper kan fjernes med piperidin i DMF. Karbobenzyloksybeskyttelsesgrupper kan fjernes ved hydrogenering med palladium på karbon.

Ved å gå frem på samme måte kan forbindelser med formel II, hvori R^{18} er en gruppe med formel (d) hvori R^{20} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$, fremstilles fra forbindelser med formel I(a) hvori R^4 er $-CH_2NHR^{25}$. Forbindelser med formel II, hvori R^{18} er en gruppe med formel (d) hvori R^{21} er $-NR^{25}R^{26}$, fremstilles fra forbindelser med formel I(a) hvori R^5 er $-NHR^{25}$. Forbindelser med formel II, hvori R^{18} er en gruppe med formel (e) hvori R^{23} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$, fremstilles fra forbindelser med formel I(b) hvori R^7 er $-CH_2NHR^{25}$. Forbindelser med formel II, hvori R^{18} er en gruppe med formel (d) hvori R^{19} er $-NR^{25}R^{26}$, kan fremstilles fra en forbindelse med formel I(a) hvori R^3 er $-NHR^{25}$. Forbindelser med formel II, hvori R^{18} er en gruppe med formel (f) hvori R^{15} er $-NR^{25}R^{26}$, kan fremstilles fra en forbindelse med formel I(c) hvori R^8 er $-NHR^{25}$.

Fremstilling av forbindelser med formel III

En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel III, hvori R^{27} er en gruppe med formel (g), er avbildet ved hjelp av det følgende reaksjonsskjema XVII:

Skjema XVI



hvori n, t, R^1 og R^{28} er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen med hensyn til formel III.

Forbindelser med formel III, hvori R^{27} er en gruppe med formel (g) (formel 46), kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I(a), hvori R^3 er hydrogen (formel 48), med en forbindelse med formel 47, eller et beskyttet derivat derav, i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etylacetat, etylendiklorid, THF, enhver passende blanding av egnede løsningsmidler etc.), etterfulgt av fjerning av alle tilstedeværende beskyttelsesgrupper. Omsetningen med forbindelsen med formel 47 utføres ved 20-110 °C, fortrinnsvis ved ca. 80 °C, i 1-4 timer.

Forbindelser med formel 47 kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel X-SR^{28}, hvori X er halogen, eller beskyttede derivater derav, med kaliumftalimid i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etylendiklorid, karbontetraklorid, 1,1,1,2-tetrakloretan etc.). Omsetningen utføres ved -30 til 20 °C, fortrinnsvis ved ca. -20 °C, og fordrer 1-3 timer. Forbindelser med formel X-SR^{28} kan lett fremstilles av fagfolk. En forbindelse med formel X-SR^{28}, hvori X er brom og R^{28} er 2-tert.-butoksykarbonyl-2-(tert.-butyloksykarbonylamino)etyl, kan f.eks. fremstilles ved omsetning av N-(tert.-butoksykarbonyl)cystin med brom i et egnet løsningsmiddel (f.eks. dikloretan etc.). Omsetningen utføres ved -40 til 20 °C, fortrinnsvis ved ca. 23 °C, og fordrer 1-3 timer. Ytterligere detaljer vedrørende reaksjonstrinnene beskrevet ved hjelp av reaksjonsskjema XVII, tilveiebringes i eksempel 52.

Ved å gå frem på samme måte kan forbindelser med formel III, hvori R^{27} er en gruppe med formel (h), fremstilles

fra forbindelser med formel I(b). Forbindelser med formel III, hvori R^{27} er en gruppe med formel (i), fremstilles fra forbindelser med formel I(c) hvori R^8 er hydrogen.

Eksempel 1

5,6-difluor-1-hydroksyindan

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 6, hvori n er 0, t er 2 og R^1 er fluor, i 5- og 6-posisjonen.

3-(3,4-difluorfenyl)propionsyre (80,0 g, 0,43 mmol) ble oppløst i 3 dråper DMF og 350 ml metylenklorid. Oksalylklorid (75 ml, 0,860 mol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt under nitrogen ved romtemperatur i ca. 3 timer. Overskudd av oksalylklorid ble fjernet ved fordamping, og resten ble fordampet to ganger sammen med 200 ml karbontetraklorid, hvilket gav en rest på 95,0 g i form av en olje.

Aluminiumklorid (200 g) ble suspendert i 800 ml karbondisulfid, og suspensjonen ble avkjølt til 0 °C. En løsning av resten i 300 ml karbondisulfid ble tilsatt til suspensjonen i løpet av 20 minutter, og blandingen ble omrørt ved tilbakeløpskoking i 4 timer. Blandingen ble helt over på 2 kg knust is, og det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat (3 x 300 ml). Karbondisulfidlaget og etylacetatekstraktet ble begge tørket over magnesiumsulfat, filtrert og deretter kombinert. Løsningsmidlene ble fjernet ved fordamping, og resten ble krystallisert fra isopropyleter, hvilket gav 54,3 g 5,6-difluorindan-1-on som et fast materiale. Moderluten ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 10 % etylacetat/heksan), hvilket gav ytterligere 5,2 g 5,6-difluorindan-1-on.

5,6-difluorindan-1-on (59,3 g, 0,353 mol) ble oppløst i 1 l etanol, og natriumborhydrid (6,68 g, 0,176 mol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 48 timer, og etanolen ble fjernet ved fordamping under redusert trykk. Resten ble delt mellom dietyleter og vann, og blandingen ble surgjort med 1 N saltsyre. Blandingen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert. Løsningsmidlene ble avdampet, og det ble erholdt 5,6-difluor-1-hydroksyindan (59,8 g) i form av en olje.

Ved å gå frem som i eksempel 1, men ved å erstatte 3-

(3,4-difluorfenyl)propionsyre med et annet startmateriale, ble de følgende forbindelser med formel 6 fremstilt:

erstatning med 3-(3,5-difluorfenyl)propionsyre gav 5,7-difluor-1-hydroksyindan, smp. 102-103 °C;

erstatning med 4-(2,4-difluorfenyl)smørsyre gav 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroksynaftalen som en olje;

erstatning med 4-(3,4-difluorfenyl)smørsyre gav 6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroksynaftalen som en olje;

erstatning med 4-(4-fluorfenyl)smørsyre gav 7-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroksynaftalen som en olje;

erstatning med 4-(3-fluorfenyl)smørsyre gav 6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroksynaftalen som en olje; og

erstatning med 4-(3,5-difluorfenyl)smørsyre gav 6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroksynaftalen, smp. 102-103 °C.

Eksempel 2

5,6-difluor-2-hydroksyindan

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 6 hvori n er 0, t er 2, og R^1 er fluor i 5- og 6-posisjonen.

5,6-difluor-1-hydroksyindan (59,8 g, 356 mmol), fremstilt som i eksempel 1, ble oppløst i 600 ml benzen, og p-toluensulfonsyremonohydrat (3,36 g, 17,66 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 120 °C, destillert i ca. 2 timer og deretter avkjølt. Mettet natriumbikarbonatløsning ble tilsatt, og benzenlaget ble tørket over magnesiumsulfat. Benzenlaget ble deretter filtrert, og filtreringsresten ble vasket med dietyleter.

Benzen-/dietyleterblandingen ble avkjølt til 0 °C, og m-CPBA (75,5 g, 0,35 mol) ble tilsatt i løpet av 15 minutter. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Dietyleteren ble fjernet ved rotasjonsfordamping, 400 ml metylenklorid ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Ytterligere m-CPBA (30,0 g, 0,14 mol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, og kaliumjodid (45 g) i 150 ml vann ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i ca. 15 minutter, og deretter ble natriumtiosulfat (40 g) i 150 ml vann tilsatt. Kugelrohr-destillasjon (kp. 60-

90 °C [0,1 mm]) gav 30 g urent 1,2-epoksy-5,6-difluorindan som en olje.

Urent 1,2-epoksy-5,6-difluorindan (4,5 g) ble oppløst i 100 ml etanol og hydrogenert over 10 % palladium på karbon (450 mg) i 15 timer. Blandingen ble filtrert, og inndamping gav 5,6-difluor-2-hydroksyindan (2,72 g, 15,9 mmol), smp. 57-58 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 2, men ved å erstatte 5,6-difluor-1-hydroksyindan med et annet startmateriale, ble de følgende forbindelser med formel 6 fremstilt:

erstatning med 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroksynaftalen gav 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen, smp. 93-94 °C;

erstatning med 4,6-difluor-1-hydroksyindan gav 4,6-difluor-2-hydroksyindan, smp. 52-56 °C; og

erstatning med 6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroksynaftalen gav 6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen som en olje.

Eksempel 3

(R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 6 hvori t er 2, og R^1 er fluor i 5- og 6-posisjonen.

En blanding av 3,5-difluorfenyleddiksyre (100 g, 0,58 mmol) og tionylklorid (13,7 M, 100 ml, 1,37 mol) ble omrørt i 15 timer ved romtemperatur. Inndamping gav 3,5-difluorfenylacetylklorid som en oljeaktig rest. En omrørt suspensjon av aluminiumklorid (154 g, 1,16 mmol) i 1 l metylenklorid ble avkjølt til -65 °C, og syrekloridet i 200 ml metylenklorid ble tilsatt dråpevis, slik at reaksjonstemperaturen ikke overskred -60 °C. Etylengass ble boblet gjennom suspensjonen med hurtig hastighet i 10 minutter ved -65 °C. Reaksjonsblandingen ble hensatt til oppvarming til 0 °C i løpet av 2 timer, deretter avkjølt til -10 °C og behandlet med 500 ml vann. Det organiske lag ble separert, vasket med 100 ml vandig natriumklorid og deretter tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Destilla-

sjon av resten i vakuum (kp. 90-110 °C [1,0-0,7 mm]) gav et klart destillat. Redestillasjon (kp. 100-105 °C [0,3 mm]) gav 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-on (73,56 g, 0,342 mol) som et hvitt, fast materiale, smp. 46 °C.

En oppløsning av (1R,2S)-N-metylefedrin (81,3 g, 0,454 mol) i 1,2 l vannfri dietyleter ble tilsatt til litium-aluminiumhydrid (1,0 M i dietyleter, 416 ml, 0,416 mol) i løpet av 45 minutter. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskoking i 1 time og deretter hensatt for avkjøling til romtemperatur. En oppløsning av 2-etylaminopyridin (110,7 g, 0,907 mol) i 100 ml vannfri dietyleter ble tilsatt i løpet av 45 minutter. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpskoking i 1 time og deretter avkjølt til -65 °C. En oppløsning av 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-on (23,0 g, 0,107 mol) i 100 ml dietyleter ble tilsatt dråpevis, slik at reaksjonstemperaturen ikke overskred -60 °C. Blandingen ble omrørt ved -65 °C til -68 °C i 3 timer, og deretter ble 100 ml metanol tilsatt, slik at reaksjonsblandingen ikke overskred -60 °C. Blandingen ble omrørt ved -65 °C til -68 °C i 10 minutter, deretter hensatt for oppvarming til -20 °C, og 3,0 l 3 N saltsyre ble tilsatt, slik at reaksjonstemperaturen ikke overskred 35 °C. Dietyleterlaget ble separert, vasket med 200 ml mettet natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Krystallisering fra 20 ml dietyleter og 200 ml heksan og tørking i vakuum gav (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen (10,87 g, 0,05 mol), smp. 85 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +36,03° (c = 1,59, $CHCl_3$).

Ved å gå frem som i eksempel 3, men ved erstatning av 3,5-difluorfenyleddiksyre med et annet startmateriale, ble de følgende forbindelser med formel 6 fremstilt:

erstatning med 3-fluorfenyleddiksyre gav (R)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen, smp. 59-61 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +48,8° (c = 2,0, $CHCl_3$);

erstatning med 4-fluorfenyleddiksyre gav (R)-6-fluor-

1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen, smp. 59-61 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +49,2° (c = 1,84, $CHCl_3$);

erstatning med fenyleddiksyre gav (R)-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen som en olje, $[\alpha]_D^{25}$ = +62,2° (c = 1,6, $CHCl_3$); og

erstatning med 3,4-difluorfenyleddiksyre gav (R)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen, smp. 88-92 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +39,0° (c = 2,2, $CHCl_3$).

Ved å gå frem som i eksempel 3, men ved erstatning av (1R,2S)-N-metylefedrin med (1S,2R)-N-metylefedrin, gav (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen, smp. 84-85 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = -37,4° (c = 2,6, $CHCl_3$).

Ved å gå frem som i eksempel 3, men ved erstatning av 3,5-difluorfenyleddiksyre med et annet startmateriale, og ved reduksjon uten tilstedeværelse av (1R,2S)-N-metylefedrin eller 2-etylaminopyridin, ble de følgende forbindelser med formel 6 fremstilt:

erstatning med 4-bromfenyleddiksyre gav 6-brom-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen som en olje;

erstatning med 4-klorfenyleddiksyre gav 6-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen som en olje;

erstatning med 3-klorfenyleddiksyre gav 7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen, smp. 79-81 °C;

erstatning med 3,5-diklorfenyleddiksyre gav 5,7-diklor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen, smp. 84-86 °C; og

erstatning med 3,4-diklorfenyleddiksyre gav 6,7-diklor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen, smp. 103-105 °C.

Eksempel 4

1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahydro-6-hydroksy-5H-benzosyklohepten

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 6 hvori t er 2, og R^1 er fluor i 1- og 3-posisjonen.

En blanding av 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-on (4,0 g, 22,0 mmol), sinkjodid (22,0 mg, 68,9 mmol) og trimetylsilylcyanid (3,23 ml, 24,2 mmol) ble omrørt under argon ved romtemperatur i 18 timer. TMSCN ble fordampet under vakuum, og resten (6,13 g) ble oppløst i 45 ml vannfri dietyleter. Litiumaluminiumhydrid (1,0 M, 24,2 ml, 24,2 mmol) i dietyleter ble tilsatt til løsningen ved en slik hastighet at det ble opprettholdt en forsiktig tilbakeløpskoking. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, og deretter ble 0,84 ml vann, 0,84 ml 15 % natriumhydroksid og 1,63 ml ytterligere vann tilsatt i rekkefølge. Det vandige lag ble omrørt i 10 minutter, filtrert og ekstrahert med dietyleter. De kombinerte ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert for å gi 4,21 g produkt. Rensing av produkt ved flashkromatografi (eluering: 10 % metanol/metylenklorid) gav 1-aminometyl-5,7-difluor-1-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (3,67 g, 17,2 mmol).

En blanding av 1-aminometyl-5,7-difluor-1-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (3,58 g, 16,8 mmol) og natriumnitritt (2,32 g, 33,6 mmol) i 8 ml eddiksyre og 20 ml vann ble avkjølt til -5 °C og deretter hensatt for oppvarming til romtemperatur og omrørt i 18 timer. Løsningsmidlene ble fjernet ved fordamping, og 3,14 g av resten ble renset ved flashkromatografi (eluering: 50 % heksan/metylenklorid) under dannelse av 1,8 g produkt. En blanding av det rensede produkt og LAH (9,2 ml, 9,2 mmol) i THF ble omrørt ved 0 °C i 18 timer, og deretter ble 0,64 ml vann, 0,64 ml 15 % natriumhydroksid og 1,3 ml ytterligere vann tilsatt i rekkefølge. THF-laget ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til 1,8 g. Rensing ved flashkromatografi (eluering: metylenklorid) gav 1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahydro-6-hydroksy-5H-benzosyklohepten (1,4 g, 7,06 mmol).

Eksempel 5

1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahydro-7-hydroksy-5H-benzosyklohepten

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 6 hvori t er 2, og R^1 er fluor i 1- og 3-posisjonen.

En blanding av 1,2-dibrom-3,5-difluorbenzen (24,7 g, 91,6 mmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II)-klorid (2,57 g, 3,66 mmol) og trietylamin (51,0 ml, 366 mmol) i 300 ml DMF ble omrørt under argon ved ca. 85 °C i 15 minutter. Hydrazinhydrat (366 µl, 7,54 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter. Etylakrylat (39,7 ml, 366 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt under argon ved ca. 85 °C i ca. 144 timer. Løsningsmidlene ble fjernet ved fordamping under redusert trykk, og resten ble oppløst i 1,0 l etylacetat. Etylacetatløsningen ble vasket tre ganger med vann og tørket over magnesiumsulfat. Inndamping av løsningsmidlet gav urenset etyl-3-{3,5-difluor-2-[2-(etoksykarbonyl)vinyl]fenyl}-akrylat (36 g).

Etyl-3-{3,5-difluor-2-[2-(etoksykarbonyl)vinyl]-fenyl}akrylat (5,7 g, 18,4 mmol) i 250 ml etylacetat ble hydrogenert ved 4,2 kg/cm^2 over 10 % palladium på karbon (0,57 g) i 4 timer, og blandingen ble deretter filtrert gjennom celitt. Fordamping av løsningsmidlet gav etyl-3-{3,5-difluor-2-[2-(etoksykarbonyl)etyl]fenyl}propionat (5,73 g, 22,4 mmol) som en fargeløs olje.

Kalium-tert.-butoksid (167 ml, 0,167 mol) i DMF ble tilsatt til 400 ml toluen, og DMF ble fjernet ved fordamping.

Etyl-3-{3,5-difluor-2-[2-(etoksykarbonyl)etyl]-fenyl}propionat (5,65 g, 18,0 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt under argon ved 100 °C i 8 timer. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, surgjort med 11,5 ml eddiksyre, vasket tre ganger med vann og tørket over magnesiumsulfat. Fordamping av løsningsmidlet gav en blanding av etyl-1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahydro-7-okso-5H-benzosyklohepten-6-karboksylat og etyl-1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahydro-7-okso-5H-benzosyklohepten-8-karboksylat (4,3 g).

