Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DF

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 06042750

54 **TÍTULO** Derivados 1-Amino-2-oxi sustituidos del tetrahidronaftaleno, procedimiento para preparacion y su uso como Antinflamatorio

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/435, C07D209/45 209/74

71 **SOLICITANTE** Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Mullerstrasse 178, 13342, Berlin Alemania

74 **APODERADO** J Ian RaisBeck

22 **BOGOTÁ, D. C.,** Mayo 5 de 2006

(FORMA P 10)

06/62

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-042750- -00000-0000 Fec: 2006-05-05 16:04:00
Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTES Y M Fre 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 056

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-05-2006

(1) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178, 13342, Berlin Alemania
Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA
Lugar de Constitución: ALEMANIA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/011370 Fecha Octubre 6, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/034939 Fecha Abril 21, 2005

(6) **Título (54)** DERIVADOS 1-AMINO-2-OXI SUSTITUIDOS DEL TETRAHIDRONAFTALENO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO ANTIINFLAMATORIO.

(7) **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4035, 31/404, 31/472, 31/416, 31/4709, 31/517, 31/4406, 31/502, C07D 209/48, 217/24, 231/56, 209/34, 215/38, 239/74, 213/74,

(8) **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	Octubre 8, 2003	103 47 386.6
DE	Octubre 8, 2003	103 47 383.1
DE	Abril 5, 2004	10 2004 017 662.0

(9) **Comprobante de pago No.** 06-33.216 **Fecha** Mayo 4, 2006

(10) **ANEX S**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05.122.785 (Adjunto copia simple)
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/011370

Hartmut REHWINKEL
Blücherstrasse 13
D-10961 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Stefan BÄURLE
Bootsbauerstrasse 18
D-10245 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Markus BERGER
Malplaquetstrasse 35
D-13347 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Norbert SCHMEES
Alt-Wittenau 38G
D-13437 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Heike SCHÄCKE
Gartenstrasse 105
D-10115 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Konrad KROLIKIEWICZ
Ehrenpreisweg 33
D-12357 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Anne MENGEL
Bredowstrasse 24
D-10551 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Duy NGUYEN
Heinrich-Heine-Strasse 27
D-10179 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Stefan JAROCH
Niebuhrstrasse 66
D-10629 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Werner SKUBALLA
Mattersburger Weg 12
D-13465 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-042750- -00000-0000 Fec: 2006-05-05 18:04:00
Dep: 2000 NUEGREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYI Ere 376 FABENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 856

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,216
FECHA : MAYO 4 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832340	04/05/2006	4,643,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____



ACTUACIÓN NOTARIAL



N 004947041

FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTITRES** de **JUNIO** del año **DOS MIL CINCO**, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, **COMPARECE: Gerardo MESSERER**, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad, persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- **INTERVIENE:** por su propio derecho.- **Y EXPRESA: PRIMERO:** Que la Sociedad **"SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT"**, con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y trascripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO:** En consecuencia **DICE:** Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **CARLOS REINALDO OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT"** y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten **exclusivamente** ante las autoridades de **COLOMBIA** que correspondan y realicen los

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y CUATRO.- ....- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad, persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín, Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requirente tiene interés legítimo en su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOELLER & CO (sigue texto en idioma extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178 13353 Berlin, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a

ACTUACION NOTARIAL

N 004947042

GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran en ...., en Sudamerica, Centroamérica ...., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar

N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa. ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma nacional la que transcripta textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los siguientes textos que traducidos dicen:).- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr. Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.- Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de

ACTUACION NOTARIAL

N 004947043

Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.- Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 – Sello (Hay un sello en oblea sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN– El Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning – Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173.".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF".- En el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES $20.00. CTPBA. UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.

N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor Publico: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número: 3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado apoderado.-....- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte. Escribana Mat. 4413.".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente el compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA
ACTUACION NOTARIAL

N 004947044

el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mi: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

ESCRIBANA
MARIA SILVINA
LASARTE

CECBA - LEY484 CCBA
LEGALIZACION
050623226358
$20.00
23/05/2005 14:48:41

CECBA - LEY484 CCBA
050623035431
$30.00
23/05/2005 14:49:49

COLEGIO DE ESCRIBANOS

N 004947044

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

GIO DE
BANOS
UDAD de
OS AIRES

En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre

COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLE

10. Firma

ESC. ARGENTINO M.A. ROSSI (h.)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

10

I 006549485

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 050623226358/6 **La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2005

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. April 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/034939 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 31/4035, 31/404, 31/472, 31/416, 31/4709, 31/517, 31/4406, 31/502, C07D 209/48, 217/24, 231/56, 209/34, 215/38, 239/74, 213/74

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011370

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Oktober 2004 (06.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 47 386.6 8. Oktober 2003 (08.10.2003) DE
103 47 383.1 8. Oktober 2003 (08.10.2003) DE
10 2004 017 662.0 5. April 2004 (05.04.2004) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstraße 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: REHWINKEL, Hartmut; Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). BÄURLE, Stefan; Bootsbauerstrasse 18, 10245 Berlin (DE). BERGER, Markus; Malplaquetstr. 35, 13347 Berlin (DE). SCHMEES, Norbert; Alt-Wittenau 38G, 13437 Berlin (DE). SCHÄCKE, Heike; Gartenstr. 105, 10115 Berlin (DE). KROLIKIEWICZ, Konrad; Ehrenpreisweg 33, 12357 Berlin (DE). MENGEL, Anne; Bredowstrasse 33, 10551 Berlin (DE). NGUYEN, Duy; Heinrich-Heine-Strasse 27, 10179 Berlin (DE). JAROCH, Stefan; Mattersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE). SIKUBALLA, Werner; Mattersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE).

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

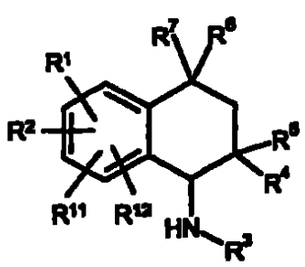
(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,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

Veröffentlicht:
— *mit Internationalem Recherchenbericht*

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

(54) Title: 1-AMINO-2-OXY-SUBSTITUTED TETRAHYDRONAPHTALENE DERIVATIVES, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND THEIR USE AS ANTIPHLOGISTICS

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



(I)

(57) Abstract: The invention relates to polysubstituted tetrahydronaphtalene derivatives of formula (I), to methods for the production thereof, and to their use as antiphlogistics. The substituents are defined in Claim 1.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft mehrfach substituierte Tetrahydronaphthalinderivate der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

WO 2005/034939 A1

1-AMINO-2-OXY-SUBSTITUIERTE TETRAHYDRONAPHTALINDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ENTZÜNDUNGSHEMMER

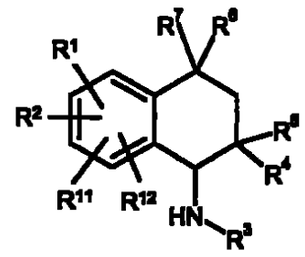
Die Erfindung betrifft Tetrahydronaphthalinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

Aus dem Stand der Technik (DE 100 38 639 und WO02/10143) sind offenkettige nicht steroidale Entzündungshemmer bekannt. Diese Verbindungen zeigen im Experiment Wirkdissoziationen zwischen antiinflammatorischen und unerwünschten metabolischen Wirkungen und sind den bisher beschriebenen, nichtsteroidalen Glucocorticoiden überlegen oder weisen zumindest eine ebenso gute Wirkung auf.

Die Selektivität sowie die pharmakokinetischen Parameter der Verbindungen des Standes der Technik sind jedoch noch verbesserungsbedürftig.
Daher war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, deren Selektivität gegenüber den anderen Steroidrezeptoren sowie deren pharmakokinetische Eigenschaften mindestens ebenso gut oder besser als die der Verbindungen des Standes der Technik sind.

Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, dargelegt in den Patentansprüchen, gelöst.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Stereoisomere der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

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

Cyanogruppe, eine Nitrogruppe,
oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hyroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein können durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen), (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Hydroxygruppen, NR^8R^9-Gruppen, Exomethylengruppen, Sauerstoff substituierte, gegebenenfalls 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe

wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe , eine Heterocyclylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)-Alkenylheterocyclylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, eine (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkinylarylgruppen,
eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte, 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheteroarylgruppe oder eine (C_2-C_8)Alkenylheteroarylgruppe, eine (C_2-C_8)Alkinylheteroarylgruppe wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Tetrahydronaphthalinsystem verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_8)-Cycloalkylring

bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 2, worin

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

Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_8)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hyroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen, wobei R^{13} Wasserstoff oder (C_1-C_5)-Alkyl bedeutet), (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Hydroxygruppen, NR^8R^9-Gruppen, Exomethylengruppen, Sauerstoff substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_8)-Cycloalkylring

bedeuten.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe,
oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(C_1$-C_3-alkyl$)-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder(CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hyroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3

COOR^{13}-Gruppen), (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Exomethylengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe , eine Heterocyclylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)-Alkenylheterocyclylgruppe, (C2-C8)Alkinylarylgruppen, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, eine (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe,
eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte, 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheteroarylgruppe oder eine (C_2-C_8)Alkenylheteroarylgruppe
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Tetrahydronaphthalinsystem verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

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

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

oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(C_1-C_5\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}-$, $-NH-N=CH-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder(CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hyroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen), (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Exomethylengruppen, Sauerstoff substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein

kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}-$, $-NH-N=CH-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen, wobei R^{13} Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet), (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Exomethylengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_6)-Alkylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe , eine Heterocyclylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)-Alkenylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)Alkinylarylgruppen, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, eine (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe,
eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2 (C_1-C_6)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte, 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheteroarylgruppe oder eine (C_2-C_8)Alkenylheteroarylgruppe
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Tetrahydro-

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

R^8 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten, mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-$(CH_2)_n$-O-, –O-$(CH_2)_n$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-,-NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(C_1-C_3-alkyl)-$(CH_2)_{n+1}$-, -NH-N=CH-,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls

substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_6)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen), (C_1-C_6)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Exomethylengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_6)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_6)-Alkylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe , eine Heterocyclylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)-Alkenylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)Alkinylarylgruppen, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, eine (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe,
eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C_1-C_6)-Alkylgruppen, 1-2 (C_1-C_6)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte, 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheteroarylgruppe oder eine (C_2-C_8)Alkenylheteroarylgruppe
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Tetrahydronaphthalinsystem verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten, mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-$(CH_2)_n$-O-, –O-$(CH_2)_n$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-,-NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(C_1-C_3-alkyl)-$(CH_2)_{n+1}$-, -NH-N=CH-,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder(CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hyroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen), (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Exomethylengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-

Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten, mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_6)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder eine Naphthylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe,
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_6)Alkylarylgruppe, (C_2-C_6)Alkenylarylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_6)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_6)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten,

mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkythiogruppe, eine (C_1-C_6)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-$(CH_2)_n$-O-, –O-$(CH_2)_n$-CH_2-,

-O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_6)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe,
eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe,
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_8)-Cycloalkylring

bedeuten,

mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine (C_1-C_5)-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-$(CH_2)_n$-O-, –O-$(CH_2)_n$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-, wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen oder Halogenatome, substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls mit C_1-C_8-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_5-Alkoxy substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und

gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein können mit 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_3)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_3)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen, und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring bedeuten,

mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine (C_1-C_5)-Alkoxygruppe, oder zusammen eine (C_1-C_2)-Alkylendioxy-Gruppe, wobei dann R^1 und R^2 direkt benachbart sein müssen,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls mit C_1-C_5-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_5-Alkoxy substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe,

wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein können mit 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_3)-Alkylgruppen, 1-2 Exomethylengruppen und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten,

mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder (CO)-C_1-C_6-Alkyl sein können,

R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch eine Gruppe ausgewählt aus 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, oder 1-3 (C_1-C_6)-Alkoxygruppen,
eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder eine Naphthylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe,
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten,
mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkythiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-$(CH_2)_n$-O-, –O-$(CH_2)_n$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,

wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch eine Gruppe ausgewählt aus 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, oder 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen,
eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe,
eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe,
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_5)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_8)-Cycloalkylring

bedeuten,

mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine (C_1-C_5)-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-,

wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, eine gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein können mit 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_3)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_3)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen, und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten,

mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1–C_5)-Alkylgruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine (C_1-C_5)-Alkoxygruppe, oder

zusammen eine (C_1-C_2)-Alkylendioxy-Gruppe, wobei dann R^1 und R^2 direkt benachbart sein müssen,

R^3 eine gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein können mit 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_3)-Alkylgruppen, 1-2 Exomethylengruppen und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^4 eine Hydroxygruppe

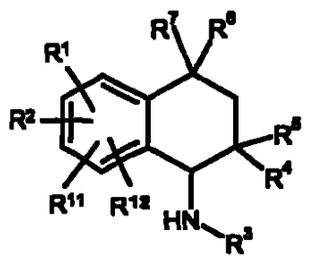
R^5 eine (C_1-C_6)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_6)-Alkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten,

mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

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



(I)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte(C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, -O-CH=CH-, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $N(C_1$-C_3-alkyl$)-(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-, wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl oder(CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hyroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen), (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Exomethylengruppen, Sauerstoff substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein

kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10}
wobei R^{10} eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

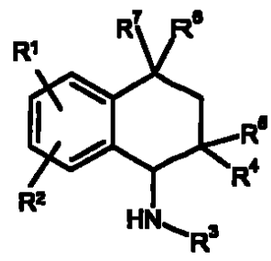
R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

Die Stereoisomere der Formel II werden von der allgemeinen Formel I mit umfaßt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft Stereoisomere der allgemeinen Formel (II),



(II)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $N(C_1$-C_3-alkyl$)-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,

wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder(CO)-C_1-C_6-Alkyl sein können,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen), (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Exomethylengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10}
wobei R^{10} eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkythiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder

Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder (CO)-C_1-C_6-Alkyl sein können,

R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_6)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_6)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_6)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_6)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_6)Alkylarylgruppe, (C_2-C_6)Alkenylarylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_6)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_6)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_6)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-$(CH_2)_n$-O-, –O-$(CH_2)_n$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-,

wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

oder NR^8R^9,

wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen oder Halogenatome, substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine (C_1-C_5)-Alkoxygruppe, oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$,

wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

R^3 eine eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen oder Halogenatome, substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls mit C_1-C_5-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_5-Alkoxy substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe ,
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein können mit 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_3)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_3)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen, und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

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

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine (C_1-C_5)-Alkoxygruppe, oder zusammen eine (C_1-C_2)-Alkylendioxy-Gruppe, wobei dann R^1 und R^2 direkt benachbart sein müssen,

R^3 eine gegebenenfalls mit C_1-C_5-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_5-Alkoxy substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-,

Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe,
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein können mit 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_3)-Alkylgruppen, 1-2 Exomethylengruppen und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

Ein besonderer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere gemäß Anspruch 1, die am aromatischen Ring des Tetrahydronaphthalinsystems Substituenten tragen, ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, $COOR^{13}$, NR^8R^9, C_1-C_6-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano-, Nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}-$, $-NH-N=CH-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind. Wobei dann die zweibindigen Reste im Sinne der Erfindung als zwei Substituenten zu zählen sind.

R^{13} bedeutet Wasserstoff oder C_1-C_{10}- bzw. C_1-C_6-Alkyl. Wenn R^1/R^2 $COOR^{13}$ bedeutet, dann ist tert.Butyl für R^{13} bevorzugt.
Ein besonderer Gegenstand ist, wenn R^3 durch einen Rest gebildet wird, der $COOR^{13}$ als Substituenten enthält, wobei R^{13} C_1-C_{10}- bzw. C_1-C_6-Alkyl bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere gemäß Anspruch 2, die am aromatischen Ring des Tetrahydronaphthalinsystems drei Substituenten tragen, ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano-, Nitro, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}-$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}-$, $-NH-N=CH-$,

wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind. Wobei dann die zweibindigen Reste im Sinne der Erfindung als zwei Substituenten zu zählen sind.

Eine Untergruppe dieser Stereoisomere sind die Stereoisomere der Formel I oder II gemäß Anspruch 2, bei denen R^1 und R^2 gemeinsam die Reste –$O-(CH_2)_n-O$-, –$O-(CH_2)_n-CH_2$-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-, -$NH-(CH_2)_{n+1}$-, -$N(C_1-C_3$-alkyl$)-(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH- bedeuten. Die jeweils endständigen Atome der oben aufgeführten zweibindigen Gruppen sind mit direkt benachbarten Kohlenstoffatomen des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft.

Eine Untergruppe sind die Stereoisomere gemäß Anspruch 2, bei denen R^1, R^2 R^{11}oder R^{12} ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro.

Eine weitere Untergruppe sind die Stereoisomere gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen R^1, R^2 R^{11}oder R^{12} ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1-C_6-Alkyl, gegebenenfalls substituiertem C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano.

Eine weitere Untergruppe stellen die Stereoisomere der Formel I oder II gemäß Anspruch 2 dar, in denen die Alkylreste R^1 und R^2 die Bedeutung -$(CH_2)_{n+2}$- haben und somit zusammen mit dem Kohlenstoffatom der Kette einen 5 bis 6-gliedrigen Ring bilden.

Ein besonderer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II, die am aromatischen Ring des Tetrahydronaphthalinsystems einen oder zwei Substituenten tragen, ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Nitro, –$O-(CH_2)_n-O$-, –$O-(CH_2)_n-CH_2$-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-, -$NH-(CH_2)_{n+1}$, $N(C_1-C_3$-alkyl$)-(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind.

Eine Untergruppe sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I, die am aromatischen Ring des Tetrahydronaphthalinsystems zwei Substituenten

tragen, ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_5-Alkyl, C_1-C_5-Alkoxy, C_1-C_5-Perfluoralkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano-, Nitro, -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-, -NH-$(CH_2)_{n+1}$-, - N(C_1-C_3-alkyl)-$(CH_2)_{n+1}$-, -NH-N=CH-, wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind. Wobei dann die zweibindigen Reste im Sinne der Erfindung als zwei Substituenten zu zählen sind.

Ein weiter Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II nach Anspruch 1 oder 2, worin R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen, (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatomen, Exomethylengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können, bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der Formel I oder II, worin R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, eine gegebenenfalls subetituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Stickstoffatom verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können, bedeutet.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II, worin R^3 eine gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten aus der

Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, CF_3, Nitro, $COOR^{13}$, NR^8R^9 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet.

Ein bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II gemäß der Ansprüche 1-6, worin R^3 eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen, die selbst gegebenenfalls substituiert sein können durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen, wobei R^{13} Wasserstoff oder (C_1-C_5)-Alkyl bedeutet,
(C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Hydroxygruppen, NR^8R^9-Gruppen, Exomethylengruppen, Sauerstoff substituierte, gegebenenfalls 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II gemäß der Ansprüche 1-6, worin R^3 eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen, die selbst gegebenenfalls substituiert sein können durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen, wobei R^{13} Wasserstoff oder (C_1-C_5)-Alkyl bedeutet,
(C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Hydroxygruppen, NR^8R^9-Gruppen, Exomethylengruppen, Sauerstoff substituierte, gegebenenfalls 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann, und R^5 eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe bedeutet.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I, worin R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, eine gegebenenfalls mit C_1-C_5-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_5-Alkoxy substituierte Phenyl-, Naphthyl-,

Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Dihydrochinolinyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe bedeutet.

Ein besonderer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II, worin R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, eine gegebenenfalls mit C_1-C_6- Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazol- oder Indolylgruppe bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der Formel (I), worin R^3 Phthalidyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Thiophthalidyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der Formel (I), worin R^3 Dihydroisochinolinyl-, Dihydrochinolinyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl- bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I worin R^3 eine Isochinolonyl-, Chinolonyl-, Chinazolinyl- oder Phthalazinylgruppe bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II worin R^3 eine gegbenenfalls substituierte Isochinolonyl-, Chinolonyl-, Chinazolinyl-, Phthalazinyl-, Indazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl-, Isochinolonyl, Dihydroindolonyl, Dihydroindolyl-, Dihydroindolonyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Phthalidylgruppe bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I worin R^3 Isochinolin-1(2H)on-5yl, Chinolin-2(1H)-on-5yl-, 8- oder 7-Fluor-2-methyl-chinazolin, 7,8-Difluor-4-methyl-chinazolin, 7,8-Difluor-2-methyl-chinazolin oder 2-Methyl-phthalazin-1-on bedeutet.

Der Rest R^3 ist über das Amin an das Tetrahydronaphthalinsystem gebunden. Wenn der Rest R^3 mehrere Positionen aufweist, die chemisch möglich sind, um an das Ringsystem gebunden zu sein, dann umfaßt die vorliegende Erfindung alle diese Möglichkeiten.

Der Rest R^3 wird auch von der vorliegenden Erfindung mit umfaßt, wenn er an einer oder mehreren Stellen hydriert ist.