Karboksylatisomerene (4,2 g) ble oppløst i 20 ml eddiksyre og 10 ml 9 N saltsyre, og løsningen ble tilbakeløpskokt i 10 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og ekstrahert med dietyleter (1 x 200 ml og deretter 1 x 50 ml). Ekstraktene ble kombinert og blandet med 120 ml 10 % vandig natriumkarbonat. Det organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter fjernet ved

fordamping. Rensing av resten ved flashkromatografi (eluering: 50 % metylenklorid/heksan) gav 1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzosyklohepten-7-on (1,5 g, 7,6 mmol).

1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzosyklohepten-7-on (1,5 g, 7,6 mmol) ble oppløst i 30 ml tørt THF, løsningen ble avkjølt til 0 °C under argon, og 1 M LAH (7,5 ml, 7,5 mmol) i THF ble tilsatt i løpet av 2 minutter. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time, og deretter ble 0,28 ml vann, 0,28 ml 15 % vandig natriumhydroksid og 0,9 ml vann tilsatt i rekkefølge. Blandingen ble omrørt i 5 minutter, filtrert, vasket med etylacetat og tørket over magnesiumsulfat. Fordamping av løsningsmidlene gav 1,3-difluor-6,7,8,9-tetrahydro-7-hydroksy-5H-benzosyklohepten (1,55 g, 7,8 mmol) som en olje.

Eksempel 6

(S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 3 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen.

(a) Trifluoreddiksyreanhydrid (7,7 kg, 5,3 l, 37,5 mol) ble oppvarmet til tilbakeløpskoking, og en løsning av L-asparaginsyre (2,0 kg, 15,0 mol) i 9 l trifluoreddiksyre (fremstilt ved gradvis oppvarming til 65 °C og omrøring i 3 timer) ble tilsatt til det tilbakeløpskokende TFAA i løpet av 30 minutter. Blandingen ble deretter destillert, og 9 l TFA ble fjernet. Den resterende blanding ble tilsatt til 8 l kaldt heksan under nitrogen. Heksanblandingen ble omrørt i 3 timer på et isbad under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og den filtrerte rest ble vasket med ca. 25 l heksan. Tørking til konstant vekt i en vakuumovn ved 50 °C under utlufting med nitrogengass gav N-(trifluoracetyl)-L-asparaginsyreanhydrid (2,9 kg, 13,7 mol), smp. 140-141 °C, $[\alpha]_D$ -27,4° (c = 3,28, THF).

(b) En oppløsning av 1,3-difluorbenzen (2,3 kg, 20,0 mol) i 5 l metylenklorid ble tilsatt til en blanding av N-(trifluoracetyl)-L-asparaginsyreanhydrid (4,2 kg, 20,0 mol) og aluminiumklorid (7,4 kg, 55,5 mol) i 25 l metylenklorid. Temperaturen i reaksjonsblandingen ble økt gradvis i løpet av

1,5 time og holdt ved tilbakeløpskoking i ytterligere 3 timer. Blandingen ble deretter avkjølt, og 10 l vann og 20 l 6 N saltsyre ble tilsatt under kraftig omrøring. Metylenkloridlaget ble separert, vasket med vann og deretter saltløsning, og de flyktige materialer ble fjernet ved destillasjon ved atmosfærisk trykk.

Resten ble oppløst i 40 l toluen, og 8 l flyktige materialer ble fjernet ved destillasjon av blandingen i vakuum. Løsningen ble oppvarmet til 50 °C, og 8 l heksan ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt til 30 °C, og 90 l heksan ble tilsatt. Blandingen ble deretter omrørt ved 25 °C i 3 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og den filtrerte rest ble vasket med heksan (3 x 10 l). Tørking til konstant vekt i en vakuumovn ved romtemperatur under nitrogenutlufting gav (S)-2-[(trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorfenyl)-4-oksobutansyre (5,2 kg, 16,0 mol), smp. 82,4-84,0 °C, $[\alpha]_D$ +15,2° (c = 0,956, CH_3OH).

(c) En blanding av (S)-2-[(trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorfenyl)-4-oksobutansyre (4,8 kg, 14,7 mol) og aktivert karbon, "Darco" (0,4 kg), i 5 l eddiksyre ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble filtrert over på Pearlmans katalysator (0,5 kg, 50 % fuktig) og vasket med 15 l iseddik. Svovelsyre (1,2 l, 21,8 mol) i 1 l iseddik ble filtrert ned i blandingen og innvasket med 2,8 l iseddik. Reaksjonsbeholderen ble vakuum-/trykkspylt tre ganger med nitrogen og deretter seks ganger med hydrogen til 0,7 kg/cm^2. Blandingen ble kraftig omrørt under hydrogen ved atmosfærisk trykk ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsbeholderen ble deretter spylt med nitrogen, og blandingen ble filtrert over på 4,6 kg natriumacetattrihydrat. Filteret ble vasket med 10 l iseddik. Iseddiken ble fjernet ved destillasjon av blandingen i vakuum.

Resten ble delt mellom 20 l metylenklorid og 40 l vann. Det vandige lag ble ekstrahert med 10 l metylenklorid, og de kombinerte metylenkloridlag ble vasket med 10 l vann. Metylenkloridblandingen ble deretter tørket over natriumsulfat (10 kg) og filtrert. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og resten ble oppløst i 5 l metylenklorid. Løsningen ble tilsatt

under nitrogen til 15 l heksan i en hastighet slik at temperaturen i heksanblandingen forble mellom 0 og 5 °C. Blandingen ble hensatt i 1 time under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filtreringsresten ble vasket med 10 l heksan. Tørking til konstant vekt i vakuum ved 25 °C med nitrogenutlufting gav (S)-2-[(trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorfenyl)butansyre (3,3 kg, 10,4 mol), smp. 62-83,5 °C. En analytisk prøve hadde et smeltepunkt på 86-89 °C, $[\alpha]_D$ +6,8° (c = 0,995, CH_3OH).

(d) En suspensjon av fosforpentaklorid (2,2 kg, 10,6 mol) i 12 l metylenklorid ble avkjølt til 5 °C, og (S)-4-(2,4-difluorfenyl)-2-[(trifluoracetyl)amino]butansyre (3,1 kg, 9,9 mol) i 12 l metylenklorid ble tilsatt i løpet av 20 minutter. Tynnsjiktskromatografi av en metanoltilsatt aliquot bekreftet at butansyren var blitt omdannet til det tilsvarende syreklorid.

Blandingen ble omrørt i 30 minutter og ble deretter tilsatt til en oppslemming av aluminiumklorid (4,3 kg) i 38,8 l metylenklorid ved en hastighet slik at temperaturen i oppslemmingen forble mellom 1 og 5 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time og deretter tilsatt til 28 kg is og 5,3 kg konsentrert saltsyre. Blandingen ble omrørt i 1 time, og temperaturen ble tillatt å stige til 20 °C.

Det vandige lag ble separert og ekstrahert med metylenklorid (2 x 15 l). Metylenkloridlaget ble vasket én gang med vann og kombinert med metylenkloridekstraktene. De kombinerte metylenkloridekstrakter ble deretter vasket med vann. pH i den vandige fase ble justert til 6 med tilsetning av vandig natriumbikarbonatløsning. Metylenkloridlaget ble vasket med vann og deretter med saltløsning. Metylenkloridlaget ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Blandingen ble konsentrert ved fordamping ved atmosfærisk trykk, og resten ble oppløst i 15 l metanol. Metanolløsningen ble destillert for å fjerne resterende metylenklorid, og 9,9 l vann ble deretter tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 56 °C, tillatt å avkjøles til romtemperatur og deretter omrørt i ytterligere 12 timer. Et krystallinsk materiale ble erholdt og isolert ved filtrering. Filterresten ble vasket med 15 l vann. Det iso-

lerte materialet ble tørket til konstant vekt i vakuum ved romtemperatur under nitrogenutlufting.

Materialet ble oppløst i 5 l toluen ved en temperatur på 90 °C og kombinert med 10 l heptan ved en temperatur på 80 °C. Temperaturen i blandingen ble gradvis redusert i løpet av 1,5 time. Blandingen ble deretter omrørt ved 5 °C i ca. 12 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med 15 l heptan. Tørking til konstant vekt i vakuum ved romtemperatur under nitrogenutlufting gav (S)-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naftalen-1-on (2,0 kg, 6,8 mol), smp. 142,4-144,6 °C, $[\alpha]_D$ -59,4° (c = 0,994, CH_3OH).

(e) En reaksjonsbeholder inneholdende en blanding av (S)-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naftalen-1-on (1,1 kg, 3,8 mol) og Pearlmans katalysator (0,55 kg, 50 % fuktig) i 11 l TFA ble vakuum-/trykkspylt åtte ganger med nitrogen, og deretter åtte ganger med hydrogen til 0,77 kg/cm^2. Blandingen ble kraftig omrørt under hydrogen (8,8 kg/cm^2) ved romtemperatur i 24 timer. Tynnsjiktskromatografi bekreftet at naftalen-1-on var omdannet til (S)-1-hydroksy-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naftalen.

(f) Svovelsyre (1,1 l, 19,4 mol) i 1 l TFA ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt under hydrogen (8,8 kg/cm^2) ved romtemperatur i ytterligere 24 timer. Reaksjonsbeholderen ble deretter spylt med nitrogen, og blandingen ble filtrert over celitt og vasket gjennom med 11 l TFA. Filtratet ble kombinert med 2,8 kg natriumacetattrihydrat og 80 l vann. Blandingen ble avkjølt til 10 °C under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med 10 l isvann. Tørking gav (S)-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (0,8 kg, 2,9 mol), smp. 159,9-160,9 °C, $[\alpha]_D$ -56,0° (c = 1,01, CH_3OH).

(g) Litiumhydroksidmonohydrat (7,8 g, 0,2 mol) ble tilsatt til en løsning av (S)-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (20,8 g, 74,5 mol) i 187 ml

metanol og 21 ml vann. Blandingen ble omrørt under tilbakeløpskoking i 30 minutter og fortynnet med 200 ml metanol. Den fortynnede blanding ble deretter kombinert med 60 ml vann, 24,8 ml konsentrert saltsyre og 4,2 g aktivert karbon, "Darco". Blandingen ble omrørt i 30 minutter og deretter filtrert gjennom celitt. Filtratet ble destillert inntil topptemperaturen nådde 75 °C. Den resterende blanding ble tillatt å avkjøles og ble hensatt i ca. 60 timer. Blandingen ble deretter avkjølt i et isbad under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med vann. Tørking til konstant vekt i vakuum ved romtemperatur under en nitrogenstrøm gav (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid (14,8 g, 67,6 mol), smp. > 280 °C, $[\alpha]_D$ -66,2° (c = 0,162, CH_3OH).

Eksempel 7

(R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 5 hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og L er mesyloksy.

En blanding av (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroksynaftalen (59,0 g, 0,32 mol), fremstilt som i eksempel 3, og trietylamin (13,8 M, 74,2 ml, 0,53 mol) i 1,78 l dietyleter ble avkjølt under anvendelse av et metanol-/isbad. Metansulfonylklorid (12,9 M, 37,2 ml, 0,48 mol) ble tilsatt under argon i løpet av 5-10 minutter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble delt mellom vann og eter, eterlaget ble separert, og det vandige lag ble ekstrahert med eter. De kombinerte eterlag ble vasket én gang med 1 N saltsyre, mettet natriumbikarbonatløsning og saltløsning og deretter tørket over magnesiumsulfat. Fordamping gav urent (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat som et gråhvitt, fast materiale (87,12 g), smp. 79-80 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +16,77° (c = 2,0, $CHCl_3$).

Eksempel 8

(S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 3 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen.

En blanding av (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat (54,0 g), fremstilt som i eksempel 7, og litiumazid (15,8 g, 0,322 mol) i 400 ml DMF ble omrørt under argon ved 50 °C i 16 timer. Reaksjonen ble stanset med 200 ml vann, og blandingen ble ekstrahert med 1 l pentan. Ekstraktet ble vasket med 50 ml vann og tørket over magnesiumsulfat. Fordamping under redusert trykk ved 30 °C gav urenset (S)-2-azido-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen som en gul oljerest (59,8 g).

Azidresten ble oppløst i 1,2 l etylacetat og hydrogenert over 10 % palladium på karbon (6 g) i 6 timer, og hydrogen ble tilført hver time for å fjerne utviklet nitrogengass. Blandingen ble deretter filtrert gjennom celitt og omrørt med eter-hydrogenklorid (1 N, 250 ml) under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering i 4 timer, og filterresten ble vasket med etylacetat. Fjerning av de resterende løsningsmidler i vakuum gav (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid (48,2 g, 0,22 mol) som et hvitt, fast materiale, smp. > 280 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = -60,15° (c = 2,7, CH_3OH).

Ved å gå frem som i eksempel 8, men ved å erstatte (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat med forskjellige startmaterialer, ble de følgende forbindelser med formel 3 fremstilt:

erstatning med 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat gav 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid, smp. 239-242 °C;

erstatning med (R)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat gav (S)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid, smp. 241-244 °C;

erstatning med (R)-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat gav (S)-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydronafta-

len-2-ylaminhydroklorid, smp. > 280 °C;

erstatning med (R)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat gav (S)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid, smp. 264-265 °C;

erstatning med (R)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat gav (S)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid, smp. > 280 °C;

erstatning med 6,7-diklor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat gav 6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid, smp. > 280 °C;

erstatning med (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat gav (R)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid, smp. > 280; og

erstatning med 5,6-difluorindan-2-ylmetansulfonat gav 5,6-difluorindan-2-ylaminhydroklorid, smp. > 280 °C.

Eksempel 9

5,7-difluor-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, og R^3, R^4 og R^5 er hydrogen, og R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen.

En blanding av (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin (2,05 g, 11,2 mol), fremstilt som i eksempel 8, og dimetoksyacetaldehyd (1,73 g, 13,1 mmol) i 50 ml etanol ble hydrogenert over 10 % palladium på karbon (500 mg) i 18 timer. Blandingen ble filtrert og konsentrert ved fordamping. Resten ble kombinert med kaliumtiocyanat (1,57 g, 16,2 mmol) i 30 ml 1 N saltsyre og 20 ml etanol, og blandingen ble oppvarmet ved 70-80 °C i 18 timer. Blandingen ble avkjølt i et isbad under dannelse av et krystallinsk materiale som ble isolert ved filtrering. Rekrystallisering fra etylacetat/heksan gav 1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (1,27 g, 4,76 mmol), smp. 250-251 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 9, men ved å erstatte (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin med andre startmaterialer, ble de følgende forbindelser med formel I

fremstilt:

erstatning med 7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 215-217 °C;

erstatning med 6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 242-243 °C;

erstatning med 6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 260-261 °C;

erstatning med 5-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 233-235 °C;

erstatning med 6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 226-227 °C;

erstatning med 7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 271-273 °C;

erstatning med 8-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 249-251 °C;

erstatning med 6,8-difluor-7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 228-230 °C;

erstatning med 5-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ylamin gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-metoksynaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 176-177 °C;

erstatning med 6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ylamin gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksynaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 190-192 °C;

erstatning med 7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ylamin gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksynaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 142-143 °C;

erstatning med 4,6-difluorindan-2-ylamin gav 1-(4,6-difluorindan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 185-186 °C;

erstatning med 5,6-difluorindan-2-ylamin gav 1-(5,6-difluorindan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 255-257 °C;

erstatning med 5-metoksyindan-1-ylamin gav 1-(5-metoksyindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 195-196 °C;

erstatning med (-)-4,6-difluorindan-1-ylamin gav (+)-1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 191-193 °C;

erstatning med (+)-4,6-difluorindan-1-ylamin gav (-)-1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 181-191 °C;

erstatning med 5,6-difluorindan-1-ylamin gav 1-(5,6-difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 183-187 °C; og

erstatning med 5,7-difluorindan-1-ylamin gav 1-(5,7-difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 212-215 °C.

Eksempel 10

(-)-6,7-difluor-2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 9 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 6- og 7-posisjonen.

En blanding av (-)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin (0,56 g, 3,06 mol), fremstilt som i eksempel 8, og 1,1'-tiokarbonyldiimidazol (0,82 g, 4,59 mmol) i 15 ml etylacetat ble omrørt inntil omsetningen var fullstendig. Løsningsmidlet ble fjernet ved fordamping. Rensing av resten ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 5 % aceton/metylenklorid) gav (-)-6,7-difluor-2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (0,55 g, 2,42 mmol), $[\alpha]_D^{25}$ = -15,5° (c = 1,0, CH_3OH).

Ved å gå frem som i eksempel 10, men ved å erstatte (-)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin med forskjellige startmaterialer, ble de følgende forbindelser med formel 9 fremstilt:

erstatning med 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen som en olje; og

erstatning med (+)-6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav (+)-6,7-difluor-2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, smp. 206-207 °C.

Eksempel 11

(-)-6,7-difluor-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, og R^3, R^4 og R^5 er hydrogen, og R^1 er fluor i 6- og 7-posisjonen.

En blanding av (-)-6,7-difluor-2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (0,49 g, 2,2 mol), fremstilt som i eksempel 10, og 2,2-dimetoksyetylamin (0,23 g, 2,2 mmol) i DMF ble oppvarmet ved 85 °C under argon i 2,5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og resten ble oppløst i 2-3 ml etanol og 20 ml 4 N saltsyre. Løsningen ble oppvarmet ved 85 °C i ca. 48 timer og avkjølt for å gi et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering og tørket. Rensing ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 3 % metanol/metylenklorid) gav (-)-6,7-difluor-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,225 g, 0,84 mmol), smp. 200-205 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = -77,9° (c = 0,6, 2:1 $CHCl_3/CH_3OH$).

Ved å gå frem som i eksempel 11, men ved erstatning av (-)-6,7-difluor-2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen med (+)-6,7-difluor-2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, ble det fremstilt (+)-6,7-difluor-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,225 g, 0,84 mmol), smp. 206-207 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = 86,98° (c = 1,06, 2:1 $CHCl_3/CH_3OH$).

Eksempel 12

1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en for-

bindelse med formel I(a) hvori n er 0, t er 2, R^1 er fluor i 4- og 6-posisjonen, og R^3, R^4 og R^5 er hydrogen.

En blanding av 4,6-difluorindan-1-on (11,3 g, 67,26 mmol), 2,2-dimetoksyetylamin (7,07 g, 67,26 mmol) og natriumcyanborhydrid (4,23 g) i 75 ml metanol ble oppvarmet under forsiktig tilbakeløpskoking og omrørt under nitrogen i ca. 18 timer. Ytterligere natriumcyanborhydrid (2,12 g) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet ved 65 °C i 20 timer. Løsningsmidlene ble fjernet ved fordamping. Rensing av resten ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 2,5 % metanol/metylenklorid) gav (4,6-difluorindan-1-yl)-(2,2-dimetoksyetyl)amin.

En blanding av (4,6-difluorindan-1-yl)-(2,2-dimetoksyetyl)amin (11,68 g, 45,9 mmol), kaliumtiocyanat (4,46 g, 45,9 mmol) i 21,6 ml 12 N saltsyre, 86 ml etanol og 86 ml vann ble oppvarmet ved 80-85 °C i 15 timer. Blandingen ble avkjølt i et isbad og fortynnet med vann for å gi et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble renset med kald etanol (2 x 25 ml) og 50 ml dietyleter. Tørking gav 1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (5,65 g, 22,2 mmol), smp. 205-207 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 12, men ved erstatning av 4,6-difluorindan-1-on med andre startmaterialer, ble de følgende forbindelser med formel I fremstilt:

erstatning med 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-on gav 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 188-189 °C;

erstatning med 6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-on gav 1-(6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 190-192 °C;

erstatning med 5-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-on gav 1-(5-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 176-177 °C;

erstatning med 7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-on gav 1-(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 142-143 °C;

erstatning med indan-2-on gav 1-(indan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 210-211 °C; og

erstatning med indan-1-on gav 1-(indan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 136-137 °C.

Eksempel 13

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

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 11 hvori n er 1, og t er 0.

En blanding av 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylmetansulfonat (15,74 g, 69,6 mmol), fremstilt som i eksempel 7, og imidazol (23,68 g, 349 mmol) i 100 ml DMF ble oppvarmet ved 80-90 °C under argon i 24 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum ved rotasjonsfordamping. Resten ble oppløst i 500 ml etylacetat, og løsningen ble vasket med vann (5 x 250 ml). De kombinerte vandige lag ble ekstrahert med 500 ml etylacetat, og ekstraktet ble deretter vasket med vann (5 x 250 ml). Det kombinerte etylacetatekstrakt ble vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert ved rotasjonsfordamping. Rensing av resten ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 5 % metanol/metylenklorid) gav 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol (5,18 g, 26,1 mmol), smp. 93-95 °C.

Eksempel 14

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 11 hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^4 er hydrogen.

En blanding av formamid, fremstilt som i eksempel 29, (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid (1,38 g, 4,27 mmol) og aktivert "Raney"-nikkel (11 g) i 50 ml etanol ble kraftig omrørt ved 80 °C i 1 time. Blandingen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet ble fordampet for å gi et hvitt, fast materiale (0,98 g). Det faste materialet ble rekrystallisert fra etylacetat/metanol for å gi (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid, smp. 194-195 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 14, men ved erstatning av (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid med et annet startmateriale, ble den følgende forbindelse med formel 11 fremstilt:

erstatning med (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion-hydroklorid gav (S)-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]amin, smp. 273-274 °C.

Eksempel 15

3-amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 er amino, og R^4 og R^5 er hydrogen.

En blanding av 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-imidazol (198 mg, 1 mmol), fremstilt som i eksempel 13, og O-mesitylensulfonylhydroksylamin (215 mg, 1 mmol) i acetonitril ble omrørt under argon i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med dietyleter, og det ble dannet et bunnfall i form av en olje. Løsningsmidlene ble dekantert fra, og resten ble vasket med dietyleter (2 x 10 ml). Resterende løsningsmiddel ble fordampet under vakuum. En blanding av resten og lakksvovel (32 mg, 1,0 mmol) i 1 ml pyridin og 0,5 ml trietylamin ble oppvarmet ved ca. 90 °C under argon i 4 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved fordamping, og resten ble fordampet sammen med toluen. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid for å gi 3-amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (5,18 g, 26,1 mmol), smp. 187-189 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 15, men ved å erstatte O-mesitylensulfonathydroksylamin og/eller 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol med forskjellige startmaterialer, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I:

erstatning med tert.-butylbromacetat gav tert.-butyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-

imidazol-1-ylacetat, smp. 167-169 °C;

erstatning med metyl-5-brommetylpikolinat og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav metyl-5-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]pikolinat som en olje;

erstatning med metyl-4-brommetylbenzoat og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]benzoat, smp. 133-135 °C;

erstatning med metyl-3-brommetylbenzoat og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav metyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]benzoat, smp. 130-132 °C;

erstatning med 3,4-dimetoksybenzylklorid og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav 3-(3,4-dimetoksybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 129-131 °C;

erstatning med metyl-4-brommetylbenzoat og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-metylimidazol gav metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-metyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]benzoat, smp. 140-141 °C;

erstatning med 6-dimetylamino-3-brompyridazin og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav 3-(6-dimetylaminopyridazin-3-yl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 198-199 °C;

erstatning med 2-brometylbenzen og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav 3-(2-fenyletyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 140-142 °C;

erstatning med 4-(2-brometyl)benzoat og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav 4-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-etyl}-benzoat, smp. 159-161 °C;

erstatning med 4-(2-brometyl)benzosyre og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yletyl]-benzosyre, smp. 227-230 °C;

erstatning med 3,4-dimetoksy-1-(2-brometyl)benzen og

1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav 3-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 97-101 °C;

erstatning med 4-(2-brometyl)benzosyre og (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav (S)-4-{2-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]etyl}benzosyre, smp. 222-224 °C, og behandling med kaliumhydroksid i metanol og fordamping til tørrhet og rekrystallisering fra metanol/isopropanol gav kalium-(S)-4-{2-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]etyl}benzoat, smp. > 280 °C;

erstatning med 4-(2-brometyl)-1-cyanobenzen og (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav (S)-3-[2-(4-cyanofenyl)etyl]-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 130-133 °C;

erstatning med 4-(2-brometyl)benzen og (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav (S)-3-(2-fenyletyl)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 131-133 °C; og

erstatning med 4-(2-brometyl)-1-cyanobenzen og 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol gav 3-[2-(4-cyanofenyl)etyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 169-170 °C.

Eksempel 16

1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, og R^3, R^4 og R^5 er hydrogen.

En oppløsning av 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-imidazol (1,6 g, 8,1 mmol), fremstilt som i eksempel 13, i 30 ml THF ble avkjølt til -78 °C, og n-butyllitium (6 ml, 9,7 mmol) ble tilsatt i løpet av 15 minutter. Blandingen ble omrørt ved -78 °C i 1 time, og lakksvovel (0,34 g, 10,5 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -78 °C i ytterligere 2 timer og deretter hensatt for oppvarming til romtemperatur. Blandingen ble helt over i 100 ml vann for å gi et krystal-

linsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, vasket med etyleter og tørket. Filtratet ble ekstrahert med metylenklorid (2 x 100 ml), og ekstraktene ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert ved fordamping. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel [eluering: 1,5 % metanol (inneholdende 2 % konsentrert ammoniumhydroksid)]. Kombinasjon av det krystallinske materialet gav 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,81 g, 3,5 mmol), smp. 233-234 °C.

Eksempel 17

5-amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 og R^4 er hydrogen og R^5 er amino.

En blanding av 2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,92 g, 10,1 mmol), fremstilt som i eksempel 10, og aminoacetonitrilhydroklorid (0,94 g, 10,1 mmol) i 1,41 ml trietylamin ble oppvarmet ved 60 °C i 1 time. Løsningsmidlet ble fordampet, og resten ble renset ved flashkromatografi (eluering: metylenklorid etterfulgt av 3 % metanol i metylenklorid). Den rensede rest ble rekrystallisert fra etylacetat/heksan. Resten (1,06 g) og 44 ml 0,1 N kaliumhydroksid ble omrørt under nitrogen i 15 minutter. Resten ble isolert ved filtrering, vasket med vann, lufttørket og deretter omrørt med metylenklorid. Filtrering og tørking gav 5-amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 169-171 °C.

Eksempel 18

(S)-5-hydroksymetyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er hydroksymetyl.

Kaliumtiocyanat (15,9 g, 162,6 mmol) ble tørket ved oppvarming til 175 °C under nitrogen og deretter avkjølt til

35 °C under vakuum med flere nitrogenutskyllinger. En blanding av dihydroksyaceton (15,9 g, 176,7 mmol) og (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid (30,0 g, 137,0 mmol), fremstilt som i eksempel 6, i 540 ml etylacetat ble tilsatt til det tørre kaliumtiocyanat. Reaksjonsbeholderen ble spylt med nitrogen, og 40,83 g iseddik ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 35 °C i 2 timer, og 100 ml 1,0 M svovelsyre ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 15 minutter, deretter avkjølt på et isbad, og 2,5 M natriumhydroksid ble tilsatt inntil blandingen hadde en pH på 7. Det organiske lag ble vasket med 50 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og deretter 50 ml saltløsning. Det organiske lag ble konsentrert til 480 ml ved destillasjon, og blandingen ble avkjølt til 6 °C og hensatt i 12 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, filterresten ble vasket med kaldt etylacetat, og det isolerte materialet ble tørket.

Materialet ble oppløst i 650 ml etylacetat og 25 ml vann. Blandingen ble destillert inntil 500 ml flyktige materialer var fjernet. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og omrørt i 45 minutter under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med kaldt etylacetat. Tørking i vakuum med nitrogenutlufting gav (S)-5-hydroksymetyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (30,4 g, 107,4 mol), smp. 206-207 °C, $[\alpha]_D$ -40° (c = 0,682, CH_3OH).

Ved å gå frem som i eksempel 18, men ved erstatning av (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid med (S)-6,7-diklor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid, ble det fremstilt (S)-5-hydroksymetyl-1-(6,7-diklor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 247-248 °C.

Eksempel 19

(S)-5-cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en for-

bindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, R^3 og R^4 er hydrogen, og R^5 er cyan.

En oppløsning av (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid (50,3 g, 0,23 mol), fremstilt som i eksempel 8, og natriumhydroksid (10,0 g, 0,25 mol) i 450 ml vann ble oppvarmet til 50 °C, og deretter ble formaldehyd-natriumbisulfittkompleks (30,8 g, 0,23 mol) tilsatt. Blandingen ble omrørt i 30 minutter, og kaliumcyanid (15,0 g, 0,23 mol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 80 °C, omrørt i 1 time, avkjølt til romtemperatur og deretter ekstrahert med etylacetat. Fordamping gav en oljeaktig rest (51,3 g). Rensing ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 5 % metanol/metylenklorid) gav (S)-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamino)acetonitril (39,4 g) og (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin (7,12 g). Ved å gå frem på samme måte som ovenfor, resirkulere det gjenvunne startmaterialet og kombinere utbyttene, ble det fremstilt (S)-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamino)acetonitril (44,8 g, 0,20 mol), smp. 73-76 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = -58,04° (c = 1,6, $CHCl_3$).

En oppløsning av (S)-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamino)acetonitril i butylformiat (8,7 M, 240 ml, 2,10 mol) ble oppvarmet til tilbakeløpskoking og omrørt under nitrogen i 19 timer. Løsningsmidlene ble fjernet under redusert trykk, toluen ble tilsatt og deretter fordampet. Tørking gav (S)-N-(cyanometyl)-N-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)formamid som en oljeaktig rest (53,2 g). En omrørt blanding av formamidet (53,2 g) og etylformiat (12,4 M, 48,7 ml, 0,604 mol) i 0,925 l vannfritt THF ble avkjølt til -15 °C. En oppløsning av kalium-tert.-butoksid i THF (1,0 M, 302 ml, 0,302 mol) ble tilsatt i løpet av 20 minutter, og blandingen ble omrørt i 18 timer. Fordamping av løsningsmidlet gav kalium-(S)-N-(1-cyano-2-oksyvinyl)-N-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)formamid som en rest.

En blanding av kalium-(S)-N-(1-cyano-2-oksyvinyl)-N-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)formamid og kaliumtiocyanat (78,1 g, 0,80 mol) i 0,99 l 1 N saltsyre og

0,497 l etanol ble oppvarmet til 85 °C og omrørt i 135 minutter. Blandingen ble deretter avkjølt på et isbad for å danne et bunnfall som ble oppsamlet i form av en oppslemming. Rensing ved kolonnekromatografi på kiselgel pakket i heksan (eluering: 10 % aceton/metylenklorid) gav (S)-5-cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (18,1 g, 0,06 mol), smp. 241-249 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = -69,1° (c = 1,20, DMSO).

Ved å gå frem som i eksempel 19, men ved å erstatte (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid med et annet startmateriale, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I:

erstatning med 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin gav 5-cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 255 °C (dekomp.).

Eksempel 20

(S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tioksohydroklorid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, R^3 og R^4 er hydrogen, og R^5 er aminometyl.

En oppløsning av (S)-5-cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (5,0 g, 0,017 mol), fremstilt som i eksempel 19, i 75 ml THF ble omrørt under argon på et isbad, og en oppløsning av LAH i THF (1,0 M, 34,3 ml, 34,3 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter. Blandingen ble avkjølt til 0 °C, omrørt i 30 minutter, tillatt å oppvarmes til romtemperatur og hensatt i 1,5 time. Blandingen ble avkjølt til 0 °C og deretter tilsatt en tilstrekkelig mengde mettet natriumkaliumtartratløsning, slik at blandingen kunne omrøres fritt. Ytterligere 30 ml mettet natriumkaliumtartratløsning og 200 ml 10 % metanol i metylenklorid ble tilsatt, blandingen ble omrørt i 15 minutter og deretter tilsatt 100-150 ml vann. Det organiske lag ble separert, og den vandige fase ble ekstrahert to ganger

med 10 % metanol i metylenklorid (2 x 125 ml). De kombinerte ekstrakter ble vasket med 75 ml vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert ved fordamping til en rest (5,2 g). Rensing ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 5 % metanol/metylenklorid) gav (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (2,92 g, 10,0 mmol).

(S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion ble oppløst i metanol og behandlet med 1,5 ekv. vannfritt hydrogenklorid i etyleter. Fjerning av løsningsmidlene ved fordamping sammen med etylacetat gav (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 245 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = 11,30° (c = 0,5, DMSO).

Ved å gå frem som i eksempel 20, men ved å erstatte (S)-5-cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion med et annet startmateriale, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I:

erstatning med 5-cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 172-178 °C, og 5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 265-270 °C;

erstatning med (S)-5-cyano-1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav (S)-5-aminometyl-1-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 237-247 °C;

erstatning med (S)-5-cyano-1-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav (S)-5-aminometyl-1-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 240-249 °C;

erstatning med (S)-5-cyano-1-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav (S)-5-aminometyl-1-(5-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 273-276 °C;

erstatning med (S)-5-cyano-1-(1,2,3,4-tetrahydro-

naftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav (S)-5-aminometyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 255-258 °C;

erstatning med 5-cyano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 5-aminometyl-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 260-263 °C (dekomp.);

erstatning med (S)-5-cyano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav (S)-5-aminometyl-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 253-270 °C; og

erstatning med 5-cyano-1-(5,6-difluorindan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 5-aminometyl-1-(5,6-difluorindan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. > 280 °C (dekomp.).

Eksempel 21

1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er 1H-tetrazol-5-yl.

En blanding av 5-cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,554 g, 1,9 mol), fremstilt som i eksempel 19, i 1,6 ml tributyltinnazid ble oppvarmet ved 130 °C under nitrogenatmosfære i 2,5 timer og ble deretter tilsatt 10 ml toluen. Blandingen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur, og ca. 5 ml dietyleter ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt til 0 °C og deretter behandlet med 10 ml 1 N hydrogenklorid i dietyleter i ca. 15 minutter. Blandingen ble helt over i en løsning av kaliumfluoridmonohydrat (15,0 g) i 15-20 ml vann og 75 ml etylacetat. Etylacetatlaget ble ekstrahert med 2 N natriumhydroksid, og det vandige lag ble vasket seks ganger med metylenklorid. Det vandige lag ble surgjort med konsentrert saltsyre og deretter ekstrahert med etylacetat. Fordamping av løsningsmidlene gav 1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,57 g, 1,7 mmol),

smp. 214-215 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 21, men ved erstatning av 5-cyano-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion med et annet startmateriale, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I:

erstatning med 5-cyano-1-(5,6-difluorindan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(5,6-difluorindan-2-yl)-5(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 142-147 °C; og

erstatning med 5-cyano-1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 195-212 °C.

Eksempel 22

3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-karbaldehyd

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 og R^5 er hydrogen, og R^4 er formyl.

En blanding av 2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,89 g, 10 mmol), fremstilt som i eksempel 10, og D-(+)-glukosamin (1,78 g, 10 mmol) ble omrørt ved 90 °C til homogenitet, og deretter ble 0,8 ml eddiksyre tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 90 °C i 30 minutter og deretter avkjølt. Løsningsmidlene ble fjernet ved rotasjonsfordamping, og resten ble fordampet sammen med toluen (2 x 25 ml). Resten ble oppløst i eddiksyre og oppvarmet ved 90-100 °C i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt og triturert med aceton under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med aceton. Tørking gav 4-(1R,2R,3S,4)-tetrahydroksybut-1-yl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (1,48 g, 4,23 mmol).

En suspensjon av 4-(1R,2R,3S,4)-tetrahydroksybut-1-yl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,252 g, 0,72 mmol) og blytetraacetat (0,851 g, 1,92 mmol) i 15 ml 33 % eddiksyre/benzen ble omrørt inntil blandingen var homogen og i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt over i 125 ml mettet natriumkarbonatløsning og filt-

rert. Det organiske lag ble separert, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Resten ble oppløst i 40 ml THF og 2 ml svovelsyrling (6 % SO_2). Fordamping av løsningsmidlet gav 3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-karbaldehyd (0,15 g, 0,59 mmol), smp. 206-210 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 22, men ved å erstatte 2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen med (S)-2-isotiocyano-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, ble det fremstilt (S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-karbaldehyd, smp. > 285 °C.