Als Substituenten der mono- oder bizyklischen Heteroarylgruppen (heterozyklischen Gruppen) R^3, so wie sie vorangegangen definiert wurden, kommen an chemisch geeigneten Positionen beispielsweise Hydroxy, Halogenatome, Insbesondere Fluor und Chlor, (C_1-C_5)-Alkylgruppen (die selbst gegebenenfalls durch Hydroxgruppen, (C_1-C_5)-Alkoxygruppen oder $COOR^{13}$-Gruppen, wobei R^{13} Wasserstoff oder (C_1-C_5)-Alkyl bedeutet, substituiert sein können), Insbesondere Methyl, (C_2-C_8)-Alkenylgruppen, vollständig oder teilweise fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppen, Insbesondere CF_3, CFH_2, oder C_2F_5, (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Insbesondere Methoxy und Ethoxy, NR^8R^9-Gruppen, Insbesondere NH_2, $N(CH_3)_2$ oder $NH(CH_3)$, Cyanogruppen sowie Ketogruppen, die mit einem Kohlenstoffatom eines Ringes der Heteroarylgruppe gebildet werden und Sauerstoff, der mit einem gegebenenfalls vorhandenen Stickstoffatom des Ringes ein N-Oxid bildet, in Frage. Daraus ergibt sich als bevorzugte Gruppe von Substituenten für den Rest R^3 wie er in Anspruch 1 und für alle weiteren Patentansprüche definiert ist, die Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, OH, CH_3, CF_3, CFH_2, oder C_2F_5, OCH_3, OC_2H_5, NH_2, $N(CH_3)_2$ und $NH(CH_3)$, Cyano, Keto, Sauerstoff.

Als Substituenten der heterozyklischen Gruppen R^3, so wie sie vorangegangen definiert wurde in den genannten Gegenständen der Erfindung, kommen an geeigneten Positionen beispielsweise Halogenatome, (C_1-C_5)-Alkylgruppen (die selbst durch Hydroxgruppen oder $COOR^{13}$-Gruppen, wobei R^{13} Wasserstoff

oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet, substituiert sind), (C_2-C_6)-Alkenylgruppen, fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppen, (C_1-C_6)-Alkoxygruppen oder Cyanogruppen in Frage.

Ein ebenfalls bevorzugter Gegenstand sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II, worin R^3 eine gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy substituierte Phenyl- oder Naphthyl-, Phthalidyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe bedeutet.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I, worin R^3 eine gegebenenfalls mit C_1-C_6-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy substituierte Phenyl-, Phthalidyl-, Thiophthalidyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl, Dihydroindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzimidazolyl- oder Indolylgruppe bedeutet.

Die Heterocyclylgruppe R^3 ist nicht aromatisch und kann beispielsweise Pyrrolidin, Imidazolidin, Pyrazolidin, Piperidin sein.

Die Hydroxygruppe in R^4 kann geschützt durch eine der üblichen dem Fachmann bekannten Hydroxyschutzgruppen, wie zum Beispiel Silylether oder Ester von organischen C_1-C_{10}-Säuren oder als C_1-C_5-Ether oder Benzylether vorliegen, bevorzugt als eine der üblichen Hydroxyschutzgruppen oder als C_1-C_5-Ether. Als Rest R^4 ist die Hydroxygruppe besonders bevorzugt.

Die üblichen Hydroxyschutzgruppen werden ausführlich in T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991).beschrieben.

Bei den Schutzgruppen handelt es sich vorzugsweise um alkyl-, aryl- oder gemischt alkylarylsubstituierte Silylgruppen, z.B. die Trimethylsilyl- (TMS), Triethylsilyl- (TES), *tert.*-Butyldimethylsilyl- (TBDMS), *tert.*-Butyldiphenylsilyl- (TBDPS) oder Triisopropylsilylgruppen (TIPS) oder eine andere gängige

Hydroxyschutzgruppe (Methoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydrofuranyl- Tetrahydropyranyl-Gruppen.

Der Rest R^5 ist direkt an das Tetrahydronaphthalinsystem gebunden. Wenn der Rest R^5 mehrere Positionen aufweist, die chemisch möglich sind, um an das Ringsystem gebunden zu sein, dann umfaßt die vorliegende Erfindung alle diese Möglichkeiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I worin R^5 eine (C_1-C_8)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_8)-Alkylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, eine Heterocyclylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylheterocyclylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe bedeutet.

Eine weitere Untergruppe der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, worin R^5 eine eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, eine Heterocyclylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylheterocyclylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte, 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheteroarylgruppe oder eine (C_2-C_8)Alkenylheteroarylgruppe, eine (C_2-C_8)Alkinylheteroarylgruppe wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Tetrahydronaphthalinsystem verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können, bedeutet.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I, worin R^5 eine (C_1-C_8)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe,

eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe bedeutet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II gemäß Anspruch 1 bis 6, in denen R^5 eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe darstellt, bevorzugt eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe darstellt, besonders bevorzugt eine (C_1-C_3)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_3)-Alkylgruppe, insbesondere eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_3)-Alkylgruppe, ganz besonders CF_3 oder C_2F_5 darstellt.
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II gemäß der Ansprüche 5 und 6 worin R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe bedeutet. Bevorzugt steht R^5 für die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe.

Bevorzugt sind Stereoisomere gemäß der Patentansprüche 1 bis 6, deren Rest R^5 eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe, insbesondere eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_3)-Alkylgruppe bedeutet.

Eine besonders bevorzugte Untergruppe, wie sie für die vorliegende Erfindung offenbart wurden, stellen die Reste und alle ihre Unterkombinationen dar, die durch die Beispiele belegt sind.

Die Bezeichnung Halogenatom oder Halogen bedeutet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom. Bevorzugt ist ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

Die C_1-C_{10}- bzw. C_1-C_5-Alkylgruppen R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{11}, R^{12} und R^{13} können geradkettig oder verzweigt sein und beispielsweise für eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl- oder n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylbutyl- oder 3-Methylbutylgruppe, sowie die Hexyl-, Heptyl-, Nonyl-, Decylgruppe und ihre beliebig verzweigten Derivate stehen. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.

Die oben genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein durch 1-5 Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus Hydroxy, Cyano, Nitro, $COOR^{13}$, C_1-C_6-Alkoxygruppen, Halogen, NR^8R^9, eine teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe;

eine Untergruppe stellen die Substituenten 1-3 Halogenatome und/oder 1-3 Hydroxy- und/oder 1-3 Cyano- und/oder 1-3- $COOR^{13}$-Gruppen dar. Eine bevorzugte Untergruppe stellen Fluoratom, Hydroxy- Methoxy- und/oder Cyanogruppen dar.

Die Alkylgruppen können gegebenenfalls nur substituiert sein durch 1-3 Hydroxy- und/oder 1-3- $COOR^{13}$ Gruppen. Bevorzugt sind dann Hydroxygruppen.

Für eine teilweise oder vollständig fluorierte C_1-C_3-Alkylgruppe kommen zum Beispiel die folgenden teilweise oder vollständig fluorierten folgenden Gruppen in Betracht: Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluorethyl, 1,1-Difluorethyl, 1,2-Difluorethyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Tetrafluorethyl, Pentafluorethyl. Von diesen bevorzugt sind die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe. Wobei die vollständig fluorierte Gruppe auch Perfluoralkylgruppe genannt wird. Die Reagenzien, die wähend der Synthese gegebenenfalls eingesetzt werden, sind käuflich oder die publizierten Synthesen der entsprechenden Reagenzien gehören zum Stand der Technik oder publizierte Synthesen können analog angewendet werden.

Die C_1-C_{10}- bzw. C_1-C_6-Alkoxygruppen können geradkettig oder verzweigt sein und beispielsweise für eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Iso-Propoxy-, n-Butoxy, Iso-Butoxy, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxy-, 2,2-Dimethylpropoxy-, 2-Methylbutoxy- oder 3-Methylbutoxygruppe stehen. C_1-C_6-Alkoxygruppen sind bevorzugt. Eine Methoxy- oder Ethoxygruppe ist besonders bevorzugt.
Die oben genannten Alkoxygruppen können gegebenenfalls substituiert sein mit 1-3 Gruppen ausgewählt aus Halogen, Insbesondere Fluor, Chlor , Hydroxy und Cyano.

Die C_1-C_6-Alkylthiogruppen können geradkettig oder verzweigt sein und beispielsweise für eine Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio-, Iso-Propylthio-, n-Butylthio, Iso-Butylthio, tert.-Butylthio- oder n-Pentylthio-, 2,2-Dimethylpropylthio-

, 2-Methylbutylthio- oder 3-Methylbutylthiogruppe stehen. Eine Methylthio- oder Ethylthiogruppe ist bevorzugt.

Der Substituent NR^8R^9 bedeutet beispielsweise NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(C_2H_5)$, $N(C_2H_5)_2$, $NH(C_3H_7)$, $N(C_3H_7)_2$, $NH(C_4H_9)$, $N(C_4H_9)_2$, $NH(C_5H_{11})$, $N(C_5H_{11})_2$, $NH(CO)CH_3$, $NH(CO)C_2H_5$, $NH(CO)C_3H_7$, $NH(CO)C_4H_9$, $NH(CO)C_5H_{11}$.

Die Cycloalkylgruppe bedeutet eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Hydroxygruppen, Halogenatomen, (C_1-C_8)-Alkylgruppen, (C_1-C_8)-Alkoxygruppen, NR^8R^9-Gruppen, $COOR^{13}$-Gruppen, CHO, Cyano, substituierte gesättigte zyklische Gruppe mit 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen wie beispielsweise Cyclopropyl, Methylcyclopropyl, Cyclobutyl, Methylcyclobutyl, Cylopentyl, Methylcyclopentyl, Cyclohexyl, Methylcyclohexyl, Cycloheptyl, Methylcycloheptyl ·

Unter einer (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe R^5 ist ein Cycloalkyl-Gruppe zu verstehen, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_1-C_8)-Alkyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Unter einer (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe R^5 ist ein Cycloalkyl-Gruppe zu verstehen, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_2-C_8)-Alkenyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Die Heterocyclylgruppe ist nicht aromatisch und kann beispielsweise Pyrrolidin, Imidazolidin, Pyrazolidin, Piperidin sein. Auch Perhydrochinolin und Perhydroisochinolin gehören zu den mit umfaßten Heterocyclylgruppen.
Als Substituenten für Heterocyclyl und Heteroarylgruppen kommen beispielsweise Substituenten aus der Gruppe gegebenenfalls substituierte C_1-C_6-Alkylgruppe, Hydroxy-, C_1.-C_8-Alkoxy-, NR^8R^9-, Halogen, Cyano-, $COOR^{13}$-, CHO- in Betracht. Die Substituenten können gegebenenfalls auch am Stickstoffatom gebunden sein; dann sind auch N-Oxide in die Definition mit eingeschlossen.

Arylgruppen in Sinne der Erfindung sind aromatische oder teilaromatische carbocyclische Gruppen mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, die einen Ring, wie

z.B. Phenyl oder Phenylen oder mehrere kondensierte Ringe wie z.B. Napthyl oder Anthranyl aufweisen. Beispielhaft seien Phenyl, Naphthyl, Tetralinyl, Anthranyl, Indanyl, und Indenyl genannt.