Eksempel 23

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

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 17 hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^{32} er etoksykarbonyl.

En blanding av 5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin (6,0 g, 32,8 mmol), fremstilt som i eksempel 8, og etylglyoksylat (4,6 g, 36,0 mmol) i 300 ml etanol ble hydrogenert over 10 % palladium på karbon (0,75 g) i 10 timer. Blandingen ble filtrert og konsentrert ved fordamping. Rensing av resten ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 30 % etylacetat/heksan) gav etyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]acetat (7,5 g, 27,9 mmol) i form av en olje.

En oppløsning av etyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]acetat (7,15 g, 25,6 mmol) i 20 ml metylenklorid under argon ble avkjølt til ca. 0 °C. Eddiksyremaursyreanhydrid (9,7 ml, 67,3 mmol) ble avkjølt til 0 °C og tilsatt i løpet av 5-10 minutter. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 2 timer og deretter tillatt å oppvarmes til romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet ved fordamping sammen med toluen (3 x 50 ml). Krystallisering av resten under høyvakuum gav etyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(formyl)amino]acetat (7,68 g, 25,0 mmol).

Eksempel 24

Etyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^1 er fluor i 5-og 7-posisjonen, R^3 og R^4 er hydrogen, og R^5 er etoksykarbonyl.

En blanding av etyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(formyl)amino]acetat (7,58 g, 24,7 mmol), fremstilt som i eksempel 23, og etylformiat (5,91 ml, 72,7 mmol) i 60 ml THF ble avkjølt til -10 °C under argon. Kalium-tert.-butoksid (4,08 g, 36,4 mmol) i 45 ml THF ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved -10 °C i 2 timer. Blandingen ble deretter tillatt å oppvarmes til romtemperatur og omrørt i ytterligere 4 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved fordamping, og resten ble oppløst i 75 ml 1 N saltsyre og 50 ml etanol. Kaliumtiocyanat (2,65 g, 75 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 85 °C i 15 timer. Blandingen ble avkjølt, fortynnet med 125 ml vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble tørket over magnesiumsulfat, og etylacetatet ble fjernet ved rotasjonsfordamping. Rensing av resten ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 2,5 % metanol/metylenklorid) gav etyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat (8,07 g, 24,6 mmol), smp. 159-161 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 24, men ved erstatning av etyl-[(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(formyl)amino]acetat med et annet startmateriale, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I:

erstatning med etyl-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(formyl)amino]acetat gav etyl-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat, smp. 187-189 °C; og

erstatning med etyl-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(formyl)aminoacetat gav etyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat, smp. 70-72 °C.

Eksempel 25

Etyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-metyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 er hydrogen, R^4 er metyl, og R^5 er etoksykarbonyl.

En oppløsning av diisopropylamin (1,54 ml, 11 mmol) i 30 ml tørt THF under argon ble avkjølt til 0 °C, og n-butyllitium (6,25 ml, 10 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt til -78 °C, og etyl-[(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(formyl)amino]acetat (1,33 g, 5,0 mmol), fremstilt som i eksempel 23, i 20 ml THF ble tilsatt i løpet av 15 minutter. Blandingen ble omrørt ved -78 °C i 1 time, og acetylklorid (0,427 ml, 6,0 mmol) ble tilsatt i løpet av 5 minutter. Blandingen ble omrørt i 3 timer ved -78 °C og deretter oppvarmet til romtemperatur i løpet av 1 time. Løsningsmidlet ble fjernet ved fordamping, og resten ble oppløst i 25 ml 1 N saltsyre og 25 ml etanol. Kaliumtiocyanat (1,94 g, 20 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 75-80 °C i 18 timer. Blandingen ble avkjølt, fortynnet med vann og ekstrahert to ganger med etylacetat. Etylacetatekstraktet ble konsentrert til en mørk olje. Rensing av resten ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluering: 2 % metanol/metylenklorid) og triturering med etylacetat/isopropyleter gav etyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-metyl-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat, smp. 225-227 °C, som et lysegult, fast materiale.

Ved å gå frem som i eksempel 25, men ved å erstatte etyl-[(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(formyl)amino]acetat og/eller acetylklorid med et annet startmateriale, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I:

erstatning med isobutyrylklorid gav etyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-prop-2-yl-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat, smp. 195-197 °C;

erstatning med trimetylacetylklorid gav etyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(1,1-dimetyletyl)-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat som et skum;

erstatning med etyl-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(formyl)aminoacetat gav etyl-3-(5,7-difluor-

1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-metyl-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat, smp. 207-209 °C; og

erstatning med etyloksalylklorid gav etyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-etoksykarbonyl-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat, smp. 160-161 °C.

Eksempel 26

5-aminometyl-4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(b) hvori n er 1, t er 0, og R^7 er aminometyl.

En blanding av 2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (0,19 g, 1,0 mmol), fremstilt som i eksempel 10, og (tert.-butyloksykarbonyl)aminoacetylhydrazid (0,19 g, 1,1 mmol) i 5 ml DMF under nitrogen ble oppvarmet ved 80 °C i 2,5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved rotasjonsfordamping. Resten ble omrørt under nitrogen ved romtemperatur og tilsatt 4,5 ml av en blanding av natriumetoksid (fremstilt fra 0,46 g natrium og 45 ml etanol). Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt under nitrogen i ca. 24 timer, tillatt å avkjøles og deretter filtrert. Løsningsmidlet ble fjernet ved rotasjonsfordamping, og resten ble oppløst i vann. Løsningen ble surgjort til pH 3 med 10 % saltsyre og deretter filtrert. Fordamping av vannet under redusert trykk gav 5-(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl-4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-tion (0,203 g, 0,56 mmol).

Vannfritt hydrogenklorid (4,22 g) ble boblet ned i 15 ml etylacetat i et isbad av is-metanol. 5-(tert.-butyloksykarbonyl)aminometyl-4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion (0,178 g, 0,49 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Eter ble tilsatt, og blandingen ble filtrert under nitrogen. Fordamping av løsningsmidlene under redusert trykk gav 5-aminometyl-4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tionhydroklorid (0,125 g, 0,41 mmol), smp. 279-281 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 26, men ved å erstatte 2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen og/eller (tert.-

butyloksykarbonyl)aminoacetylhydrazid med et annet start-materiale, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I:

erstatning med 2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen og 4-metylpiperazin-1-ylacetylhydrazid gav 5-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion, smp. 217-218 °C; og

erstatning med (S)-5,7-difluor-2-isotiocyano-1,2,3,4-tetrahydronaftalen og (tert.-butyloksykarbonyl)aminoacetylhydrazid gav (S)-5-aminometyl-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion og (S)-5-aminometyl-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tionhydroklorid, smp. > 280 °C.

Eksempel 27

2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(c) hvori n er 1, t er 0, og R^8 er hydrogen.

En blanding av 1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-on (3,5 g, 24,0 mmol) og maursyrehydrazid (1,56 g, 26,0 mmol) i 25 ml etanol og 1 dråpe konsentrert saltsyre ble oppvarmet til 70 °C i 1 time. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering og vasket med etanol. Tørking gav 2-formylhydrazono-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (3,5 g, 8,7 mmol).

En blanding av 2-formylhydrazono-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (3,0 g, 16,0 mmol) og natriumborhydrid (1,2 g, 31,6 mmol) i 25 ml etanol ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Blandingen ble tilsatt vann og deretter ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). Det kombinerte etylacetatekstrakt ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Rensing av resten ved flashkromatografi (eluering: 2 % metanol/metylenklorid) gav 2-formylhydrazo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (2 g, 10,7 mmol).

En blanding av 2-formylhydrazo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (2 g, 10,7 mmol) og trimetylsilylisotiocyanat (2,8 g,

21,0 mmol) i 20 ml toluen ble omrørt ved 60-65 °C i 20 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Filtrering og tørking gav N-[(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(aminotiokarbonyl)amino]formamid (0,6 g, 2,4 mmol).

En oppløsning av N-[(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-(aminotiokarbonyl)amino]formamid (0,6 g, 2,4 mmol) i 10 ml 10 % natriumhydroksid ble oppvarmet ved 70 °C i 30 minutter. Løsningen ble avkjølt, surgjort med fortynnet saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatekstraktet ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble rekrystallisert fra etylacetat/heksan, og filtreringen gav 2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion (0,25 g, 1,06 mmol), smp. 200,5 °C.

Eksempel 28

4-amino-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(c) hvori n er 1, t er 0, og R^8 er amino.

En blanding av 2-brom-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (1,06 g, 5 mmol) og 4-amino[1,2,4]triazol (2,1 g, 25 mmol) i 8 ml DMF ble oppvarmet ved 90 °C og omrørt i 2 timer. Løsningsmidlene ble fjernet ved fordamping, og resten ble oppløst i 5 ml pyridin. Lakksvovel (0,16 g, 5 mmol) og 2,5 ml trietylamin ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet ved ca. 90 °C og omrørt under argon i 4 timer. Løsningsmidlene ble fjernet ved fordamping, og resten ble fordampet sammen med toluen (x 2). Rensing ved flashkromatografi (eluering: 3-5 % metanol/metylenklorid) gav 4-amino-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion (0,35 g, 1,42 mmol), smp. 147-150 °C.

Eksempel 29

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er formylaminometyl.

Formamid (250 ml, 6,3 mol) ble oppvarmet til 175 °C, og (S)-5-hydroksymetyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (25,0 g, 88,3 mmol), fremstilt som i eksempel 18, ble tilsatt i porsjoner i løpet av 30 minutter, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time under en nitrogenstrøm. Blandingen ble avkjølt til 50 °C, og 2,5 g aktivert karbon, "Darco", ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt til 30 °C, filtrert gjennom celitt og vasket med 25 ml formamid. Filtratet ble oppvarmet til 95 °C, og deretter ble 1 l vann tilsatt dråpevis. Blandingen ble tillatt å avkjøles og deretter omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Blandingen ble avkjølt til 0 °C under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering og tørket.

Materialet ble omrørt med en ca. fem ganger så stor vektmengde 70 % THF/30 % heksaner i 5 minutter. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med 50 % THF/50 % heksaner. Tørking til konstant vekt gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid (19,5 g, 62,7 mmol), smp. 245-246 °C, $[\alpha]_D$ +48,9° (c = 0,613, DMSO).

Ved å gå frem som i eksempel 29, men ved erstatning av formamid med annet startmateriale, ble det fremstilt den følgende forbindelse med formel I(a):

erstatning med urea gav (S)-5-ureidometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 258-260 °C, $[\alpha]_D$ +34,3° (c = 0,574, DMSO).

Eksempel 30

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er formylaminometyl.

En blanding av (S)-5-hydroksymetyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (1,0 g, 3,5 mmol), fremstilt som i eksempel 18, og ammoniumformiat (10 g, 158,6 mmol) ble omrørt ved ca. 125 °C i 1 time. Blandingen ble deretter oppvarmet til ca. 138 °C og omrørt i

ytterligere 35 minutter. Blandingen ble fortynnet med 25 ml vann og tillatt å avkjøles til romtemperatur. Blandingen ble hensatt i ca. 18 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med vann. Tørking til konstant vekt gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid (0,92 g, 2,96 mmol). (Referansefremstilling).

Ved å gå frem som i eksempel 30, men ved å erstatte ammoniumformiat med ammoniumacetat, ble det fremstilt (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]acetamid, smp. 275,5-276 °C, $[\alpha]_D$ +41,3° (c = 1,00, DMSO).

Eksempel 31

(S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er aminometyl.

En blanding av (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid (19,1 g, 59,0 mmol), fremstilt som i eksempel 30, og 25 ml konsentrert saltsyre (12,0 M, 25 ml, 300 mmol) i 400 ml isopropanol ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 12 minutter og omrørt i 1 time 40 minutter. Blandingen ble destillert for å fjerne 150 ml isopropanol. Blandingen ble gradvis avkjølt til romtemperatur og omrørt i 3 timer 45 minutter. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med 75 ml isopropanol. Tørking i vakuum ved 110-125 °C med nitrogenutlufting gav (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid (15,6 g, 47,1 mmol), smp. 251,9°, $[\alpha]_D$ +10,2° (c = 0,500, DMSO).

Ved å gå frem som i eksempel 31, men ved erstatning av (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid med forskjellige startmaterialer, ble det fremstilt de følgende for-

bindelser med formel I:

erstatning med (S)-N-[3-(6,7-diklor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid gav (S)-5-aminometyl-1-(6,7-diklor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 190 °C, dekomp.;

erstatning med (S)-4-{2-[4-formylaminometyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]etyl}benzosyre gav (S)-4-{2-[4-aminometyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]etyl}benzosyrehydroklorid, smp. 246-248 °C; og

erstatning med (S)-3-[4-formylaminometyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsyre gav (S)-3-[4-aminometyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsyre, smp. 191 °C (eff.).

Eksempel 32

(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-pyrrolidin-1-ylmetyl-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, R^3 og R^4 er hydrogen, og R^5 er pyrrolidin-1-ylmetyl.

En oppløsning av (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-hydroksymetyl-1,3-dihydroimidazol-2-tion (140 mg, 0,47 mmol), fremstilt som i eksempel 18, i 20 ml THF og 1 dråpe DMF ble avkjølt til mellom 0 og 5 °C, og tionylklorid (13,7 M, 109 µl, 1,49 mmol) ble tilsatt dråpevis under en nitrogenatmosfære. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 time, under tilbakeløpskoking i 0,5 time og på nytt ved romtemperatur i 0,5 time. Blandingen ble deretter avkjølt til mellom 0 og 5 °C, og pyrrolidin (12,0 M, 818 µl, 9,8 mmol) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt under tilbakeløpskoking i 1,5 time. Løsningsmidlene ble fjernet ved fordamping, og resten ble fortynnet med vann. Etylacetat ble tilsatt til den fortynnede blanding, og blandingen ble justert til pH 7.

Etylacetatlaget ble tørket og konsentrert ved fordamping. Rensing av resten ved kolonnekromatografi gav (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydro-5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)imidazol-2-tion (100 mg, 0,29 mmol), $[\alpha]_D^{25}$ = -10,96° (c = 1,3, DMSO).

Behandling med 2 molarekvivalenter 1 M vannfritt hydrogenklorid i dietyleter gav (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydro-5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-imidazol-2-tionhydroklorid (100 mg, 0,26 mmol), smp. 187-189 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 32, men ved erstatning av (S)-5-hydroksymetyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion med et annet startmateriale, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I:

erstatning med metylamin gav (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(metylaminometyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 250-260 °C, og (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(metylaminometyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +7,7° (c = 2,4, DMSO);

erstatning med dimetylamin gav (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(dimetylaminometyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(dimetylaminometyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 207-208 °C;

erstatning med piperidin gav (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 169-170 °C;

erstatning med morfolin gav (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(morfolin-4-ylmetyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 198-201 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = -7,56° (c =

2,38, DMSO), og (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(morfolin-4-ylmetyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 182-184 °C; og

erstatning med 1-metylpiperazin gav (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(4-metylpiperazin-1-ylmetyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid, smp. 237-245 °C.

Eksempel 33

1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4,5-di(hydroksmetyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 er hydrogen, og R^4 og R^5 er hydroksymetyl.

En blanding av natriumborhydrid (0,22 g, 5,8 mmol) og vannfritt kalsiumklorid (0,34 g, 3,1 mmol) i 10 ml tørt THF ble omrørt ved ca. 25 °C i 1 time, og deretter ble det tilsatt etyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-etoksykarbonyl-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat (0,37 g, 1 mmol), fremstilt som i eksempel 25, i 10 ml tørt THF. Blandingen ble omrørt ved 50 °C i ca. 72 timer og deretter konsentrert. Resten ble behandlet med 20 ml 10 % natriumhydroksid og 50 ml etylacetat og filtrert, og den vandige fase ble ekstrahert på nytt med etylacetat (3 x 50 ml). De kombinerte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert. Resten ble omrørt med metylenklorid/metanol (93:7), og blandingen ble filtrert. Den vandige fase ble inndampet til tørrhet, og resten ble omrørt med metanol. Metanolblandingen ble filtrert og deretter kombinert med metylenklorid-/metanolfiltratet. Den kombinerte blanding ble konsentrert, og resten ble renset ved flashkromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/metanol (93:7 til 96:4) for å gi 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4,5-di-(hydroksmetyl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (35 mg, 0,12 mmol), smp. 199-200 °C.

Eksempel 34

Etyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 er 2-etoksykarbonyletyl, og R^4 og R^5 er hydrogen.

En blanding av 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (1,3 g, 5,6 mol), fremstilt som i eksempel 9, og etylakrylat (3,1 ml, 28,2 mmol) i 14 ml etanol og 1,28 ml N-benzyltrimetylammoniumhydroksid (2,8 mmol) i metanol ble oppvarmet ved 80 °C under nitrogen i 2 timer. Blandingen ble tillatt å avkjøles og konsentrert ved rotasjonsfordamping. Resten ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med heksaner/etylacetat (3:1) for å gi etyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat (1,2 g, 3,7 mmol), smp. 71-73 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 34, men ved erstatning av 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion med annet startmateriale, ble det fremstilt den følgende forbindelse med formel I:

erstatning med (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav etyl-(S)-3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat, smp. 105-107 °C.

Eksempel 35

Etyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-dimetylaminometyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 er 2-(etoksykarbonyl)etyl, R^4 er hydrogen, og R^5 er dimetylaminometyl.