Die Arylgruppen können an jeder geeigneten Stelle, die zu einer stabilen Stereoisomere führt, substituiert sein durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, oder $COOR^{13}$-Gruppen substituierte C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Cyano, CF_3, Nitro. Die gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe und die Naphthylgruppe sind bevorzugt.

Eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe ist eine Arylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_1-C_8)-Alkyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Eine (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe ist eine Arylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_2-C_8)-Alkenyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Eine (C_2-C_8)Alkinylarylgruppe ist eine Arylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_2-C_8)-Alkinyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Die mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe kann gegebenenfalls durch eine oder mehrere Substituenten ausgewählt aus gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen oder 1-3-$COOR^{13}$-Gruppen substituierte C_1-C_6-Alkylgruppe, C_1-C_6-Alkoxygruppe, Halogen, Exomethylen substituiert sein. Die Substituenten können gegebenenfalls auch am Heteroatom direkt gebunden sein. Auch N-Oxide gehören mit zur vorliegenden Erfindung.

Die mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe kann gegebenenfalls aus der Gruppe Stickstoffatome, Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Ketogruppen 0-9 Gruppen enthalten, wovon maximal 3 (4?) Stickstoffatome, maximal 2 Sauerstoffatome, maximal 2 Schwefelatome und maximal 2 Ketogruppen enthalten sein können. Jede Unterkombination dieser Gruppen ist möglich.

Die Heteroarylgruppe kann an einer oder mehreren Stellen hydriert sein.

Monozyklische Heteroarylgruppen können beispielsweise Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Triazin, Azaindolizin, 2H- und 4H-Pyran, 2H- und 4H-Thiopyran, Furan, Thiophen, 1H- und 4H-Pyrazol, 1H- und 2H-Pyrrol, Oxazol, Thiazol, Furazan, 1H- und 4H-Imidazol , Isoxazol, Isothiazol, Oxadiazol, Triazol, Tetrazol, Thiadiazol sein.

Bizyklische Heteroarylgruppen können beispielsweise Phthalidyl-, Thiophthalidyl-, Indolyl-, Isoindolyl-, Dihydroindolyl-, Dihydroisoindolyl-, Indazolyl-, Benzothiazolyl-, Indolonyl-, Dihydroindolonyl-, Isoindolonyl-, Dihydroisoindolonyl-, Benzofuranyl-, Benzimidazolyl-, Dihydroisochinolinyl-, Dihydrochinolinyl-, Benzoxazinonyl-, Phthalazinonyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Chinolonyl-, Isochinolonl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Cinnolinyl-, Phthalazinyl-, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl-. Cumarinyl-, Isocumarinyl-, Indolizinyl-, Isobenzofuranyl-, Azaindolyl-, Azaisoindolyl-, Furanopyridyl-, Furanopyrimidinyl-, Furanopyrazinyl-, Furanopyidazinyl-, Dihydrobenzofuranyl-, Dihydrofuranopyridyl-, Dihydrofuranopyrimidinyl-, Dihydrofuranopyrazinyl-, Dihydrofuranopyridazinyl-, Dihydrobenzofuranylgruppe sein,

Sind die Heteroarylgruppen teilweise oder vollständig hydriert so gehören Stereoisomere der Formel I oder II worin R^3 Tetrahydropyranyl, 2H-Pyranyl, 4H-Pyranyl, Piperidyl, Tetrahydropyridyl, Dihydropyridyl, 1H-Pyridin-2-onyl, 1H-Pyridin-4-onyl, 4-Aminopyridyl, 1H-Pyridin-4-yldenaminyl, Chromanyl, Isochromanyl, Thiochromanyl, Decahydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Dihydrochinolinyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-chinolin-4-onyl, Decahydroisochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, 3,4-Dihydro-2H-benz[1,4]oxazinyl, 1,2-Dihydro[1,3]benzoxazin-4-onyl, 3,4-Dihydrobenz[1,4]oxazin-4-onyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 4H-Benzo[1,4]thiazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalinyl, 1H-Cinnolin-4-onyl, 3H-Chinazolin-4-onyl, 1H-Chinazolin-4-onyl, 3,4-Dihydro-1H-chinoxalin-2-onyl, 2,3-1,2,3,4-Tetrahydro[1,5]naphthyridinyl, Dihydro-1H-[1,5]naphthyridyl, 1H-[1,5]naphthyrid-4-onyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-naphthyridin-4-onyl, 1,2-Dihydropyrido[3,2-d][1,3]oxazin-4-onyl, Octahydro-1H-indolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Octahydro-2H-isoindolyl, 1,3-Dihydro-2H-isoindolyl, 1,2-Dihydroindazolyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, 2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridyl,

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

Eine (C_1-C_8)Alkylheteroarylgruppe ist eine Heteroarylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_1-C_8)-Alkyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Eine (C_2-C_8)Alkenylheteroarylgruppe ist eine Heteroarylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_2-C_8)-Alkenyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Eine (C_2-C_8)Alkinylheteroarylgruppe ist eine Heteroarylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_2-C_8)-Alkinyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

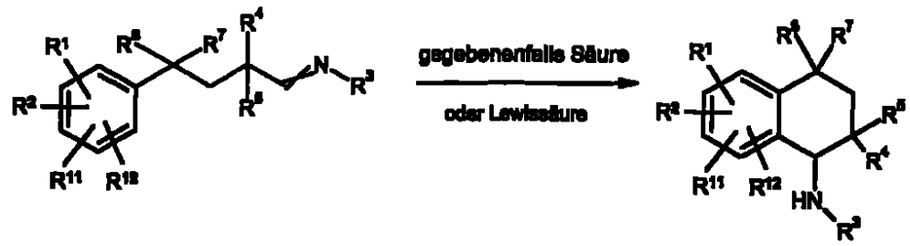
Eine (C_1-C_8)Alkylheterozyklylgruppe ist eine Heterozyklylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_1-C_8)-Alkyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Eine (C_2-C_8)Alkenylheterozyklylgruppe ist eine Heterozyklylgruppe, wie sie oben bereits beschrieben ist, die über eine geradkettige oder verzweigte (C_2-C_8)-Alkenyleinheit mit dem Ringsystem verknüpft ist.

Die erfindungsgemäßen Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als Stereoisomere vorliegen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen Diastereomere (z.B.: RR, RS, SR, SS), sowohl als Racemate, als auch in enantiomerenreiner Form. Der Begriff Stereoisomere umfaßt auch alle möglichen Diastereomere und Regioisomere und Tautomere (z.B. Keto-Enol-Tautomere), in denen die erfindungsgemäßen Stereoisomere vorliegen können, die damit ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind.

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

Die erfindungsgemäßen Stereoisomere werden hergestellt, indem nach im Stand der Technik bekannten Methoden die offenkettigen Vorstufen der allgemeinen Formel III generiert werden,



(III) (I)

die dann entweder ohne weiteres Reagenz in einem Lösungsmittel, vorzugsweise chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie z.B. Methylenchlorid oder Dichlorethan oder konzentrierten organischen Säuren, vorzugsweise Eisessig, oder durch Zusetzen von anorganischen oder organischen Säuren oder Lewissäuren unter Temperaturen im Bereich von –70°C bis +80°C (bevorzugt im Bereich von -30°C bis +80°C) zu den Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II zyklisieren.
Wenn eine Verbindung IIIa eingesetzt wird, die sich von Verbindung III nur dadurch unterscheidet, dass sie nur zwei Substituenten am Tetrahydronaphthalinring trägt, wird eine Verbindung der allgmeinen Formel II erhalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine Methode zur Herstellung der Stereoisomere der allgmeinen Formel I oder II, die dadurch gekennzeichnet ist, dass Imine der allgemeinen Formel III entweder ohne weiteres Reagenz in einem Lösungsmittel oder konzentrierten organischen Säuren oder durch Zusetzen von anorganischen oder organischen Säuren oder Lewissäuren unter Temperaturen im Bereich von –70°C bis +80°C (bevorzugt im Bereich von -30°C bis +80°C) zu den Stereoisomere der allgemeinen Formel I oder II zyklisiert werden sowie deren direkte Vorstufen der Formel III.

Die neuen Imine für die Zyklisierung sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, insbesondere die, die durch die Beispiele offenbart worden sind.

Die Bindung der Substanzen an den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) und weitere Steroidhormon-Rezeptoren (Mineralcorticoid-Rezeptor (MR), Progesteron-Rezeptor (PR) und Androgen-Rezeptor (AR)) wird mit Hilfe rekombinant hergestellter Rezeptoren überprüft. Cytosolpräparationen von Sf9 Zellen, die mit rekombinanten Baculoviren, die für den GR kodieren, infiziert worden waren, werden für die Bindungsuntersuchungen eingesetzt. Im Vergleich zur Bezugssubstanz [^{3}H]-Dexamethason zeigen die Substanzen eine hohe Affinität zum GR. So wurde für die Verbindung aus Beispiel 285 IC_{50}(GR) = 86 nM und IC_{50}(PR) = >1000 und für die Verbindung aus Beispiel 49 IC_{50}(GR) = 95 nM und IC_{50}(PR) = 460 gemessen.

Als wesentlicher, molekularer Mechanismus für die anti-inflammatorische Wirkung von Glucocorticoiden wird die durch den GR vermittelte Hemmung der Transkription von Cytokinen, Adhäsionsmolekülen, Enzymen und anderer pro - inflammatorischen Faktoren angesehen. Diese Hemmung wird durch eine Interaktion des GR mit anderen Transkriptionsfaktoren, z.B. AP-1 und NF-kappa-B, bewirkt (zur Übersicht siehe Cato ACB and Wade E, BioEssays 18, 371-378 1996).

Die erfindungsgemäßen Stereoisomere der allgemeinen Formel I hemmen die durch Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelline THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt. Die Verbindung aus Beispiel 285 zeigte eine Inhibition IC_{50}(IL8) = 40 nM (79% eff), die Verbindung aus Beispiel 49 zeigte eine Inhibition IC_{50}(IL8) = 19 nM.

Die anti - inflammatorische Wirkung der Stereoisomere der allgemeinen Formel I wurde im Tierexperiment durch Testen in der Crotonöl - induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108). Hierzu wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung topisch auf die Ohren appliziert. Die Testsubstanzen wurden gleichzeitig oder zwei Stunden vor dem Crotonöl ebenfalls topisch oder systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem, die

Peroxidaseaktivität als Maß für die Einwanderungen von Granulozyten und die Elastaseaktivität als Maß für die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten gemessen. Die Stereoisomere der allgemeinen Formel I hemmen in diesem Test sowohl nach topischer, als auch nach systemischer Applikation die drei oben genannten Entzündungsparameter.

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Glucocorticoid - Therapie ist der sogenannte "Steroiddiabetes" [vgl. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. Ursache hierfür ist die Stimulation der Gluconeogenese in der Leber durch Induktion der hierfür verantwortlichen Enzyme und durch freie Aminosäuren, die aus dem Abbau von Proteinen (katabole Wirkung der Glucocorticoide) entstehen. Ein Schlüsselenzym des katabolen Stoffwechsels in der Leber ist die Tyrosinaminotranferase (TAT). Die Aktivität dieses Enzyms kann photometrisch aus Leberhomogenaten bestimmt werden und stellt ein gutes Maß für die unerwünschten metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide dar. Zur Messung der TAT - Induktion werden die Tiere 8 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT - Aktivität im Homogenat gemessen. Die Stereoisomere der allgemeinen Formel I induzieren in diesem Test in Dosen, in denen sie anti - inflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringem Maße die Tyrosinaminotransferase.

Aufgrund ihrer anti-inflammatorischen und zusätzlichen anti-allergischen, immunsuppressiven und anti-proliferativen Wirkung können die erfindungsgemäßen Stereoisomere der allgemeinen Formel I als Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen Verwendung finden: Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG" für die folgenden Indikationen:

(i) Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale

- Bronchitis unterschiedlicher Genese
- Alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis,
- Alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem
- Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck

(ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica
- Reaktive Arthritis
- Entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese
- Arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen)
- Traumatische Arthritiden
- Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis- Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom

(iii) Allergien, die mit entzündlichen, und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., Anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontakdermatitis

(iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)

- Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Erythema nodosum

(v) Dermatologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Atopische Dermatitis (vor allem bei Kindern)
- Psoriasis
- Pityriasis rubra pilaris
- Erythematöse Erkrankungen, ausgelöst durch unterschiedlichen Noxen, z.B. Strahlen, Chemikalien, Verbrennungen etc.
- Bullöse Dermatosen

- Erkrankungen des lichenoiden Formenkreises,
- Pruritus (z. B. allergischer Genese)
- Seborrhoisches Ekzem
- Rosacea
- Pemphigus vulgaris
- Erythema exsudativum multiforme
- Balanitis
- Vulvitis
- Haarausfall wie Alopecia areata
- Cutane T – Zell - Lymphome

(vi) Nierenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Nephrotisches Syndrom
- Alle Nephritiden

(vii) Lebererkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- akuter Leberzellzerfall
- akute Hepatitis unterschiedlicher Genese, z.B. viral, toxisch, arzneimittelinduziert
- chronisch aggressive und / oder chronisch intermittierende Hepatitis

(viii) Gastrointestinale Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- regionale Enteritis (Morbus Crohn)
- Colitis Ulcerosa
- Gastritis
- Refluxoesophagitis
- Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue

(ix) Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Analekzem
- Fissuren
- Hämorrhoiden
- idiopathische Proktitis

(x) Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- allergische Keratitis, Uveitis, Iritis,
- Konjunktivitis
- Blepharitis
- Neuritis nervi optici
- Chorioditis
- Ophtalmia sympathica

(xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- allergische Rhinitis, Heuschnupfen
- Otitis externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.
- Otitis media

(xii) Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem
- Multiple Sklerose
- akute Encephalomyelitis
- Meningitis
- verschieden Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe

(xiii) Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Erworbene hämolytische Anämie
- Idopathische Thrombocytopenia

(xiv) Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Akute lymphatische Leukämie
- Maligne Lymphome
- Lymphogranulomatosen
- Lymphosarkome
- Ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma- Bronchial- und Prostatakarzinom

(xv) Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Endokrine Orbitopathie
- Thyreotoxische Krise
- Thyreoiditis de Quervain
- Hashimoto Thyreoiditis
- Morbus Basedow

(xvi) Organ- und Gewebstransplantationen , Graft-versus-host-disease(xvii) Schwere Schockzustände, z.B anaphylaktischer Schock , systemic Inflammatory response syndrome (SIRS)

(xviii)Substitutionstherapie bei:

- angeborene primäre Nebennierenins uffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom
- erworbene primäre Nebennierenins uffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen etc.
- angeboren sekundäre Nebenierenins uffizienz, z.B. kongenitaler Hypopitutitarismus
- erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren etc.

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

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

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

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

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

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

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

Die Erfindung liefert weiterhin

(i) die Verwendung einer der erfindungsgemäßen Verbindungen/Stereoisomere gemäß Formel I oder deren Gemisch zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von einer ERKRANKUNG;

(ii) ein Verfahren zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welches Verfahren eine Verabreichung einer Verbindungsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Verbindungsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;

(iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Im allgemeinen sind bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 1 µg bis 100.000 µg der erfindungsgemäßen Verbindung pro kg Körpergewicht umfassen. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise dem Menschen, liegt eine empfohlene tägliche Dosis im Bereich von 1 µg bis 100.000 µg pro kg Körpergewicht. Bevorzugt ist

eine Dosis von 10 bis 30.000 µg pro kg Körpergewicht, mehr bevorzugt eine Dosis von 10 bis 10.000 µg pro kg Körpergewicht. Zum Beispiel wird diese Dosis zweckmäßigerweise mehrmals täglich verabreicht. Zur Behandlung eines akuten Schocks (z.B. anaphylaktischer Schock) können Einzeldosen gegeben werden, die deutlich über den oben genannten Dosen liegen.

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

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

Für die parenterale Applikation sind Injektion- und Infusionszubereitungen möglich.

Für die intraartikulären Injektion können entsprechend zubereitete Kristallsuspensionen verwendet werden.

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

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

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

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

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

Die Erfindung umfaßt ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff. Weiterhin gehört zur Erfindung die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen und annehmbaren Hilfsstoffen und Trägerstoffen.
Ebenfalls umfaßt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine der pharmazeutisch aktiven, erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch oder deren pharmazeutisch verträgliches Salz und ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und Trägerstoffe enthält.

Experimenteller Teil

Beispiel 1

4-([8-Fluor-2, 5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2,3-dihydroisoindol-1-on

4-Amino-2,3-dihydroisoindol-1-on

2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester

30 g (165,6 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäure werden in 150 ml Methanol gegeben und nach Zugabe von 2,9 ml konzentrierter Schwefelsäure zwei Tage am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Kristallisat (25,55 g = 79%) abgesaugt und so in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.50 (3H), 3.85 (3H), 7.56 (1H), 8.00 (1H), 8.05 (1H).

2-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester

25,55 g (130,9 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester werden in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben, mit 25,6 Gramm (141,7 mmol) N-Bromsuccinimid und 62,8 mg Benzoylperoxid versetzt. Nach sieben Tagen Kochen am Rückfluß wird nach dem Abkühlen das Succinimid abgesaugt und anschließend das Filtrat zur Trockene einrotiert. Zurück bleibt die gewünschte Verbindung, die roh in die nächste Stufe eingesetzt wird.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.00 (3H), 5,68 (2H), 7.55 (1H), 7.95 (1H), 8.10 (1H).

2-(Azidomethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester

10 g (36,5 mmol) 2-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester werde mit 36 ml N,N-Dimethylformamid und 24 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 3,54 g Natriumazid wird der Ansatz über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Methyl-tert. Butylether verdünnt, zweimal mit Wasser und einmal mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Das gewünschte Azid wird in einer Ausbeute von 89,6% (7,72 g) erhalten und roh weiter eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.00 (3H), 4,93 (2H), 7.58 (1H), 7.96 (1H), 8.12 (1H).

4-Amino-2,3-dihydroisoindol-1-on

1 g (4,2 mmol) 2-(Azidomethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester werden in 10 ml Ethanol und 2 ml Eisessig gegeben und mit 148,5 mg Pd/C versetzt. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre wird der Katalysator über ein Glasfaserfilter abgesaugt und das Filtrat bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird am Flashmaster (Laufmittel) chromatographiert. Isoliert werden 391,5 mg (62,4%)der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.10 (2H), 5.36 (2H), 6.75 (1H), 6.85 (1H), 7.15 (1H),
8.35 (1H).

4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)-pentanal

6,55g (21,11 mmol) rac-4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl)-pentan-1,2-diol (WO 00/32584) werden in 224 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit
74 ml trockenem Dimethysulfoxid und 10,68 g (105,55 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 15 bis 18°C werden innerhalb von 40 Minuten 10,08 g (63,33 mmol) des SO_3/Pyridinkomplexes portionsweise zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur werden 84 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Es tritt eine leichte Erwärmung auf. Nach 15minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat). Nach dem Abfiltrieren des Lösungsmittels und Abrotieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 5,85 g (90%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (3H), 1.46 (3H), 2.22 (1H), 3.38 (1H), 3.59 (1H), 3.86 (1H), 6.70-6.80 (1H), 6.82-6.97 (2H), 9.05 (1H).

4-[[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}2,3-dihydroisoindol-1-on

400 mg (1,297 mmol) rac-4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)-pentanal werden mit 192,1 mg (1,297 mmol) 4-Amino-2,3-dihydroisoindol-1-on in 1,89 ml Eisessig vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird dreimal mit Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 429,7 mg (75,5%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (3H), 1.52 (3H), 2.22 (1H), 3. 42 (1H), 3.84 (3H), 4.37 (2H), 4.68 (1H), 6.53-6.68 (3H), 6.72-6.95 (2H), 7.37 (1H), 7.49 (1H), 7.75 (1H).

4-[[8-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on (Diastereomer A); 4-[[8-Fluor-2,5 dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on (Diastereomer A); 4-[[8-Fluor-2,5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on (Diastereomer B)

420 mg (0,958 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung 4-[[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}2,3-dihydroisoindol-1-on werden mit 9,6 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und eindreiviertel Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei –30°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat versetzt, und zwar bis pH 8. Nach dem Verdünnen mit Ethylacetat wird das Kältebad entfernt und 15 Minuten kräftig gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat) und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand am Flashmaster (Kieselgel, NH_2-Phase) chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol). Isoliert werden 67,7 mg (16,6%) 4-[[8-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on (Diastereomer A, F1); 12,9 mg (3,2%)) 4-[[8-Fluor-2,5 dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on (Diastereomer A, F2) und 32,2 mg (7,9%) 4-[[8-Fluor-2,5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on (Diastereomer B, F3).

F1: ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1.47 (3H), 1.60 (3H), 2.07 (1H), 2.25 (1H), 3.49 (3H), 4.19-4.40 (2H), 5.20 (1H), 6.31 (1H), 7.00 (1H), 7.15-7.30 (2H), 7.38 (1H).

F2: ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1.50 (3H), 1.59 (3H), 2.05 (1H), 2.28 (1H), 4.20-4.42 (2H), 5.18 (1H), 6.61 (1H), 6.80-6.90 (1H), 7.15 (1H), 7.20-7.40 (2H).

F3: ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1.52 (3H), 1.69 (3H), 2.03 (1H), 2.23 (1H), 4.20-4.39 (2H), 5.18 (1H), 6.65-6.80 (2H), 7.10-7.23 (2H), 7.35 (1H).