En blanding av etyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat (0,5 g, 1,5 mmol), fremstilt som i eksempel 34, og N,N-dimetylmetylenammoniumklorid (0,17 g, 1,8 mmol) i 7 ml DMF ble oppvarmet ved 80 °C under nitrogen i 16 timer. Blandingen ble deretter delt

mellom mettet natriumbikarbonatløsning og etylacetat. Det organiske lag ble separert, vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat/heksan for å gi etyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-dimetylaminometyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat (277 mg, 0,7 mmol), smp. 128-130 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 35, men ved erstatning av etyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat med metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-metyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]benzoat, ble det fremstilt metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-dimetylamino-5-metyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]benzoat i form av et skum.

Eksempel 36

1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4,5-di(dimetylamino)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 er hydrogen, og R^4 og R^5 er dimetylaminometyl.

En blanding av 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (1 g, 4,3 mmol), fremstilt som i eksempel 9, etylakrylat (4,7 ml, 43 mmol) og saltsyre (1 N i eter, 8,7 ml, 8,7 mmol) i 20 ml etanol ble oppvarmet ved 80 °C under nitrogen i ca. 5 timer. Blandingen ble tillatt å avkjøles, ble konsentrert og delt mellom mettet natriumbikarbonatløsning og metylenklorid. Det organiske lag ble separert og tørket (K_2CO_3), filtrert og konsentrert. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/metanol (99:1) for å gi etyl-3-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol-2-yltio]propionat (1,36 g, 4,1 mmol).

En blanding av etyl-3-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol-2-yltio]propionat (1,36 g, 4,1 mmol) og N,N-dimetylmetylenammoniumklorid (1,66 g, 17,7 mmol) i 25 ml DMF ble oppvarmet ved 100 °C under nitrogen i ca. 22 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøles til ca. 90 °C, og deretter ble ytterligere N,N-dimetylmetylenammoniumklorid (0,83 g,

8,8 mmol) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet i 31,5 timer og deretter delt mellom natriumbikarbonat og etylacetat. Det organiske lag ble separert, vasket med saltløsning, tørket (K_2CO_3), filtrert og konsentrert. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med 5-10 % metanol i metylenklorid for å gi etyl-3-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4,5-di(dimetylaminometyl)imidazol-2-yltio]propionat (0,55 g, 1,2 mmol).

En blanding av etyl-3-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4,5-di(dimetylaminometyl)imidazol-2-yltio]propionat (0,55 g, 1,2 mmol) og natriumetoksid (3,5 ml av en løsning fremstilt fra 450 mg natrium i 45 ml etanol, 1,4 mmol) i 5 ml etanol ble omrørt ved ca. 25 °C i 1,75 timer. Blandingen ble konsentrert og delt mellom vann og etylacetat. Det organiske lag ble separert, vasket med saltløsning, tørket (K_2CO_3), filtrert og konsentrert. Resten ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/metanol (97:3) for å gi 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4,5-di(dimetylamino)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,24 g, 0,7 mol), smp. 182-184 °C.

Eksempel 37

3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, R^3 og R^4 er hydrogen, og R^5 er karboksy.

En blanding av etyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat (4,6 g, 13,6 mmol), fremstilt som i eksempel 24, og kaliumhydroksid (3,14 g, 47,6 mmol) i 130 ml etanol/vann (10:3) ble omrørt ved 85-90 °C i 5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved fordamping, og resten ble oppløst i vann. Løsningen ble surgjort med 1 N saltsyre til pH 1 under dannelse av et krystallinsk materiale. Isolering av materialet ved filtrering gav 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre (3,86 g, 12,5 mmol), smp. 250-252 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 37, men ved å erstatte etyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat med et annet startmateriale, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I(a):

erstatning med etyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat gav etyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre, smp. 231-332 °C (dekomp.);

erstatning med etyl-3-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat gav etyl-3-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre, smp. 207-209 °C;

erstatning med etyl-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat gav etyl-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre, smp. 207-208 °C, og behandling med kaliumhydroksid i metanol, inndamping til tørrhet og rekrystallisering fra metanol/isopropanol gav kalium-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat, smp. 160-163 °C;

erstatning med etyl-3-(4,6-difluorindan-1-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat gav 3-(4,6-difluorindan-1-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre, og behandling.med kaliumhydroksid i metanol, inndamping til tørrhet og rekrystallisering fra metanol/isopropanol gav kalium-3-(4,6-difluorindan-1-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat, smp. 163-173 °C;

erstatning med etyl-3-(5,7-difluorindan-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat gav 3-(5,7-difluorindan-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre, smp. 230-232 °C, og behandling med kaliumhydroksid i metanol, inndamping til tørrhet og rekrystallisering fra metanol/isopropanol gav kalium-3-(5,7-difluorindan-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat, smp. 170-174 °C;

erstatning med etyl-3-(5,6-difluorindan-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat gav 3-(5,6-di-

fluorindan-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksyl-syre, smp. 233-234 °C;

erstatning med metyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]benzoat og natriumhydroksid gav 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]benzosyre, smp. 252-254 °C;

erstatning med metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]benzoat og natriumhydroksid gav 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]benzosyre, smp. 211-212 °C;

erstatning med metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyrat gav 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]smørsyre, smp. 156-158 °C;

erstatning med metyl-5-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]pikolinat og rekrystallisering fra en løsning av saltsyre i etanol gav 5-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]pikolinsyrehydroklorid, smp. 204-205 °C;

erstatning med metyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat gav 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsyre, smp. 167-168 °C;

erstatning med metyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-metyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetyl]-benzoat gav 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-metyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmetylbenzosyre, smp. 181-182 °C;

erstatning med etyl-3-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-3-(tert.-butoksykarbonylaminometyl)-5-tiokso-1,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl]propionat gav 3-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-3-(tert.-butoksykarbonylaminometyl)-5-tiokso-1,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl]propionsyre, smp. 76-78 °C;

erstatning med etyl-(S)-3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-

yl]propionat gav (S)-3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsyre, smp. 182-184 °C;

erstatning med etyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-dimetylaminometyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionat gav 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-dimetylaminometyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsyre, smp. 171-174 °C; og

erstatning med metyl-(S)-4-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylamino]etyl}benzoat gav (S)-4-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylamino]etyl}benzosyreklorid, smp. 240-241 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 37, men ved erstatning av etyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylat med et annet startmateriale og utførelse av en syrekatalysert hydrolyse, ble det fremstilt de følgende forbindelser med formel I(a):

erstatning med tert.-butyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylacetat og trifluoreddiksyre gav 3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yleddiksyre, smp. 228-230 °C;

erstatning med tert.-butyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylaminoacetat og saltsyre gav 1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylaminoeddiksyrehydroklorid, smp. 214-216 °C;

erstatning med tert.-butyl-(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylaminoacetat og saltsyre gav (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylaminoeddiksyrehydroklorid, smp. 214 °C (eff.); og

erstatning med tert.-butyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylaminoacetat og saltsyre gav 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylaminoeddiksyrehydroklorid, smp. 208-211 °C.

Eksempel 38

4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyramid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 er 4-(karbamoyl)propyl, og R^4 og R^5 er hydrogen.

En blanding av 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]smørsyre (100 mg, 0,32 mol), fremstilt som i eksempel 37, oksalylklorid (2 M, 0,32 ml, 0,64 mol) og 5 dråper DMF i 10 ml metylenklorid ble omrørt i 2 timer. Løsningsmidler og overskudd av oksalylklorid ble fjernet ved fordamping, og resten ble behandlet med 5 ml 30 % vandig ammoniumhydroksid og omrørt i 16 timer. Blandingen ble helt over i vandig natriumbikarbonat og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Resten ble renset ved flashkromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/metanol (99:1 til 96:4) for å gi 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyramid (70 mg, 0,22 mmol) i form av et skum.

Ved å gå frem som i eksempel 38, men ved erstatning av 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]smørsyre med forskjellige startmaterialer, ble de følgende forbindelser med formel I fremstilt:

erstatning med 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yletyl]benzosyre gav 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yletyl]benzamid, smp. 158-160 °C; og

erstatning med 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionsyre gav 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionamid, smp. 180-181 °C.

Eksempel 39

3-[2-(4(1H)-tetrazol-5-ylfenyl)etyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 er 2-(4(1H)-

tetrazol-5-ylfenyl)etyl, og R^4 og R^5 er hydrogen.

En blanding av 3-[2-(4-cyanofenyl)etyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,5 g, 1,4 mmol), fremstilt som i eksempel 15, og tributyltinnazid (1,39 g, 4,2 mmol) i 3 ml xylen ble oppvarmet ved 120 °C under nitrogen i ca. 16 timer. Blandingen ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/metanol, og det rensede produkt ble rekrystallisert fra etylacetat/metanol for å gi 3-[2-(4(1H)-tetrazol-5-ylfenyl)etyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,5 g, 1,4 mmol), smp. 218-220 °C.

Eksempel 40

(S)-4-(1-hydroksy)etyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 og R^5 er hydrogen, og R^4 er 1-hydroksyetyl.

En blanding av (S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-karbaldehyd (178 mg, 0,6 mmol), fremstilt som i eksempel 22, og metylmagnesiumklorid (3 M, 0,4 ml, 1,2 mmol) ble omrørt ved ca. 0 °C i 1 time og ved ca. 25 °C i ytterligere 1 time. Blandingen ble behandlet med 5 ml fortynnet svovelsyre og ekstrahert med etylacetat (2 x). De kombinerte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert, og resten ble renset ved flashkromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/metanol (98:2). Den rensede rest ble ytterligere renset ved preparativ tynnsjiktskromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/metanol (95:5) for å gi (S)-4-(1-hydroksy)etyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (22 mg, 0,1 mmol), smp. 210-211 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 40, men ved å erstatte metylmagnesiumklorid med n-propylmagnesiumklorid, ble det fremstilt (S)-4-(1-hydroksy)but-1-yl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 154-156 °C.

Eksempel 41

N-1H-tetrazol-5-yl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksamid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er 1H-tetrazol-5-ylkarbamoyl.

3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre (1 g, 3,33 mmol), fremstilt som i eksempel 37, ble oppløst i 15 ml oksalylklorid og 1 dråpe DMF, og løsningen ble omrørt under nitrogen i 3 timer. Overskudd av oksalylklorid ble fjernet ved rotasjonsfordamping, og resten ble fordampet sammen med karbontetraklorid (2 x 25 ml). Resten ble avkjølt til 0 °C og tilsatt tørr 5-amino-1H-tetrazol (0,85 g, 10 mmol) og 25 ml pyridin. Blandingen ble tillatt å oppvarmes til romtemperatur og deretter omrørt i 16 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved fordamping, og resten ble fordampet sammen med toluen. Rensing av resten ved kolonnekromatografi på kiselgel pakket i 5 % metanol/metylenklorid inneholdende 1 % eddiksyre, gav 0,9 g urent produkt. Det urene produkt ble oppløst i vandig kaliumkarbonat, og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Det vandige lag ble surgjort under dannelse av et fast materiale. Isolering av materialet ved filtrering gav N-1H-tetrazol-5-yl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksamid (0,54 g, 1,56 mmol) som et lyst oransje, fast stoff, smp. 228-230 °C.

Eksempel 42

(4-metylpiperazin-1-yl)-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]metanon

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er 4-metylpiperazin-1-ylkarbonyl.

En blanding av 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre, fremstilt som i eksempel 37 (0,75 g, 2,42 mmol), og 1,1'-karbonyldiimidazol (0,43 g, 2,65 mmol) i 6 ml THF ble omrørt under argon ved romtemperatur i ca. 18 timer. N-metyl-

piperazin (0,29 ml, 2,65 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt under argon ved romtemperatur i ca. 18 timer. Blandingen ble delt mellom metylenklorid og vann. Metylenkloridlaget ble vasket fire ganger med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert ved fordamping. Rekrystallisering av resten fra etylacetat/metanol gav (4-metylpiperazin-1-yl)-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]metanon (0,69 g, 1,76 mmol), smp. 248-250 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 42, men ved erstatning av 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre og/eller N-metylpiperazin med et annet startmateriale, ble de følgende forbindelser med formel I fremstilt:

erstatning med 3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre gav (4-metylpiperazin-1-yl)-[3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]metanon som en olje;

erstatning med 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre og N,N-dimetyletylendiamin gav N-(2-dimetylaminoetyl)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksamid, smp. 125 °C;

erstatning med 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre og p-metylsulfonylaminoanilin gav N-[4-(metylsulfonylamino)fenyl]-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksamid, smp. 225-230 °C;

erstatning med 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksylsyre og dimetylaminoetantiolhydroklorid i nærvær av diklorheksylkarbodiimid gav 3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karbotiosyre-S-(2-dimetylaminoetyl)ester, smp. 204-206 °C; og

erstatning med 3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-1,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboksyl-

syre og dimetylaminoetantiolhydroklorid i nærvær av diklorheksylkarbodiimid gav 3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karbotiosyre-S-(2-dimetylaminoetyl)ester, smp. 275-277 °C.

Eksempel 43

3-(3,4-dihydroksybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 er 3,4-dihydroksybenzyl, og R^4 og R^5 er hydrogen.

En oppløsning av 3-(3,4-dimetoksybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (900 mg, 2,37 mmol), fremstilt som i eksempel 15, i metylenklorid ble avkjølt til 0 °C under nitrogen, og deretter ble bortribromid (1 M, 7,1 ml, 7,1 mmol) i ytterligere 10 ml metylenklorid tilsatt dråpevis. Blandingen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur, omrørt i 16 timer og deretter langsomt tilsatt til vann. Det organiske lag ble separert, vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Resten ble renset ved flashkromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/metanol (96:4) og deretter krystallisert fra metanol/etanol/heksan for å gi 3-(3,4-dihydroksybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (520 mg), smp. 173-174 °C).

Ved å gå frem som i eksempel 43, men ved å erstatte 3-(3,4-dimetoksybenzyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion med forskjellige startmaterialer, ble de følgende forbindelser med formel I fremstilt:

erstatning med 3-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 3-[2-(3,4-dihydroksyfenyl)etyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 165-167 °C;

erstatning med 1-(5-metoksyindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(5-hydroksyindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 208-209 °C;

erstatning med 1-(1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksynaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(1,2,3,4-tetra-

hydro-6-hydroksynaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 213-215 °C;

erstatning med 1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-metoksynaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroksynaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 188-190 °C;

erstatning med 1-(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksynaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroksynaftalen-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 195-196 °C;

erstatning med 1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 263-265 °C;

erstatning med 1-(1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 240-241 °C;

erstatning med 1-(1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 248-250 °C;

erstatning med 1-(1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 274-276 °C; og

erstatning med 1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroksynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 258-260 °C.

Eksempel 44

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-4-butylbenzamid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er 4-butylbenzoylaminometyl.

En blanding av (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-

1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,30 g, 1 mmol), fremstilt som i eksempel 31, og 4-butylbenzoylklorid (0,21 ml, 1,1 mmol) i 10 ml tørt pyridin ble omrørt under argon ved ca. 0 °C i 1 time og deretter ved ca. 25 °C i ytterligere 2 timer. Blandingen ble konsentrert, og resten ble behandlet med vann. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x), og de kombinerte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert. Resten ble rekrystallisert fra etylacetat for å gi (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-4-butylbenzamid (0,25 g, 0,55 mmol), smp. 242-243 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 44, men ved erstatning av (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og/eller 4-butylbenzoylklorid med forskjellige startmaterialer, ble de følgende forbindelser med formel I fremstilt:

erstatning med nikotinoylkloridhydroklorid gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]nikotinamid, smp. 218-221 °C;

erstatning med benzoylklorid gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]benzamid, smp. 260-261 °C;

erstatning med dimetylkarbamylklorid gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]dimetylkarbamid, smp. 218-220 °C;

erstatning med metylklorformiat gav metyl-(S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylkarbamat, smp. 220-222 °C;

erstatning med (S)-3-amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og eddiksyreanhydrid gav N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]acetamid, smp. 196-200 °C;

erstatning med 2-furankarboksylsyreklorid gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-2-furankarboksamid, smp. 227-231 °C; og

erstatning med 4-amino-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-

2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion og eddiksyreanhydrid gav N-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-tiokso-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-4-yl]acetamid, smp. 199-201 °C.

Eksempel 45

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]pikolinamid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er pikolinoylaminometyl.

En blanding av (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (295 mg, 1 mmol), fremstilt som i eksempel 31, pikolinsyre (123 mg, 1 mmol) og PyBOP (620 mg, 1,2 mmol) i 10 ml tørt DMF ble omrørt under argon ved ca. 25 °C i 5 minutter, og deretter ble N,N-diisopropyletylamin (0,58 ml, 3,3 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt i ca. 12 timer, og deretter ble 10 ml vann tilsatt. Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml), og de kombinerte ekstrakter ble vasket med vann, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert. Resten ble renset ved flashkromatografi på kiselgel under eluering med heksan/THF (1:1 til 8:2) for å gi (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-pikolinamid (80 mg, 0,2 mmol), smp. 216-217 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 45, men ved å erstatte pikolinsyre med et annet startmateriale, ble de følgende forbindelser med formel I fremstilt:

erstatning med N-(tert.-butoksykarbonyl)glysin og avbeskyttelse gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-aminoacetamid, smp. 144-153 °C;

erstatning med N-(tert.-butoksykarbonyl)-2-metylalanin og avbeskyttelse gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-2-amino-2-metylpropionamidtrifluoracetat, smp. 158 °C; og

erstatning med 5-butylpikolinsyre gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-

1H-imidazol-4-ylmetyl]-5-butylpikolinamid, smp. 99-104 °C.

Eksempel 46

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]etylkarbamid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er etylureidometyl.

En blanding av (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (294 mg, 1 mmol), fremstilt som i eksempel 31, og etylisocyanat (0,16 ml, 2 mmol) i 10 ml THF ble omrørt ved ca. 50 °C under argon i ca. 60 timer. Blandingen ble filtrert, og det filtrerte faste materialet ble rekrystallisert fra etylacetat/metanol for å gi (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-etylkarbamid (110 mg, 0,3 mmol), smp. 219-220 °C.