Beispiel 2

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

5-Amino-isochinolin-1(2H)-on

5-Nitroisocoumarin

16,4 g (84,03 mmol) des unter Beispiel 1 beschriebenen 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylesters werden mit 28,8 g (225,1 mmol) N, N-Dimethylformamiddimethylacetal in 85 ml Dimethylformamid 12 Stunden bei 130°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in Methyl-, tert.-butylether aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung wird die organische Phase getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abrotieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 8,73 g (54,4%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.39 (1H), 7.45 (1H), 7.68 (1H), 8.49 (1H), 8.65 (1H).

5-Nitroisochinolin-1(2H)-on

2,51 g (13,13 mmol) 5- Nitroisocoumarin werden in 100 ml Ethanol gegeben. Unter Druck wird im Autoklaven Ammoniak eingedrückt. Das Produkt fällt aus und wird abgesaugt. Isoliert werden 1,98 g (79,7%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.97 (1H), 7.45 (1H), 7.65 (1H), 8.43 (1H), 8.57 (1H),
11.5 (1H).

5-Aminoisochinolin-1(2H)-on

268,3 mg (1,51 mmol) 5-Nitroisochinolin-1(2H)-on werden mit 376,5 mg Ammoniumchlorid und 2,6 ml Wasser in 14 ml Ethanol und 5,4 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach portionsweiser Zugabe von 1,23 g Zinkpulver (Erwärmung auf 30 bis 35°C) werden zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Glasfaserfilter abgesaugt und mit Ethylacetat nachgewaschen. Nach dem Waschen des Filtrats mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung wird die organische Phase wie üblich getrocknet. Abfiltrieren des Trockenmittels und Abrotieren des Lösungsmittels ergeben 196,5 mg (88,1%) des gewünschten Amins.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.6 (2H), 6.68 (1H), 6.87.45 (1H), 7.00 (1H), 7.17 (1H), 7.39 (1H), 11.7 (1H).

4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol

Eine Lösung von 3 g 2-Hydroxy-4-methylen-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester in 22 ml 3-Chloranisol werden bei RT portionsweise mit Aluminiumtrichlorid versetzt. Nach 48stündigem Rühren bei Raumtemperatur, wird der Ansatz mit 2 N Salzsäure und Hexan versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Nach Waschen mit 2 N Salzsäure und Wasser wird überschüssiges 3-Chloranisol im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Hexan/Essigester) gereinigt. Man erhält 2.85 g eines Gemisches von 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester und der regioisomeren Verbindung 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methy-2-(trifluormethyl)valeriansäureethylester als gelbes Öl. Dieses Substanzgemisch wird in 90 ml Ether bei 0°C mit 445 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 12 h gerührt. Der Ansatz wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und durch Kieselgur filtriert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Es wird mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Hexan/Essigester) erhält man als 1. Fraktion 1.87 g der gewünschten Verbindung 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol und als 2. Fraktion

160 mg der regioisomeren Verbindung 4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol als farblose Öle.

1. Fraktion: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ = 1.41 (3H), 1.51 (3H), 2.24 (1H), 2.51 (1H), 2.84 (1H), 3.36 (1H), 3.48 (1H), 3.85 (3H), 6.88 (1H), 6.92 (1H), 7.24 (1H).

2. Fraktion: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ = 1.52 (3H), 1.62 (3H), 2.18 (1H), 2.76 (1H), 2.93 (1H), 3.33 (1H), 3.55 (1H), 3.80 (3H), 6.78 (1H), 6.90 (1H), 7.38 (1H).

4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

In einen ausgeheizten Kolben werden 854,6 mg (6,733 mmol) Oxalylchlorid in 14,5 ml Dichlormethan vorgelegt vorgelegt. Bei –70°C werden 1,05 ml DMSO, gelöst in 3 ml Dichlormethan, zugetropft und der Ansatz fünf Minuten nachgerührt. Anschließend werden

2 g (6,12 mmol) 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1-ol, gelöst in sechs Milliliter Dichlormethan, zugetropft. Nach 20minütigem Rühren wird der Ansatz vorsichtig mit 4,24 ml (30,61 mmol) Triethylamin versetzt, und zwar in einem Temperaturbereich zwischen –70 und –60°C. Nach fünfminütigem Rühren bei –70°C läßt man die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur

kommen lassen. Es werden
25 ml Wasser zugegeben und der Ansatz wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit 100 ml Dichlormethan geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 1%iger Schwefelsäure, 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen. Nach dem üblichen Procedere werden 1,92 g (96,9%) des gewünschten Aldehyds erhalten, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wird.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (3H), 1.45 (3H), 2.22 (1H), 3.35 (1H), 3.59 (1H), 3.90 (3H), 6.80-6.92 (2H), 7.04 (1H), 9.02 (1H).

5-{[4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino}isochinolin-1(2H)-on
300 mg (0,924 mmol) 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden mit 148 mg (0,924 mmol) 5-Amino-isochinolin-1-on in 1,33 ml Eisessig vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird dreimal mit Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 382,4 mg (88,6%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (3H), 1.58 (3H), 2.26 (1H), 3.43 (1H), 3.85 (3H), 4.80 (1H), 6.43 (1H), 6.59 (1H), 6.70-6.77 (2H), 7.00 (1H), 7.15-7.25 (1H), 7.30-7.45 (2H), 8.32 (1H), 11.00 (1H).

5-{[7-Chlor-2, 5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-1(2H)-on
50 mg (0,107 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung 5-{[4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}2,3-isochinolin-1-on werden bei –20°C mit 2,1 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und zweieinhalb Stunden in einem Temperaturbereich zwischen –20°C und 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei –20°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach dem Verdünnen mit Ethylacetat wird der Ansatz auf Raumtemperatur kommen gelassen, 15 Minuten gerührt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 12,5 mg (25%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1.55 (3H), 1.65 (3H), 2.03-2.20 (2H), 5.13 (1H), 6.73 (1H), 6.80 (1H), 6.87 (1H), 7.09 (1H), 7.19 (1H), 7.40 (1H), 7.70 (1H).

Beispiel 3

(+)-6-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol und
(-)-6-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

2,6-Difluoranisol

20 g (153,74 mmol) 2,6-Difluorphenol werden in 200 ml Aceton gelöst und unter Stickstoff mit 42,5 g (307,48 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach Zugabe von 19,1 ml Methyliodid
(2 Equivalente) wird dreieinhalb Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch filtriert, der Filterrückstand mit Aceton gewaschen und das Filtrat bis zur Trockene einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Es werden 17,27 g (77,9%) des gewünschten Produkts erhalten. Es ist zu beachten, dass das Produkt leicht flüchtig ist. Die Badtemperatur sollte 30°C nicht überschreiten und das Vakuum des Rotationsverdampfers ist anzupassen.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.00 (3H), 6.80-7.00 (3H).

2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropannitril

10 g (69,39 mol) 2,6-Difluoranisol werden in 200 ml Toluol gelöst und bei Raumtemperatur mit 5,75 g (83,27 mmol) Isobuttersäurenitril versetzt. Innerhalb von 35 Minuten werden
166,5 ml einer 0,5 molaren Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol zugetropft. Dabei erfolgt ein leichter Temperaturanstieg auf 27,5°C. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser und 400 ml Ethylacetat versetzt und mit 10%iger Schwefelsäure bis pH 4 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase einmal mit Ethylacetat geschüttelt (200 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole geschüttelt. Nach dem Trocknen, Filtrieren und dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 7,66 g (57,1%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.76 (6H), 4.08 (3H), 6.95-7.13 (3H).

2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropanal

7,66 g (39,64 mmol) des oben beschriebenen Nitrils werden in 158 ml Toluol gelöst. Bei –65 bis –60°C werden innerhalb von 40 Minuten 49,5 ml einer 1,2 molaren Lösung von DIBAH in Toluluol zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei dieser Temperatur wird begonnen, 493 ml einer 10%igen L-(+)-Weinsäurelösung zuzutropfen. Nach 100 Milliliter ist die Temperatur auf –10°C gestiegen. Der Rest der Weinsäurelösung wird schnell zugegeben und der Ansatz zwei Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit je 400 ml Diethylether geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der erhaltene Rückstand (7,8 g = 102%) wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (6H), 3.88 (3H), 6.95-7.10 (3H), 9.60 (1H).

(E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäureethylester

Zu einer Lösung von 9,87 g (39,75 mmol) 2-Ethoxy-phosphonoessigsäuretriethylester in 40 ml absolutem THF werden bei 0°C 21,3 ml einer 2 molaren LDA-lösung in THF zugetropft. Nach 30minütigem Rühren bei 0°C werden 7,8 g (39,75 mmol) 2-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropanal, gelöst in 26 ml THF, zügig bei 0°C zugetropft. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da Reaktionsgemsich wird auf Wasser gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 8,39 g (68,2%) der gewünschten Verbindung.

MS (CI): 328 (29%), 265 (100%), 181 (56%), 167 (42%).

(E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäure

8,39 g (27,03 mmol) (E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäureethylester werden mit 270 ml einer 1 N NaOH in Ethanol/Wasser (2:1) versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand zweimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen und nach DC Kontrolle verworfen. Die Wasserphasen werden mit conc. Salzsäure bis pH 3 angesäuert und zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand (5,89 g = 77,2%) roh in die nächste Stufe eingesetzt.

MS (CI): 300 (100%), 282 (10%), 237 (27%), 167 (26%).

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure

5,89 g (20,86 mmol) (E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäure werden bei Raumtemperatur mit 126 ml einer 1 molaren Schwefelsäure versetzt und nach Zugabe von 21 ml Eisessig 15 Stunden bei 90°C Badtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eisbadkühlung vorsichtig (schäumt stark) mit festem Kaliumcarbonat bis pH 9 versetzt. Es wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen und nach DC verworfen. Die vereinigten Wasserphasen werden mit conc. Salzsäure bis pH 4 angesäuert und zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Da der Rückstand noch Essigsäure enthält, wird er zweimal mit je 100 ml Toluol abrotiert. Der verbleibende Rückstand (4,14 g = 78,1%) wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50 (6H), 3.53 (2H), 3.93 (3H), 6.90-7.10 (3H).

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester

4,14 g (16,28 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure werden in 97 ml Ethanol gelöst, mit 1,79 ml Schwefelsäure versetzt und vier Stunden am Rückfluß gekocht. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bis pH 9 versetzt. Es wird zweimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und anschließend mit Sole gewaschen. Nach Trocken, Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einrotieren des Lösemittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 4,16 g (90,6%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (3H), 1.48 (6H), 3.40 (2H), 3.98 (3H), 6.89-7.09 (3H).

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-trimethylsilyloxy-pentansäureethylester

4,16 g (14,74 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester werden in 24 ml THF gelöst und bei 0°C mit 2,51 g (17,68 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan und 36,1 mg Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach zweieinhalb Stunden Rühren zwischen 0 und 5°C wird der Ansatz auf 50 ml Eiswasser

gegossen. Es wird zweimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 5,24 g (83,8%) der gewünschten Verbindung erhalten.

MS (CI): 442 (100%), 425 (41%).

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-trimethylsilyloxy-pentan-1-ol

5,24 g (12,34 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-2-trimethylsilyloxy-pentansäureethylester werden in 45 ml Diethylether gelöst und bei 0 bis 5°C portionsweise mit 936,9 mg (24,69 mmol) $LiAlH_4$ versetzt. Nach viereinhalbstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch unter Eisbadkühlung vorsichtig mit gesättigter $NaHCO_3$ versetzt, eine Stunde in der Kälte und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem üblichen Aufarbeiten werden 4,11 g (87,1%) eines Gemisches aus der gewünschten Verbindung und der Verbindung erhalten, bei der der Silylether gewandert ist. Das Gemisch wird roh in die nächste Stufe eingesetzt werden.

4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1-ol

4,11 g (10,75 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-2-trimethylsilyloxy-pentan-1-ol werden in 61 ml THF gelöst, mit 3,39 g (10,746 mmol) Bu_4NF trihydrat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden wie üblich mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen, Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einrotieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 2,71 g (81,4%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (3H), 1.54 (3H), 2.20 (1H), 2.54 (1H), 2.90 (1H), 3.30-3.50 (2H), 3.98 (3H), 6.90-7.13 (3H).

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

In einen ausgeheizten Kolben werden 765 mg (6,03 mmol) Oxalylchlorid in 13 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei –78°C werden 0,855 ml DMSO, gelöst in 2,5 ml Dichlormethan, zugetropft und der Ansatz fünf Minuten nachgerührt. Anschließend werden 1,7g (5,48 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanol, gelöst in fünf Milliliter Dichlormethan, zugetropft. Nach 15minütigem Rühren wird der Ansatz vorsichtig mit 3,79 ml (27,40 mmol) Triethylamin

versetzt, fünf Minuten bei –78°C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur kommen lassen. Es werden 20 ml Wasser zugegeben und der Ansatz eine weiter Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit 100 ml Dichlormethan geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 1%iger Schwefelsäure, 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen. Nach dem üblichen Procedere werden 1,617 g (96,2%) des Aldehyds erhalten, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wird.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (3H), 1.49 (3H), 2.29 (1H), 3.29 (1H), 3.59 (1H), 4.00 (3H), 6.85-7.08 (3H), 9.13 (1H).

1,1,1-Trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-[(1H-indazol-4-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

1,46 g (4,746 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden mit 632 mg (4,746 mmol) 4-Aminoindazol in 6,78 ml Eisessig zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit Toluol am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 1,47 g (73,5%) der gewünschten Verbindung.

MS (ES+): 424 (100%).

(+)-6-Fluor-5-methoxy-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol und

(-)-6-Fluor-5-methoxy-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

1,32 g (3,117 mmol) des oben beschriebenen Imins, 1,1,1-Trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-[(1H-indazol-4-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol, werden in 22,8 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden bei –30°C 9,35 ml einer 1M Lösung von $TiCl_4$ in Dichlormethan (3 Equivalente) zugegeben, und zwar unter Stickstoff innerhalb von 15 Minuten. Die Reaktionsmischung wird dreieinhalb Stunden bei -30 bis -15°C gerührt. Der Ansatz wird bei –30°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach Verdünnen mit Ethylacetat wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit je 150 ml Ethylacetat werden die organischen Phasen gewaschen (Wasser, Sole), getrocknet (Na_2SO_4)und das Lösungsmittel abrotiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Methanol) werden 1.07g (81,1%) des gewünschten Produkts erhalten als Racemat erhalten. Das Produkt wird in seine Enantiomeren getrennt

(Chiralpak AD 5µ; Laufmittel Hexan/Ethanol). Das (+)-Enantiomer zeigt einen Drehwert von $[\alpha]_D$ = +1,6° (c = 1, MeOH) und das (-)-Enantiomer von $[\alpha]_D$ = -1,3° (c = 1, MeOH)

(+)-6-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

200 mg (0.472 mmol) des oben beschriebenen (+)-6-Fluor-5-methoxy-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ols werden bei Raumtemperatur mit 4,7 ml einer 1 M Lösung von BBr_3 in Dichlormethan versetzt und dreieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei –30°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, und zwar bis pH 8. Nach dem Verdünnen mit Ethylacetat wird das Kältebad entfernt und der Ansatz 15 Minuten kräftig gerührt. Nach zweimaligem Schütteln mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Methanol) chromatographiert. Erhalten werden 171,3 mg (88,6%) der gewünschten Verbindung. Der Drehwert, gemessen bei Raumtemperatur, beträgt
$[\alpha]_D$ = +7,3 (c = 1, MeOH).

(-)-6-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

200 mg (0.472 mmol) des oben beschriebenen (-)-6-Fluor-5-methoxy-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ols werden bei Raumtemperatur mit 4,7 ml einer 1 M Lösung von BBr_3 in Dichlormethan versetzt und dreidreiviertel Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei –30°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, und zwar bis pH 8. Nach dem Verdünnen mit Ethylacetat wird das Kältebad entfernt und der Ansatz 15 Minuten kräftig gerührt. Nach zweimaligem Schütteln mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Methanol) chromatographiert. Erhalten werden 179,4 mg (92,8%) der gewünschten Verbindung. Der Drehwert, gemessen bei Raumtemperatur, beträgt
$[\alpha]_D$ = -7,8 (c = 1, MeOH).

Beispiel 4

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

4-Amino-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

2-Methyl-5-fluor-3-nitrobenzoesäure

116 ml Schwefelsäure werden vorgelegt und bei –15°C portionsweise mit 14,70 g (95,37 mmol) 5-Fluor-2-methylbenzoesäure versetzt. Zu dieser Mischung wird ein Gemisch Nitriersäure (4,79 ml rauchende Salpetersäure und 21,8 ml conc. Schwefelsäure) zugetropft, und zwar bei –15 bis –10°C während eines Zeitraums von 90 Minuten. Nach dreistündigem Nachrühren wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und ca. eine halbe Stunde kräftig gerührt. Das ausgefallene Kristallisat wird abgesaugt, mit Wasser neutralgewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 8,58 g (45,1%) eines Gemisches verschiedener Regioisomere und Beiprodukte. Dieses Gemisch wird so in die nächste Stufe (Veresterung) eingesetzt und auf dieser Stufe gereinigt.

2-Methyl-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester

8,58 g (42,99 mmol) 2-Methyl-5-fluor-3-nitrobenzoesäure werden in 76 ml N,N-Dimethylformamid gegeben und mit 9,15 g (64,48 mmol) Methyliodid und 8,91 g (64,48 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach 65 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat), wird vom Trockenmittel abgesaugt und das Lösungsmittel abrotiert. Mehrfache Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) ergibt die gewünschte Verbindung, und zwar in einer Ausbeute von 25,9% (2,37 g).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.60 (3H), 3.96 (3H), 7.61 (1H), 7.77 (1H).

2-(Brommethyl)-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester

2,37 g (11,12 mmol) 5-Fluor-2-methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester werden in 35 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben, mit 2,24 Gramm (12,24 mmol) N-Bromsuccinimid und 5,4 mg Benzoylperoxid versetzt. Nach viertägigem Kochen am Rückfluß wird nach dem Abkühlen das Succinimid abgesaugt (Glasfaserfilter) und anschließend das Filtrat zur

Trockene einrotiert. Chromatographie am Flashmaster ergibt 2,47 g (75,9%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.01 (3H), 5.13 (2H), 7.72 (1H), 7.87 (1H).

2-(Azidomethyl)-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester
2,47 g (8,46 mmol) 2-(Brommethyl)-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester werde mit 8,3 ml N,N-Dimethylformamid und 5,5 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 0,82 g (12,66 mmol) Natriumazid wird der Ansatz über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegeben und dreimal mit Methyl-tert. Butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Chromatographie am Flashmaster ergibt 2,06 g (95,6%) des gewünschten Azids.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.00 (3H), 4.90 (2H), 7.73 (1H), 7.87 (1H).

4-Amino-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on
1,86 g (7,32 mmol) 2-(Azidomethyl)-5-fluor-3-nitrobenzoesäuremethylester werden in 46 ml Ethanol und 3,4 ml Eisessig gegeben und mit 256,6 mg Pd/C versetzt. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre wird der Katalysator über ein Glasfaserfilter abgesaugt und das Filtrat bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand, 1,18 mg (97,5%) der gewünschten Verbindung, wird roh weiter eingesetzt.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.10 (2H), 5.75 (2H), 6.48-6.57 (2H), 8.50 (1H).

4-[[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on
400 mg (1,297 mmol) rac-4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)-pentanal werden mit 215,5 mg (1,297 mmol) 4-Amino-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on in
1,89 ml Eisessig vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Da laut DC noch Ausgangsmaterial vorhanden ist, wird die Reaktionsmischung mit Toluol versetzt und 20 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Die Mischung wird dreimal mit Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 383,4 mg (64,7%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (3H), 1.53 (3H), 2.20 (1H), 3.47 (1H), 3.88 (3H), 4.32 (2H), 4.57 (1H), 6.22 (1H), 6.63-6.88 (4H), 7,42 (1H), 7.48 (1H).

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

380 mg (0,832 mmol) 4-{[4-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on werden bei Raumtemperatur mit 8,3 ml einer 1 M Lösung von BBr_3 in Dichlormethan versetzt und eine Stunde bei Eisbadtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt wie im Beispiel vier beschrieben. Nach Chromatographie des Rohprodukts am Flashmaster (Aminphase; Laufmittel Methanol/Dichlormethan) werden 9,2 mg (2,7%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.53 (3H), 1.69 (3H), 2.02 (1H), 2.22 (1H), 4.26 (2H), 5.09 (1H), 6.60-7,00 (4H).

Beispiel 5

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

2-Fluor-3-methoxybenzaldehyd

27 ml (240,62 mmol) 2-Fluoranisol werden in 700 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei –70°C werden 200 ml sec. BuLi (1,3 m Lösung in Cyclohexan) zugetropft. Es wird eine Stunde bei

–70°C gerührt und anschließend bei dieser Temperatur 152 ml N,N-Dimethylformamid, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei –70°C werden 380 ml Salzsäure (w = 10%) zugetropft. Dabei kommt der Ansatz langsam auf Raumtemperatur. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird Methyl-tert. Butylether zugegeben und nach kräftigem Rühren die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Methyl-tert. Butylether nachextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen und getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 25,66 g (69,2%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.95 (3H), 7.13-7.26 (2H), 7.38-7.45 (1H), 10.4 (1H).