Eksempel 47

4-aminometyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 0, R^3 og R^5 er hydrogen, og R^4 er aminometyl.

En blanding av 3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karbaldehyd (0,25 g, 1,0 mmol), hydroksylaminhydroklorid (0,09 g, 1,3 mmol) og natriumhydroksid (0,064 g, 1,6 mmol) i 2 ml etanol og 2 ml vann ble omrørt ved 60 °C i 1 time. Blandingen ble avkjølt under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering og tørking. Filtratet ble omrørt med etylacetat for å gi mer krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering og tørket. Kombinasjon av det krystallinske materialet gav 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-karbaldehydoksim (0,186 g, 0,68 mmol).

En suspensjon av 3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-karbaldehydoksim (0,158 g,

0,58 mmol), fremstilt som i eksempel 22, i 20 ml THF ble avkjølt til 0 °C, og LAH (1,0 M, 1,16 ml, 1,16 mmol) i THF ble langsomt tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time og ble deretter tilsatt mettet ammoniumklorid, vann og etylacetat. Det vandige lag ble separert og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte etylacetatekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert ved inndamping. Rensing av resten ved flashkromatografi (eluering: 3-10 % metanol/metylenklorid) gav 4-aminometyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 197-200 °C.

Eksempel 48

(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-(2-fenyletyl)aminometyl-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^4 er 2-(fenyl)etylaminometyl.

En blanding av (S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-karbaldehyd (147 mg, 0,5 mmol), fremstilt som i eksempel 22, fenetylamin (75 µl, 0,6 mmol) og natriumcyanborhydrid (47 mg, 0,75 mmol) i 10 ml metanol ble omrørt ved ca. 60 °C i 2 timer. Blandingen ble konsentrert, og resten ble renset ved flashkromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/ metanol (97:3). Det rensede produkt ble konsentrert, omdannet til hydrokloridsaltet og rekrystallisert fra etylacetat/metanol for å gi (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-(2-fenyletyl)aminometyl-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid (68 mg, 0,2 mmol), smp. 227-229 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 48, men ved erstatning av fenetylamin med et annet startmateriale, ble de følgende forbindelser med formel I fremstilt:

erstatning med glysinamidhydroklorid gav (S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-yl-metylaminoacetamid, smp. 212-213 °C; og

erstatning med metyl-4-(2-aminoetyl)benzoathydroklorid gav metyl-(S)-4-{2-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-5-yl-metyl-

amino]etyl}benzoat, smp. 159-160 °C.

Eksempel 49

(S)-N^3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-N^1,N^2-di(tert.-butoksykarbonyl)formamidin

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er N^1,N^2-di(tert.butoksykarbonyl)-amidinoaminometyl.

En blanding av (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-aminometyl-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,6 g, 2 mmol), fremstilt som i eksempel 31, og N^1,N^2-di(tert.-butoksykarbonyl)metyltioamidin (0,65 g, 2,2 mmol) i 15 ml THF og 0,3 ml vann ble omrørt ved ca. 50 °C under argon i 4 timer. Blandingen ble konsentrert, og resten ble kombinert med 5 % vandig natriumbikarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, og ekstraktet ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert. Resten ble renset ved flashkromatografi på kiselgel under eluering med metylenklorid/metanol (99:1) for å gi (S)-N^3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-N^1,N^2-di(tert.-butoksykarbonyl)-formamidin (0,54 g, 1 mmol), smp. 155 °C (eff.).

Ved å gå frem som i eksempel 49, men ved erstatning av N^1,N^2-di(tert.-butoksykarbonyl)metyltioamidin med et annet startmateriale, ble de følgende forbindelser med formel I fremstilt:

erstatning med N^1,N^2-di(acetyl)metyltioamidin gav (S)-N^3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-N^1,N^2-di(acetyl)-formamidin, smp. 213-214 °C; og

erstatning med N^1-(tert.-butoksykarbonyl)metyltioamidin gav (S)-N^3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-N^1-(tert.-butoksykarbonyl)formamidin, smp. > 280 °C.

Eksempel 50

(S)-N^3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamidin

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel I(a) hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^5 er amidinoaminometyl.

En oppløsning av (S)-N^3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-N^1,N^2-di(tert.-butoksykarbonyl)formamidin (0,34 g, 0,6 mmol), fremstilt som i eksempel 50, i 20 ml trifluoreddiksyre ble omrørt ved ca. 25 °C i 1,5 time. Løsningen ble konsentrert, og resten ble kombinert med 100 ml dietyleter. Dietyleteren ble dekantert fra, og resten ble kombinert med 100 ml dietyleter. Blandingen ble filtrert, og den filtrerte rest ble oppløst i etylacetat. Løsningen ble konsentrert, evakuert, og det resulterende skum ble behandlet med dietyleter. Blandingen ble filtrert for å gi (S)-N^3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamidintrifluoracetat (0,28 g, 0,6 mmol), smp. 103 °C (eff.).

Eksempel 51

2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]propionamidhydroklorid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel II hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^{18} er en gruppe med formel (d) hvori R^{21} er L-histidylaminometyl.

En blanding av (R)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (0,55 g, 1,86 mmol), fremstilt som i eksempel 31, (S)-2-(tert.-butoksykarbonyl)amino-3-(3-tert.-butoksykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsyre (0,76 g, 1,86 mmol) og PyBOP (1,07 g, 2,05 mmol) i 6,2 ml DMF ble omrørt under argon inntil homogenitet. Dietylisopropyletylamin (1,07 ml, 6,15 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i ca. 18 timer. Blandingen ble delt mellom vann og etylacetat, og det organiske lag ble

vasket to ganger med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert ved inndamping. Rensing av resten ved kolonnekromatografi (eluering: 5 % metanol/metylenklorid) gav 2S-(tert.-butoksykarbonyl)amino-3-(3-tert.-butoksykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]propionamid (1,003 g) som et skum.

2S-(tert.-butoksykarbonyl)amino-3-(3-tert.-butoksykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]propionamid (0,935 g) ble oppløst i 45 ml 30 % vannfritt hydrogenklorid/etylacetat, og blandingen ble omrørt i 18 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Isolering av materialet ved filtrering og tørking ved 60 °C under vakuum gav 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]propionamidhydroklorid (0,655 g, 1,24 mmol), smp. 228 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 51, men ved erstatning av (R)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og/eller (S)-2-(tert.-butoksykarbonyl)amino-3-(3-tert.-butoksykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsyre med andre startmaterialer, ble de følgende forbindelser med formel II fremstilt:

erstatning med 5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-3-tert.-butoksykarbonyl-2-tert.-butoksykarbonylaminopropionsyre gav 3S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]succinamidsyrehydroklorid, smp. 220 °C;

erstatning med 5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-3-(tert.-butoksykarbonyl)-3-(tert.-butoksykarbonylamino)propionsyre gav 2S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]succinamidsyrehydroklorid, smp. 220 °C;

erstatning med 5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-

2,5-di(tert.-butoksykarbonylamino)valeriansyre gav 2S,5-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]valeramidhydroklorid, smp. 212-216 °C;

erstatning med 5-aminometyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-2,5-di(tert.-butoksykarbonylamino)valeriansyre gav 2S,5-diamino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]valeramidhydroklorid, smp. 191-205 °C;

erstatning med 5-aminometyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-2-(tert.-butoksykarbonylamino)-5-(tert.-butoksykarbonyl)guanidinovaleriansyre gav 2S-amino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-5-guanidinovaleramidhydroklorid, smp. 160 °C;

erstatning med 3-amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-2-(tert.-butoksykarbonyl)amino-3-(3-tert.-butoksykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsyre gav 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-propionamidhydroklorid, smp. 197-205 °C;

erstatning med 5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-2-(tert.-butoksykarbonyl)amino-3-(3-tert.-butoksykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsyre gav 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]propionamidhydroklorid, smp. 195-238 °C;

erstatning med (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-2-tert.-butoksykarbonylamino-3-(3-tert.-butoksykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsyre gav 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]propionamidhydroklorid, smp. 225 °C;

erstatning med (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-4-acetylamino-4-tert.-butoksykarbonylsmørsyre gav 2S-

acetylamino-4-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylaminokarbonyl]-smørsyre, smp. 159 °C;

erstatning med (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-2,5-di(tert.-butoksykarbonylamino)pentansyre gav 2S,5-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]valeramidhydroklorid, smp. 233-237 °C;

erstatning med (R)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-2,5-di(tert.-butoksykarbonylamino)pentansyre gav 2S,5-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]valeramidhydroklorid, smp. 128-150 °C;

erstatning med (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-3-(tert.-butoksykarbonyl)-2-(tert.-butoksykarbonylamino)-propionsyre gav 3S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-succinamidsyrehydroklorid, smp. 194 °C;

erstatning med (R)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S)-3-(tert.-butoksykarbonyl)-2-(tert.-butoksykarbonylamino)-propionsyre gav 3S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]-succinamidsyrehydroklorid, smp. 193 °C;

erstatning med 4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion og (S)-2-(tert.-butoksykarbonyl)amino-3-(3-tert.-butoksykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)propionsyre gav 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-tiokso-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-4-yl]propionamidhydroklorid, smp. 221-224 °C; og

erstatning med 4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion og (S)-3-(tert.-butoksykarbonyl)-3-(tert.-butoksykarbonylamino)propionsyre gav 2S-amino-N-[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronafta-

len-2-yl)-5-tiokso-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-4-yl]succinamidsyrehydroklorid, smp. 193-196 °C.

Eksempel 52

2R-amino-3-[1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1-H-imidazol-2-yl-disulfanyl]propionsyrehydroklorid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel III hvori n er 0, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^{27} er en gruppe med formel (g) hvori R^4 og R^5 er hydrogen, og R^{28} er 2-amino-2-karboksyetyl.

En oppløsning av (R,R')-3,3'-disulfanylbis[tert.-butyl-2-(tert.-butoksykarbonyl)aminopropionat] (1,06 g, 2,0 mmol) i 5 ml etylendiklorid ble avkjølt til -23 °C under argon. Brom (51,3 µl, 1,0 mmol) ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt i ca. 20 minutter og deretter fortynnet med ytterligere 2 ml etylendiklorid. En suspensjon av kaliumftalimid (370 mg, 2,0 mmol) i 5 ml etylendiklorid ble avkjølt til ca. -23 °C, og disulfidblandingen ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time ved -23 °C og deretter oppvarmet til romtemperatur i løpet av 45 minutter. Blandingen ble filtrert og konsentrert i vakuum. Resten ble oppløst i benzen. Rensing ved kromatografi gav (R)-N-[2-(tert.-butoksykarbonylamino)-2-(tert.-butoksykarbonyl)etylsulfanyl]ftalimid (684 mg) som en olje.

En blanding av (R)-N-[2-(tert.-butoksykarbonylamino)-2-(tert.-butoksykarbonyl)etylsulfanyl]ftalimid (660 mg, 1,61 mmol) og 1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (400 mg, 1,59 mmol), fremstilt som i eksempel 9, i 8 ml etylacetat ble oppvarmet ved tilbakeløpskoking under argon i 1 time. Blandingen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur under dannelse av et krystallinsk bunnfall, og deretter ble løsningsmidlene fjernet ved fordamping under redusert trykk. Det resterende halvfaste materialet ble triturert med benzen, og benzenblandingen ble filtrert. Benzenløsningen ble konsentrert ved fordamping. Rensing av resten ved kromatografi gav tert.-butyl-2R-(tert.-butoksykarbonyl)amino-3-[1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionat (672 mg).

En blanding av tert.-butyl-2R-(tert.-butoksykarbo-

nyl)amino-3-[1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1H-imidazol-2-yl-disulfanyl]propionat (672 mg) i 15 ml trifluoreddiksyre og 15 ml metylenklorid ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære i 2 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved fordamping, og resten ble fordampet sammen med etylacetat (2 x 50 ml).

Behandling med eterhydrogenklorid gav 2R-amino-3-[5-aminometyl-1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsyrehydroklorid (768 mg, 1,74 mmol) som et fast materiale; smp. 147-154 °C.

Ved å gå frem som i eksempel 52, med ved erstatning av (R,R')-3,3'-disulfanylbis[tert.-butyl-2-(tert.-butoksykarbonyl)aminopropionat] og/eller 1-(4,6-difluorindan-1-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion med et annet startmateriale, ble de følgende forbindelser med formel III fremstilt:

erstatning med (R,R')-3,3'-disulfanylbis[metyl-2-(tert.-butoksykarbonyl)aminopropionat] gav metyl-2R-amino-3-[5-aminometyl-(4,6-difluorindan-1-yl)imidazol-2-yl-disulfanyl]propionathydroklorid, smp. 155-157 °C;

erstatning med 3,3'-disulfanylbis[2-(tert.-butoksykarbonyl)aminoetyl] gav 2-(2-aminoetyldisulfanyl)-1-(4,6-difluorindan-1-yl)imidazolhydroklorid, smp. 175-177 °C;

erstatning med (R,R')-3,3'-disulfanylbis[metyl-2-(trifluoracetyl)aminopropionat] gav metyl-2-(trifluoracetyl)-amino-3-[1-(4,6-difluorindan-1-yl)imidazol-2-yl-disulfanyl]-aminopropionat som en olje;

erstatning med (R,R')-3,3'-disulfanylbis[tert.-butyl-2-(tert.-butoksykarbonyl)aminopropionat] gav 2R-amino-3-[1-(4,6-difluorindan-2-yl)imidazol-2-yl-disulfanyl]propionsyrehydroklorid, smp. 145-150 °C;

erstatning med 1-(4,5-difluorindan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 2R-amino-3-[1-(4,5-difluorindan-2-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsyrehydroklorid, smp. 140 °C;

erstatning med 1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 2R-amino-3-[1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsyrehydroklorid, smp. 130 °C;

erstatning med 1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-

naftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 2R-amino-3-[1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsyrehydroklorid, smp. 141 °C;

erstatning med 1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion gav 2R-amino-3-[1-(6,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsyrehydroklorid, smp. 130 °C;

erstatning med 1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-1,3-dihydroimidazol-5-karboksylsyre gav 2R-amino-3-[5-karboksy-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)imidazol-2-yldisulfanyl]propionsyrehydroklorid, smp. 129-138 °C;

erstatning med 1-(4,5-difluorindan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S,S')-4,4'-disulfanylbis[tert.-butyl-2-(tert.-butoksykarbonyl)aminobutyrat] gav 2S-amino-4-[1-(4,5-difluorindan-2-yl)imidazol-2-yldisulfanyl]smørsyrehydroklorid, smp. 146 °C;

erstatning med 1-(4,5-difluorindan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og 3,3'-disulfanylbis[2-(tert.-butoksykarbonyl)aminoetyl] gav 2-(2-aminoetyldisulfanyl)-1-(4,5-difluorindan-2-yl)imidazolhydroklorid, smp. 59 °C;

erstatning med 1-(4,5-difluorindan-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (S,S')-3,3'-disulfanylbis[tert.-butyl-2-(tert.-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutyrat] gav 2S-amino-3-[1-(4,5-difluorindan-2-yl)-1-H-imidazol-2-yldisulfanyl]-3-metylsmørsyrehydroklorid, smp. 143-149 °C;

erstatning med 1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazol-2-tion og 3,3'-disulfanylbis[2-(tert.-butoksykarbonyl)aminoetyl] gav 2-(2-aminoetyldisulfanyl)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5(1H)-tetrazol-5-yl-1,3-dihydroimidazolhydroklorid, smp. 165 °C, dekomp.; og

erstatning med (S)-5-(tert.-butoksykarbonyl)aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og (R,R')-3,3'-disulfanylbis[tert.-butyl-2-(tert.-butoksykarbonyl)aminopropionat] gav 2R-amino-3-[5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-imidazol-2-yldisulfanyl]propionsyrehydroklorid, smp. 179-

180 °C.

Eksempel 53

N-(trifluoracetyl)-L-asparaginsyreanhydrid

Trifluoreddiksyreanhydrid (7,7 kg, 5,3 l, 37,5 mol) ble oppvarmet til tilbakeløpstemperatur, og en løsning av L-asparaginsyre (2,0 kg, 15,0 mol) i 9 l trifluoreddiksyre (fremstilt ved gradvis oppvarming til 65 °C og omrøring i 3 timer) ble tilsatt til det tilbakeløpskokende trifluoreddiksyreanhydrid i løpet av 30 minutter. Blandingen ble deretter destillert, og 9 l trifluoreddiksyre ble fjernet. Den resterende blanding ble tilsatt til 8 l kaldt heksan under nitrogen. Heksanblandingen ble omrørt i 3 timer i et isbad under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med ca. 25 l heksan. Tørking til konstant vekt i en vakuumovn ved 50 °C under nitrogengassutlufting ga N-(trifluoracetyl)-L-asparaginsyreanhydrid (2,9 kg, 13,7 mol), smp. 140-141 °C, $[\alpha]_D$ -27,4° (c = 3,28, THF).

Eksempel 54

(S)-2-[(trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorfenyl)-4-oksobutansyre

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 31 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 2- og 4-posisjonen.

En oppløsning av 1,3-difluorbenzen (2,3 kg, 20,0 mol) i 5 l metylenklorid ble tilsatt til en blanding av N-(trifluoracetyl)-L-asparaginsyreanhydrid (4,2 kg, 20,0 mol), fremstilt som i eksempel 53, og aluminiumklorid (7,4 kg, 55,5 mol) i 25 ml metylenklorid. Temperaturen i reaksjonsblandingen ble økt gradvis i løpet av 1,5 time og holdt ved tilbakeløpstemperatur i ytterligere 3 timer. Blandingen ble deretter avkjølt, og 10 l vann og 20 l 6 N saltsyre ble tilsatt under god omrøring. Metylenkloridlaget ble separert, vasket med vann og deretter saltløsning, og de flyktige materialer ble fjernet ved destillering ved atmosfærisk trykk.

Resten ble oppløst i 40 l toluen, og 8 l flyktige

materialer ble fjernet ved destillering av blandingen i vakuum. Løsningen ble oppvarmet til 50 °C, og 8 l heksan ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt til 30 °C, og 90 l heksan ble tilsatt. Blandingen ble deretter omrørt ved 25 °C i 3 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med heksan (3 x 10 l). Tørking til konstant vekt i en vakuumovn ved romtemperatur under nitrogenutlufting gav (S)-2-[(trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorfenyl)-4-oksobutansyre (5,2 kg, 16,0 mol), smp. 82,4-84,0 °C, $[\alpha]_D$ +15,2° (c = 0,956, CH_3OH).

Eksempel 55

(S)-2-[(trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorfenyl)butansyre

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 30 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 2- og 4-posisjonen.

En blanding av (S)-2-[(trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorfenyl)-4-oksobutansyre (4,8 kg, 14,7 mol), fremstilt som i eksempel 54, og aktivert karbon, "Darco" (0,4 kg), i 5 l eddiksyre ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble filtrert på Pearlmans katalysator (0,5 kg, 50 % fuktig) og vasket med 15 l iseddik. Svovelsyre (1,2 l, 21,8 mol) i 1 l iseddik ble filtrert ned i blandingen og innvasket med 2,8 l iseddik. Reaksjonsbeholderen ble vakuum-/trykkspylt tre ganger med nitrogen og deretter seks ganger med hydrogen til 0,7 kg/cm^2. Blandingen ble kraftig omrørt under hydrogen ved atmosfærisk trykk ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsbeholderen ble deretter spylt med nitrogen, og blandingen ble filtrert over på 4,6 kg natriumacetattrihydrat. Filteret ble vasket med 10 l iseddik. Iseddiken ble fjernet ved destillering av blandingen i vakuum.

Resten ble delt mellom 20 l metylenklorid og 40 l vann. Det vandige lag ble ekstrahert med 10 l metylenklorid, og det kombinerte metylenklorid ble vasket med 10 l vann. Metylenkloridblandingen ble deretter tørket over natriumsulfat (10 kg) og filtrert. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og resten ble oppløst i 5 l metylenklorid. Løsningen ble tilsatt under nitrogen til 15 l heksan ved en hastighet slik at tempe-

raturen i heksanblandingen forble mellom 0 og 5 °C. Blandingen ble tillatt å henstå i 1 time under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med 10 l heksan. Tørking til konstant vekt i vakuum ved 25 °C med nitrogenutlufting gav (S)-2-[(trifluoracetyl)amino]-4-(2,4-difluorfenyl)butansyre (3,3 kg, 10,4 mol), smp. 62-83,5 °C. En analytisk ren prøve hadde et smeltepunkt på 86-89 °C, $[\alpha]_D$ +6,8° (c = 0,995, CH_3OH).

Eksempel 56

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

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 29 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen.

En suspensjon av fosforpentaklorid (2,2 kg, 10,6 mol) i 12 l metylenklorid ble avkjølt til 5 °C, og (S)-4-(2,4-difluorfenyl)-2-[(trifluoracetyl)amino]butansyre (3,1 kg, 9,9 mol), fremstilt som i eksempel 55, i 12 l metylenklorid ble tilsatt i løpet av 20 minutter. Tynnsjiktskromatografi av en metanoltilsatt aliquot bekreftet at butansyren var omdannet til det tilsvarende syreklorid.

Blandingen ble omrørt i 30 minutter og ble deretter tilsatt til en oppslemming av aluminiumklorid (4,3 kg) i 38,8 l metylenklorid ved en hastighet slik at temperaturen i oppslemmingen forble mellom 1 og 5 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time og deretter tilsatt til 28 kg is og 5,3 kg konsentrert saltsyre. Blandingen ble omrørt i 1 time, og temperaturen ble tillatt å stige til 20 °C.

Det vandige lag ble separert og ekstrahert med metylenklorid (2 x 15 l). Metylenkloridlaget ble vasket én gang med vann og kombinert med metylenkloridekstraktene. Det kombinerte metylenklorid ble deretter vasket med vann. pH i den vandige fase ble justert til 6 ved tilsetning av vandig natriumbikarbonatløsning. Metylenkloridlaget ble vasket med vann og deretter saltløsning. Metylenkloridet ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Blandingen ble konsentrert ved fordamping ved atmosfærisk trykk, og resten ble oppløst i 15 l

metanol. Metanolløsningen ble destillert for å fjerne resterende metylenklorid, og deretter ble 9,9 l vann tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 56 °C, tillatt å avkjøles til romtemperatur og deretter omrørt i ca. 12 timer. Et krystallinsk materiale ble erholdt og isolert ved filtrering. Filterresten ble vasket med 15 l vann. Det isolerte materialet ble tørket til konstant vekt i vakuum ved romtemperatur med nitrogenutlufting.

Materialet ble oppløst i 5 l toluen ved 90 °C og kombinert med 10 l heptan ved 80 °C. Temperaturen i blandingen ble gradvis redusert i løpet av 1,5 time. Blandingen ble deretter omrørt ved 5 °C i ca. 12 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med 15 l heptan. Tørking til konstant vekt i vakuum ved romtemperatur med nitrogenutlufting gav (S)-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naftalen-1-on (2,0 kg, 6,8 mol), smp. 142,4-144,6 °C, $[\alpha]_D$ -59,4° (c = 0,994, CH_3OH).

Eksempel 57

(S)-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 28 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 5-og 7-posisjonen.

En reaksjonsbeholder inneholdende en blanding av (S)-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naftalen-1-on (1,1 kg, 3,8 mol), fremstilt som i eksempel 56, og Pearlmans katalysator (0,55 kg, 50 % fuktig) i 11 l TFA ble vakuum-/trykkspylt åtte ganger med nitrogen og deretter åtte ganger med hydrogen til 0,77 kg/cm^2. Blandingen ble kraftig omrørt under hydrogen (8,8 kg/cm^2) ved romtemperatur i 24 timer. Tynnsjiktskromatografi bekreftet at den opprinnelige naftalen-1-on var omdannet til (S)-1-hydroksy-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-3,4-dihydro-(2H)-naftalen.

Svovelsyre (1,1 l, 19,4 mol) i 1 l TFA ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt under hydrogen (8,8 kg/cm^2) ved romtemperatur i ytterligere 24 timer. Reaksjonsbeholderen

ble deretter spylt med nitrogen, og blandingen ble filtrert over celitt og vasket gjennom med 11 l TFA. Filtratet ble kombinert med 2,8 kg natriumacetattrihydrat og 80 l vann. Blandingen ble avkjølt til 10 °C under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med 10 l isvann. Tørking gav (S)-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (0,8 kg, 2,9 mol), smp. 159,9-160,9 °C, $[\alpha]_D$ -56,0° (c = 1,01, CH_3OH).

Eksempel 58

(S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 3 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen.

Litiumoksidmonohydrat (7,8 g, 0,2 mol) ble tilsatt til en oppløsning av (S)-5,7-difluor-2-[(trifluoracetyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (20,8 g, 74,5 mmol), fremstilt som i eksempel 57, i 187 ml metanol og 21 ml vann. Blandingen ble omrørt ved tilbakeløpskoking i 30 minutter og fortynnet med 200 ml metanol. Den fortynnede blanding ble deretter kombinert med 60 ml vann, 24,8 ml konsentrert saltsyre og 4,2 g aktivert karbon, "Darco". Blandingen ble omrørt i 30 minutter og deretter filtrert gjennom celitt. Filtratet ble destillert inntil utløpstemperaturen nådde 75 °C. Den resterende blanding ble tillatt å avkjøles og ble hensatt i ca. 60 timer. Blandingen ble deretter avkjølt i et isbad under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med vann. Tørking til konstant vekt i vakuum ved romtemperatur under en nitrogenstrøm gav (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid (14,8 g, 67,6 mol), smp. > 280, $[\alpha]_D$ -66,2° (c = 0,162, CH_3OH).

Eksempel 59

(S)-5-hydroksymetyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en for-

bindelse med formel 27 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen.

Kaliumtiocyanat (15,9 g, 162,6 mmol) ble tørket ved oppvarming til 175 °C under nitrogen og deretter avkjølt til 35 °C under vakuum med flere nitrogenspylinger. En blanding av dihydroksyaceton (15,9 g, 176,7 mmol) og (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylaminhydroklorid (30,0 g, 137,0 mmol), fremstilt som i eksempel 58, i 540 ml etylacetat ble tilsatt til det tørre kaliumtiocyanat. Reaksjonsbeholderen ble spylt med nitrogen, og 40,83 g iseddik ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 35 °C i 2 timer, og 100 ml 1,0 M svovelsyre ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 15 minutter, deretter avkjølt i et isbad og tilsatt 2,5 M natriumhydroksid inntil pH i blandingen var 7. Det organiske lag ble vasket med 50 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og deretter 50 ml saltløsning. Det organiske lag ble konsentrert til 480 ml ved destillasjon, og blandingen ble avkjølt til 6 °C og tillatt å henstå i 12 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, filterresten ble vasket med kaldt etylacetat, og det isolerte materialet ble tørket.

Materialet ble oppløst i 650 ml etylacetat og 25 ml vann. Blandingen ble destillert inntil 500 ml flyktige materialer var fjernet. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og omrørt i 45 minutter under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med kaldt etylacetat. Tørking i vakuum med nitrogenutlufting gav (S)-5-hydroksymetyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (30,4 g, 107,4 mol), smp. 206-207 °C, $[\alpha]_D$ -40° (c = 0,682, CH_3OH).

Eksempel 60

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 26 hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^2 er hydrogen.

Formamid (250 ml, 6,3 mol) ble oppvarmet til 175 °C, og (S)-5-hydroksymetyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (25,0 g, 88,3 mmol), fremstilt som i eksempel 59, ble tilsatt i porsjoner i løpet av 30 minutter, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time under nitrogentilførsel. Blandingen ble avkjølt til 50 °C, og 2,5 g aktivert karbon, "Darco", ble tilsatt. Blandingen ble avkjølt til 30 °C, filtrert gjennom celitt og vasket med 25 ml formamid. Filtratet ble oppvarmet til 95 °C, og deretter ble 1 l vann tilsatt dråpevis. Blandingen ble tillatt å avkjøles og deretter omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Blandingen ble avkjølt til 0 °C under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering og tørket.

Materialet ble omrørt med en ca. fem ganger så stor vektmengde 70 % THF/30 % heksaner i 5 minutter. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med 50 % THF/50 % heksaner. Tørking til konstant vekt gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid (19,5 g, 62,7 mmol), smp. 245-246 °C, $[\alpha]_D$ +48,9° (c = 0,613, DMSO).

Ved å gå frem som i eksempel 60, men ved å erstatte formamid med urea, ble det fremstilt (S)-5-ureidometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion, smp. 258-260 °C, $[\alpha]_D$ +34,3° (c = 0,574, DMSO).

Eksempel 61

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 26 hvori n er 1, t er 2, R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^2 er hydrogen.

En blanding av (S)-5-hydroksymetyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion (1,0 g, 3,5 mmol), fremstilt som i eksempel 59, og ammoniumformiat (10 g, 158,6 mmol) ble omrørt ved ca. 125 °C i 1 time. Blandingen ble deretter oppvarmet til ca. 138 °C og omrørt i ytterligere 35 minutter. Blandingen ble fortynnet med 25 ml vann og tillatt å avkjøles til romtemperatur. Blandingen ble

hensatt i ca. 18 timer under dannelse av et krystallinsk materiale. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med vann. Tørking til konstant vekt gav (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid (0,92 g, 2,96 mmol). (Referansefremstilling).

Ved å gå frem som i eksempel 61, men ved å erstatte ammoniumformiat med ammoniumacetat, ble det fremstilt (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetylacetamid, smp. 275,5-276 °C (dekomp.), $[\alpha]_D$ +41,3° (c = 1,00, DMSO).

Eksempel 62

(S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,3-dihydro-2-tiokso-1H-imidazolhydroklorid

I det etterfølgende beskrives fremstilling av en forbindelse med formel 25 hvori n er 1, t er 2, og R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen.

En blanding av (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]formamid (19,1 g, 59,0 mmol), fremstilt som i eksempel 60, og 25 ml konsentrert saltsyre (12,0 M, 25 ml, 300 mmol) i 400 ml isopropanol ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i løpet av 12 minutter og omrørt i 1 time 40 minutter. Blandingen ble destillert under fjerning av 150 ml isopropanol. Blandingen ble gradvis avkjølt til romtemperatur og omrørt i 3 timer 45 minutter. Materialet ble isolert ved filtrering, og filterresten ble vasket med 75 ml isopropanol. Tørking i vakuum ved 110-125 °C med nitrogenutlufting gav (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid (15,6 g, 47,1 mmol), smp. 251,9 °C, $[\alpha]_D$ +10,2° (c = 0,500, DMSO).

Eksempel 63

Dopamin-β-hydroksylaseinhibering *in vitro*

I det etterfølgende beskrives en *in vitro*-analyse for å identifisere forbindelser som inhiberer dopamin-β-hydroksylase (DBH). Analysen baserer seg på den DBH-katalyserte omdan-

nelse av tyramin til oktopamin og testforbindelsenes inhibering av DBH-aktivitet.

En blanding omfattende bovin binyre-DBH (13,8 M enheter/ml), Cu^{2+} (2 mM), askorbinsyre (10 mM), katalase (200 µg/ml) og testforbindelse i 0,65 ml 50 mM natriumacetatbuffer (pH 4,5), ble inkubert ved 37 °C i 10 minutter. Tyramin ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble inkubert ved 37 °C i 10 minutter. Reaksjonen ble stanset med 0,1 ml konsentrert ammoniumhydroksid. Oktopaminproduktet ble oksidert til p-hydroksybenzaldehyd ved tilsetning av 0,2 ml 2 % natriummetaperjodat og inkubert i ytterligere 4 minutter. Overskudd av natriummetaperjodat ble redusert med 0,2 ml 10 % natriumbisulfitt, og p-hydroksybenzaldehydkonsentrasjonen ble målt ved spektrofotometri ved en bølgelengde på 330 nm.

Alternativt ble en blanding omfattende bovin binyre-DBH (0,02 M enheter/ml), 0,125 M natriumacetat, 10 mM fumarat, 0,5 µM $CuSO_4$, 100 µg/ml katalase og 10 mM tyramin-Cu^{2+} (2 mM) inkubert ved 30 °C i 5 minutter, og deretter ble N,N-dimetyl-1,4-fenylendiamin (DMPD) tilsatt for å starte reaksjonen. Absorbansen ble kontrollert kontinuerlig ved spektrofotometri ved en bølgelengde på 515 nm.

Testforbindelsene ble analysert i et bredt konsentrasjonsområde, og den nødvendige konsentrasjon av testforbindelse for å gi 50 % inhibering av DBH-aktivitet ble interpolert (ID_{50}).

Ved å gå frem som i eksempel 63, ble forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse testet og funnet å besitte DBH-inhibitorisk aktivitet. 5-(S)-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion-hydroklorid hadde f.eks. en ID_{50} på 8,5 nM.

Dopamin-β-hydroksylaseinhibering *in vivo*

I det etterfølgende beskrives en *in vivo*-analyse for å identifisere forbindelser som inhiberer dopamin-β-hydroksylase (DBH). Analysen baserer seg på dopamin- og norepinefrin-vevskonsentrasjoner og påvirkningen av testforbindelsene på disse.

Normaltensive eller spontant hypertensive hannrotter

ble dosert med vehikkel (1-10 ml/kg) eller testforbindelse (0,3-100 mg/kg) ved oral eller intravenøs administrering. Noen rotter ble dosert 1-2 ganger daglig i inntil 24 dager. 2-12 timer etter den siste dose ble rottene bedøvd med halotan og dekapitert. Utvalgte vev (f.eks. cerebrokortikalt, medulært, mesenteriumarterielt og venstreventrikulært) ble hurtig uttatt, veid og plassert i 0,4 ml kald perklorsyre. Vevskonsentrasjoner av dopamin og norepinefrin ble målt ved hjelp av HPLC og elektrokjemiske påvisningsmetoder.

Testforbindelsene ble analysert i et bredt doseområde, og deres virkninger ble sammenlignet med virkningene av kontrollene. DBH-inhibering ble definert som en statistisk signifikant ($p \leq 0,05$) reduksjon av norepinefrinkonsentrasjon, en ledsagende økning av dopaminkonsentrasjon og en økning i forholdet mellom dopamin og norepinefrin.

Ved å gå frem som ovenfor, ble forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse testet og funnet å besitte DBH-inhibitorisk aktivitet. Virkningen av 5-(S)-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid på dopamin- og norepinefrinvev (g/g) og dopamin-/norepinefrinforholdet (g/g) i den venstre ventrikkel hos spontant hypertensive rotter etter tre orale doser gitt med 12 timers mellomrom, er oppsummert i den følgende tabell. Verdier er presentert som gjennomsnittet (9 rotter/gruppe) ± standardavvik.

Dose (mg/kg, po)	Norepinefrin	Dopamin	Dopamin/norepinefrin
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

Blodtrykksreduserende virkninger

I det følgende beskrives en analyse for å identifisere forbindelser som reduserer blodtrykk.

Spontant hypertensive hannrotter ble bedøvd, og en kanyle ble innsatt i en låraterie eller i en halsarterie for kontinuerlig overvåkning av blodtrykk. Rottene ble tillatt 30-60 minutter for å komme seg etter bedøvelsen, og deretter ble basale blodtrykksnivåer erholdt. Rottene ble dosert med vehikkel (10 ml/kg) eller testforbindelse (0,3-30 mg/kg) ved oral eller intravenøs administrering og fulgt i 4-6 timer.

Testforbindelsene ble analysert i et bredt doseområde, og blodtrykksreduserende aktivitet ble definert som en statistisk signifikant ($p \leq 0,05$) reduksjon av blodtrykk sammenlignet med de vehikkelbehandlede rotter.

Ved å gå frem som ovenfor, ble forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse testet og funnet å besitte blodtrykksreduserende aktivitet. Virkningen av f.eks. 5-(S)-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid på endringen av gjennomsnittlig arterielt blodtrykk fra tiden før dosering til 4 timer etter administrering av en enkelt oral dose (mg/kg) gitt til innesperrede, spontant hypertensive rotter, er oppsummert i den følgende tabell.

Dose (mg/kg)	Endring i gjennomsnittlig arterielt trykk
0	20 mmHg
0,3	27 mmHg
1,0	32 mmHg
3,0	41 mmHg
10	53 mmHg

Toksisitet

5-(S)-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-

naftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tionhydroklorid var ikke mutagent i et sett av undersøkelser. Den letale orale dose av forbindelsen var 1000 mg/kg for mus og større enn henholdsvis 2500 og 400 mg/kg for rotter og hunder.

Det følgende er representative farmasøytiske formuleringer inneholdende en forbindelse med formel I.

Oral formulering

En representativ løsning for oral administrering inneholder:

Forbindelse med formel I	70-700 mg
Sitronsyremonohydrat	105 mg
Natriumhydroksid	18 mg
Smaksmiddel	
Vann	q.s. til 100 ml

Intravenøs formulering

En representativ løsning for intravenøs administrering inneholder:

Forbindelse med formel I	7-70 mg
Dekstrosemonohydrat	q.s til å gjøre isotonisk
Sitronsyremonohydrat	1,05 mg
Natriumhydroksid	0,18 mg
Vann	q.s. til 1,0 ml

Tablettformulering

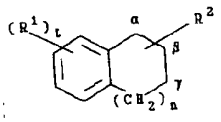
En representativ tablettform av en forbindelse med formel I kan inneholde:

Forbindelse med formel I	25 %
Mikrokrystallinsk cellulose	54 %
Stearinsyre	20 %
Kolloidalt silisiumoksid	1 %

Ved å gå frem som ovenfor, kan det fremstilles representative farmasøytiske formuleringer inneholdende en forbindelse med formel II eller III.

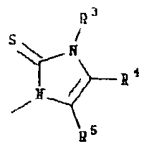
Patentkrav

1. Forbindelse med formel I eller en forløperforbindelse derav:

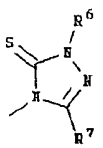


I

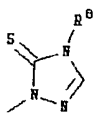
karakterisert ved at:
n er 0, 1 eller 2;
t er 0, 1, 2 eller 3;
R^1 er uavhengig av hverandre halogen, hydroksy eller (C_{1-4})-alkyloksy; og
R^2 er bundet i α-, β- eller γ-posisjonen og er en gruppe utvalgt fra formlene (a), (b) og (c):



(a)



(b)



(c)

hvori:
R^4 er hydrogen, R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ {hvori q er 0, 1, 2, 3 eller 4, og R^9 er karboksy, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl, karbamoyl eller en gruppe utvalgt fra fenyl, pyridyl eller

pyridazinyl (hvilken gruppe eventuelt er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig av hverandre utvalgt fra hydroksy, (C_{1-4})alkyloksy, cyan, 1H-tetrazol-5-yl, karboksy og (C_{1-4})alkyloksykarbonyl)}, og R^5 er hydrogen eller NH_2,
eller R^4 og R^5 er begge hydrogen og R^3 er $-NHR^{10}$ (hvori R^{10} er hydrogen eller (C_{1-4})alkanoyl);
eller R^5 er hydrogen, R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), og R^4 er (C_{1-4})alkyl, di-(C_{1-4})alkylaminometyl, formyl, 1-hydroksy(C_{1-4})alkyl eller $-CH_2NHR^{13}$ {hvori R^{13} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl, karboksy-(C_{1-4})alkyl, karbamoyl, karbamoyl-(C_{1-4})alkyl eller fenyl(C_{1-4})alkyl (eventuelt ytterligere substituert med karboksy eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl)};
eller R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), R^4 er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er (C_{1-4})alkyloksy), og R^5 er cyan, hydroksymetyl, 1H-tetrazol-5-yl, 4,5-dihydroimidazol-2-yl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl, $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er amino, hydroksy, (C_{1-4})alkoksy, 2-(dimetylamino)etylamino, 4-metylpiperazin-1-yl, 2-(dimetylamino)etylmerkapto, 4-(metylsulfonylamino)anilino, 1H-tetrazol-5-ylamino), $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ (hvori R^{15} og R^{16} uavhengig av hverandre er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller trifluor(C_{1-4})alkyl) eller $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} er hydrogen, (C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoksykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})-alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, eller en gruppe utvalgt fra benzoyl, pikolinyl, nikotinyl og 2-furanoyl, eller $-C(NR^{11})NHR^{12}$ (hvori R^{11} og R^{12} uavhengig av hverandre er hydrogen, acetyl eller t-butoksykarbonyl) og R^{17} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyl);
eller R^3 er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), og R^4 og R^5 er uavhengig av hverandre di-(C_{1-4})alkylaminometyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl eller hydroksymetyl;
R^6 er hydrogen eller 2-karboksyetyl;
R^7 er hydrogen, piperazin-1-ylmetyl, (C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} er hydrogen eller

(C_{1-4})alkyloksykarbonyl og R^{17} er hydrogen), og
R^8 er hydrogen, eller -NHR^{10} (hvori R^{10} er hydrogen eller (C_{1-4})alkanoyl);
og farmasøytisk akseptable salter, individuelle isomerer og blandinger av isomerer derav, med det forbehold at:
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og n er 1, R^1 er 7-metoksy eller 6-klor, 7-fluor, 7-brom eller 7-klor (t er 1) eller 5,7-dimetoksy eller 6,7-diklor (t er 2), R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er -COR^{14} hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen; eller
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og t er 0, n er 1, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er -COR^{14} hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen; eller
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og n er 1, R^1 er 5-metoksy (t er 1), R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen og R^5 er -COR^{14} hvor R^{14} er isopropoksy, så kan R^2 ikke finne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og n er 1, t er 0, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen og R^5 er -COR^{14}, hvor R^{14} er n-propoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og R^1 er 5,7-diklor (t er 2), R^2 er (a), n er 1, R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er -COR^{14} hvor R^{14} er etoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form og t er 0, n er 1, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er -COR^{14} hvor R^{14} er hydroksy, metoksy eller etoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, R^1 er 7-fluor, 7-klor, 7-metoksy, 5-fluor, 5-klor eller 5-brom (t er 1), 5,7-diklor (t er 2), n er 0, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er -COR^{14} hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, R^1 er 7-fluor (t er 1), n er 0, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er -COR^{14} hvor R^{14} er etoksy, så kan R^2 ikke befinne

seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, t er 0, n er 0, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, t er 0, n er 2, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er metoksy eller etoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når forbindelsen foreligger i sin merkapto-tautomere form, R^1 er klor, t er 2, n er 2, R^2 er (a), R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er metoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
når t er 0, n er 1, R^3 og R^4 er begge hydrogen, R^5 er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er amino, så kan R^2 ikke befinne seg i α-posisjonen;
eller
når t og n begge er 0, R^3 er hydrogen og R^4 og R^5 begge er $-COR^{14}$ hvor R^{14} er etoksy, så kan R^2 ikke befinne seg i γ-posisjonen.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^2 er en gruppe med formel (a), (b) eller (c) og er bundet i β-posisjonen.

3. Forbindelse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^2 er en gruppe med formel (a) bundet i β-posisjonen, n er 0 eller 1, og R^5 er di-(C_{1-4})alkylaminometyl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NHR^{10}$.

4. Forbindelse ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at n er 1, t er 2, og R^1 er fluor, fortrinnsvis i 5- og 7-posisjonen.

5. Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^5 er aminometyl, nemlig 5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og farmasøytisk akseptable salter

derav, fortrinnsvis (S)-5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion-hydroklorid; eller
R^5 er ureidometyl, nemlig 5-ureidometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis (S)-5-ureidometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion; eller
R^5 er acetylaminometyl, nemlig N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]acetamid og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]acetamid.

6. Forbindelse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^2 er en gruppe med formel (b) bundet i β-posisjonen, n er 0 eller 1, og R^7 er piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NHR^{10}$.

7. Forbindelse ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at n er 1, t er 2, og R^1 er fluor, fortrinnsvis i 5- og 7-posisjonen.

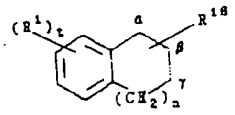
8. Forbindelse ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^6 er hydrogen, og R^7 er aminometyl, nemlig 5-aminometyl-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis (S)-5-aminometyl-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tionhydroklorid.

9. Forbindelse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^2 er en gruppe med formel (c) bundet i β-posisjonen, n er 0 eller 1, og R^8 er amino.

10. Forbindelse ifølge krav 9,

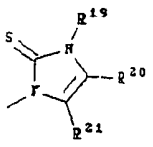
k a r a k t e r i s e r t v e d at n er 1, t er 2, og R^1 er fluor, fortrinnsvis i 5- og 7-posisjonen, nemlig 4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-tion, fortrinnsvis (S)-4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion.

11. Forløperforbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er en forbindelse med formel II:

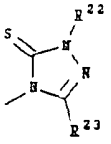


II

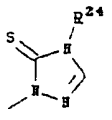
hvori:
n er 0, 1 eller 2;
t er 0, 1, 2 eller 3;
R^1 er uavhengig av hverandre halogen, hydroksy eller (C_{1-4})-alkyloksy; og
R^{18} er bundet til α-, β- eller γ-posisjonen og er en gruppe utvalgt fra formel (d), (e) og (f):



(d)



(e)



(f)

hvori:
R^{20} er hydrogen, R^{19} er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ {hvori q er 0, 1, 2, 3 eller 4, og R^9 er karboksy, (C_{1-4})alkyloksykarbonyl,

karbamoyl eller en gruppe utvalgt fra fenyl, pyridyl eller pyridazinyl (hvilken gruppe eventuelt er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig av hverandre utvalgt fra hydroksy, (C_{1-4})alkyloksy, cyan, 1H-tetrazol-5-yl, karboksy og (C_{1-4})alkyloksykarbonyl)}, og R^{21} er $-NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyl, og R^{26} er 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, glysyl, L-histidyl, L-isoleucyl, L-leucyl, L-lysyl, L-metionyl, L-ornitinyl, L-fenylalanyl, L-prolyl, L-seryl, L-treonyl, L-tryptofyl, L-tyrosyl, L-valyl, 1-aminosyklopropylkarbonyl, 1-aminosyklobutylkarbonyl, 1-aminosyklopentylkarbonyl eller 1-aminosykloheksylkarbonyl);
eller R^{20} og R^{21} er hydrogen, og R^{19} er $-NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
eller R^{21} er hydrogen, R^{19} er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), og R^{20} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
eller R^{19} er hydrogen eller $-(CH_2)_qR^9$ (hvori q og R^9 er som definert ovenfor), R^{20} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er amino, hydroksy(C_{1-4})alkyloksy, 2-(dimetylamino)-etylamino, 4-metylpiperazin-1-yl, 2-(dimetylamino)etylmerkapto, 4-(metylsulfonylamino)anilino eller 1H-tetrazol-5-ylamino), og R^{21} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
og R^{22} er hydrogen eller 2-karboksyetyl;
R^{23} er $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
og R^{24} er $NR^{25}R^{26}$ (hvori R^{25} og R^{26} er som definert ovenfor);
og farmasøytisk akseptable salter, individuelle isomerer og blandinger av isomerer derav.

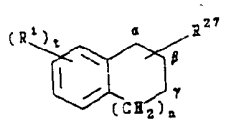
12. Forbindelse ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^{18} er en gruppe med formel (d) bundet i β-posisjonen, n er 0 eller 1, t er 2, R^1 er fluor, og R^{21} er $-CH_2NHR^{26}$.

13. Forbindelse ifølge krav 12,

karakterisert ved at R^1 er fluor i 5- og 7-posisjonen, og R^{26} er L-arginyl, L-α-aspartyl, L-β-aspartyl, L-histidyl eller L-ornitinyl.

14. Forbindelse ifølge krav 13, karakterisert ved at R^{26} er L-α-aspartyl, nemlig 3S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]succinamidsyre og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis 3S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]succinamidsyrehydroklorid; eller
R^{26} er L-histidinyl, nemlig 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionamid og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionamiddihydroklorid; eller
R^{26} er L-ornitinyl, nemlig 2S,5-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]valeramid og farmasøytisk akseptable salter derav, fortrinnsvis 2S,5-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]valeramiddihydroklorid.

15. Forløperforbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er en forbindelse med formel III:

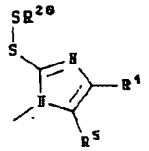


III

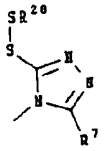
hvori:
n er 0, 1 eller 2;
t er 0, 1, 2 eller 3;

R^1 er uavhengig av hverandre halogen, hydroksy eller (C_{1-4})-alkyloksy; og

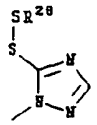
R^{27} er bundet i α-, β- eller γ-posisjonen og er en gruppe utvalgt fra formlene (g), (h) og (i):



(g)



(h)



(i)

hvori:

R^4 er hydrogen, og R^5 er hydrogen eller $-NH_2$;

eller R^5 er hydrogen, og R^4 er (C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylaminometyl, 1-hydroksy-(C_{1-4})alkyl eller $-CH_2NHR^{13}$ {hvori R^{13} er hydrogen, (C_{1-4})alkyl, karboksy(C_{1-4})alkyl, karbamoyl, karbamoyl(C_{1-4})alkyl eller fenyl(C_{1-4})alkyl (eventuelt ytterligere substituert med karboksy eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl)};

eller R^4 er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er (C_{1-4})alkyloksy, og R^5 er hydroksymetyl, 1H-tetrazol-5-yl, 4,5-dihydroimidazol-2-yl, pyrrolidin-1-ylmetyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl, piperazin-1-ylmetyl, 4-(C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl, $-C(O)R^{14}$ (hvori R^{14} er amino, hydroksy, (C_{1-4})alkoksy, 2-(dimetylamino)etylamino, 4-metylpiperazin-1-yl, 2-(dimetylamino)etylmerkapto, 4-(metylsulfonylamino)-anilino, 1H-tetrazol-5-ylamino, $-C(NH)NR^{15}R^{16}$ (hvori R^{15} og R^{16} uavhengig av hverandre er hydrogen, (C_{1-4})alkyl eller trifluor(C_{1-4})alkyl) eller $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} er hydrogen, (C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoksykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})-alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, eller en gruppe utvalgt fra benzoyl, pikolinyl, nikotinyl og 2-furanoyl, eller $-C(NR^{11})NHR^{12}$ (hvori R^{11} og R^{12} uavhengig av hverandre er hydrogen, acetyl eller t-butoksykarbonyl), og R^{17} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyl);

eller R^4 og R^5 er uavhengig av hverandre di-(C_{1-4})alkylamino-

metyl, piperidin-1-ylmetyl, morfolin-4-ylmetyl eller hydroksymetyl;
R^6 er hydrogen eller 2-karboksyetyl;
R^7 er hydrogen, piperazin-1-ylmetyl, (C_{1-4})alkylpiperazin-1-ylmetyl eller $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (hvori R^{10} er hydrogen eller (C_{1-4})alkyloksykarbonyl og R^{17} er hydrogen);
og R^{28} er (C_{2-6})alkyl {hvilken alkylgruppe er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig av hverandre utvalgt fra $-N(R^{29})_2$, $-C(O)OR^{30}$, $-PO(OR^{30})_2$, $-SO_3R^{30}$, $-SO_2NHR^{30}$ og $-OR^{30}$ (hvori R^{29} uavhengig av hverandre er hydrogen, acetyl eller trifluoracetyl, og R^{30} er uavhengig av hverandre hydrogen eller (C_{1-5})alkyl)};
og farmasøytisk akseptable salter, individuelle isomerer og blandinger av isomerer derav.

16. Forbindelse ifølge krav 15,
k a r a k t e r i s e r t v e d at R^{27} er en gruppe med formel (g) bundet i β-posisjonen, n er 0 eller 1, t er 2, og R^1 er fluor, fortrinnsvis i 5- og 7-posisjonen.

17. Forbindelse ifølge krav 16,
k a r a k t e r i s e r t v e d at R^{28} er en gruppe utvalgt fra etyl, 1,1-dimetyletyl og propyl (hvilken gruppe er ytterligere substituert med 1-2 substituenter uavhengig av hverandre utvalgt fra karboksy, metoksykarbonyl, amino og trifluoracetylamino), fortrinnsvis (R)-2-amino-2-metoksykarbonyletyl, (R)-2-amino-2-karboksyetyl, (R)-2-trifluoracetylamino-2-metoksykarbonyletyl, 2-aminoetyl, (S)-2-amino-2-karboksy-1,1-dimetyletyl eller 3-amino-3-karboksyprop-1-yl.

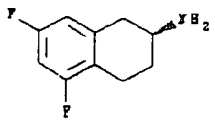
18. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1, 2, 11, 14 eller 15.

19. Anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge krav 1, ved fremstilling av et medikament for behandling av en tilstand som kan forbedres ved hjelp av et legemiddel som

inhiberer dopamin-β-hydroksylase i et dyr med behov for en slik behandling, spesielt kongestiv hjertesvikt.

20. Anvendelse ifølge krav 19, der forbindelsen er 5-aminometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller
5-ureidometyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-tion; eller
N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]acetamid; eller
5-aminometyl-4-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion, eller farmasøytisk akseptable salter derav; eller
4-amino-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)-2,4-dihydro[1,2,4]triazol-3-tion; eller en forløperforbindelse utvalgt fra forbindelsene ifølge kravene 11 og 15, slik som:
3S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]succinamidsyre eller farmasøytisk akseptable salter derav; eller
2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionamid eller farmasøytisk akseptable salter derav; eller
2S,5-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmetyl]valeramid eller farmasøytisk akseptable salter derav.

21. Forbindelse,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formel:



og betegnes (S)-5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ylamin.