2-Fluor-3-methoxybenzylalkohol

25,66 g (166,47 mmol) 2-Fluor-3-methoxybenzaldehyd werden in 140 ml Ethanol gelöst und bei 0°C portionsweise mit 3,15 g (83,35 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach

einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole geschüttelt, getrocknet, das Trockenmittel abgesaugt und das Lösungsmittel abrotiert. Der verbleibende Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Es werden 24,79 g (95,3%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.90 (3H), 4.78 (2H), 6.87-7.10 (3H).

2-Fluor-3-methoxybenzylchlorid

24,79 g (158,75 mmol) 2-Fluor-3-methoxybenzylalkohol werden in 35 ml Dichlormethan gelöst. Bei leichter Kühlung werden 58,4 ml Thionylchlorid zugetropgt und der Ansatz anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird bis zur Trockene einrotiert, der Rückstand in Methyl-tert.butylether gelöst und zweimal mit halbgesättigter Kaliumcarbonatlösung geschüttelt. Die wässrige Phase wird einmal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden wie üblich aufgearbeitet. Der erhaltene Rückstand wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.90 (3H), 4.65 (2H), 6.90-7.10 (3H).

2-Fluor-3-methoxybenzylcyanid

24,89 g (142,56 mmol) 2-Fluor-3-methoxybenzylchlorid werden in 200 ml DMSO mit 8,38 g (171,07 mmol) Natriumcyanid drei Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf wasser gegossen und viermal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, getrocknet, das Trockenmittel abgesaugt und das Lösungsmittel abrotiert. Zunächst wird nur ein Teil des Rückstandes (21,43 g) roh in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.77 (2H), 3.90 (3H), 6.89-7.07 (2H), 7.08-7.15 (1H).

2-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropannitril

4 g (24,22 mmol) 2-Fluor-3-methoxybenzylcyanid werden in 38 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 6,87 g (48,35 mmol) Methyliodid versetzt. Bei 0°C werden innerhalb von 45 Minuten portionsweise 2,11 g (48,35 mmol) Natriumhydrid (55%ig) zugegeben. Nach 20stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen und dreimal mit je 200 ml Diethyether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen und getrocknet. Nach Abfiltrieren des Tockenmittels und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand

an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 4,66 g (99,5%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80 (6H), 3.90 (3H), 92-7.02 (1H), 7.02-7.11 (2H).

2-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanal
4,66 g (24,12 mmol) 2-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropannitril werden in 96 ml Toluol gelöst. Bei –65°C bis –60°C werden 30 ml (36,18 mmol) einer 1,2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol zugetropft. Nach dreieinhalbstündigem Rühren bei –65°C werden bei dieser Temperatur 276 ml einer 10%igen L(+)-Weinsäurelösung zugetropft. Dabei steigt die Temperatur auf 0°C. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz eine Stunde kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden wie üblich behandelt (Wasser, Sole, Trocknen). Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels verbleiben 4,78 g (knapp über 100%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.46 (6H), 3.89 (3H), 6.85-6.7.00 (2H), 7.08-7.15 (1H), 9.65 (1H).

E/Z-4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäuremethylester
20,26 g (111, 26 mmol) Phosphonoessigsäuretrimethylester werden in 68 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei 0°C werden 61 ml einer 2M Lösung von LDA in THF/Heptan/Ethylbenzol zugetropft. Nach 45minütigem Rühren werden bei 0°C 21,83 g (111,26 mmol) 2-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanal, gelöst in 68 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach dem Rühren über Nacht wird die Reaktionsmischung unter Eisbadkühlung mit Wasser versetzt und dreimal mit Methyl-tert. butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden wie üblich behandelt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 23,30 g (75,8%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50 (6H), 3.73 (3H), 3.86 (3H), 5.74 (1H), 5.80 (1H), 6.80-7.10 (3H).

4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-4-methylpentansäuremethylester
23,30 g (84,33 mmol) E/Z-4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-ensäuremethylester werden in 310 ml Ethanol mit 1,2 g Palladium auf Kohle versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration über Glasfaserfilter entfernt und der nach dem Einengen verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan)

chromatographiert. Isoliert werden
19,58 g (83,4%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (6H), 2.00-2.18 (4H), 3.60 (3H), 3.90 (3H), 6.78-7.03 (3H).

4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylpentansäuremethylester
19,58 g (77 mmol) 4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-4-methylpentansäuremethylester werden in 245 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und die Reaktionsmischung auf –70°C gekühlt. Innerhalb einer Stunde werden 220,7 ml einer 0,5 molaren Lösung von Kalium-bis-(trimethylsilylamid) in Toluol zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend 45 Minuten bei –70°C nachgerührt. 28,3 g (107,79 mmol) Davis Reagenz, gelöst in 245 ml Tetrahydrofuran, werden nun innerhalb von 40 Minuten zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei –70°C werden langsam 250 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugetropft und dabei der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht. Nach dem Extrahieren mit Methyl-tert. butylether werden die vereinigten organischen Extrakte wie üblich mit Wasser und Sole behandelt. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mehrfach an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden letztendlich 12,14 g (58,3%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (3H), 1.49 (3H), 1.90-2.01 (1H), 2.38-2.50 (2H), 3.70 (3H), 3.90 (3H), 3.92-4.03 (1H), 6.80-7.08 (3H).

Methyl-4-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat
11,14 g (41,22 mmol) Methyl 4-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-pentanoat werden in 260 ml Dichlormethan und 71,3 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Nach Zugabe von 20,8 g (205,78 mmol) Triethylamin wird der Ansatz mit 13 g (81,71) SO_3/Pyridinkomplex versetzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird bei leichter Kühlung mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und kräftig gerührt. Nach dreimaligem Extrahieren mit Methyl-tert. butylether werden die vereinigten organischen Phasen wie üblich behandelt. Der nach dem Abrotieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird gemeinsam mit dem Rückstand, der aus einem Probeansatz
(1 g) resultiert, an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 10,03 g (83,2%, aus beiden Ansätzen) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.49 (6H), 3.39 (2H), 3.73 (3H), 3.89 (3H), 6.80-6.91 (2H), 6.95-7.07 (1H).

Methyl-4-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-(trimethylsilyloxy)-pentanoat

10,03 g (37,39 mmol) Methyl-4-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat werden in 63 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 5,68 g (39,98 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan und anschließend mit 82,3 mg Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eiswasser gegeben, mit Methyl-tert. butylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wie üblich behandelt. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Neben 6,94 g (45,2%) des gewünschten Produkts werden 2,75 g Ausgangsmaterial (verunreinigt) isoliert, die nochmals dem gleichen Procedere unterworfen werden. Dadurch werden weitere 1,91 g Methyl-4-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-(trimethylsilyloxy)-pentanoat enthalten.
MS (CI): 428 (100%), 395 (67%).

4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-(trimethylsilyloxy)pentan-1-ol und
4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-1-(trimethylsilyloxy)pentan-2-ol

8,85 g (21,58 mmol) Methyl-4-(2-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-(trimethylsilyloxy)-pentanoat werden in 77 ml Diethylether gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0°C portionsweise 1,64 g (43,12 mmol) Lithiumaluminiumhydrid zugegegeben. Nach vierstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird wieder auf 0°C gekühlt und vorsichtig ca
80 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Anschließend wird eine Stunde kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mehrfach mit Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und anschließend mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Trockenmittel abgesaugt, das Lösungsmittel einrotiert und der Rückstand (7,36 g; Gemisch der beiden regioisomeren Silylether) roh in die nächste Stufe eingesetzt.

4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1,2-diol

7,36 g (19,24 mmol) des Gemisches der beiden Silylether werden in 108 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 6,07 g (19,24 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Methyl-tert.-butylether verdünnt, mit Wasser und Sole gewaschen und anschließend das organische Lösungsmittel nach dem Trocknen abrotiert. Nach Chromatographie am

Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 5,3 g (88,8%) der gewünschten Verbindung erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (3H), 1.58 (3H), 2.20 (1H), 2.38 (2H), 2.93 (1H), 3.30-3.40 (1H), 3.50-3.60 (1H), 3.89 (3H), 6.85-6.98 (2H), 6.98-7.09 (1H).

4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal
2,5 g (8.06 mmol) rac-4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1,2-diol werden in einem Gemisch aus 52 ml Dichlormethan, 14 ml Dimethylsulfoxid und 4,08 g (40,29 mmol) Triethylamin vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden 2,57 g (16,11 mmol) SO_3/Pyridinkomplex zugegeben und der Ansatz über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Ammoniumchloridösung versetzt und kräftig gerührt. Nach dem weiteren üblichen Aufarbeiten werden 2,11 g (85%) des gewünschten Aldehyds erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (3H), 1.50 (3H), 2.30 (1H), 3.12 (1H), 3.62 (1H), 3.89 (3H), 6.75 (1H), 6.90 (1H), 7.00 (1H), 9.15 (1H).

4-[[5-Fluor-2-hydroxy-6-methoxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on
150 mg (0,487 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-trifluormethyl-pentanal wird in 0,9 ml Eisessig mit 72,7 mg (0,487 mmol) 4-Amino-2,3-dihydroisoindol-1-on versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird bis zur Trockene einrotiert und der Rückstand chromatographiert (Flashmaster). Isoliert werden 119,8 mg (56,2%) der gewünschten zyklischen Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50 (3H), 1.65 (3H), 2.05 (1H), 2.20 (1H), 3.83 (3H), 4.29 (2H), 4.40 (1H), 5.00 (1H), 6.79 (1H), 6.93 (1H), 7.00-7.12 (2H), 7.21 (1H), 7.35 (1H).

4-[[5-Fluor-2, 6-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on
109,8 mg (0,250 mmol) (rac.) 4-[[5-Fluor-2-hydroxy-6-methoxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2,3-dihydroisoindol-1-on werden mit 3,4 ml einer 1 M Lösung von BBr_3 in Dichlormethan versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird bei 0°C mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels und dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der

Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 15,6 mg (14,7%) des Endprodukts.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.53 (3H), 1.67 (3H), 2.03-2.20 (2H), 4.28-4.43 (2H), 5.13 (1H), 6.78 (1H), 6.90 (2H), 7.18 (1H), 7.38 (1H).

Beispiel 6

4-(7-Brom-2, 5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1,3-dihydroindol-2-on

4-Amino-1,3-dihydroindol-2-on

Dimethyl-2-(2,6-dinitrophenyl)-malonat
42,95 g (311,03 mmol) Dimethylmalonat werden in 300 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und portionsweise mit 35,15 g (296,22 mmol) Kalium-tert. butylat versetzt. Nachdem das entstandene tert. Butanol abdestilliert worden ist, wird der Reaktionsmischung auf 20°C abgekühlt. Zur Mischung werden zügig 30 g (148,11 mmol) 2,6-Dichlorbenzol portionsweise zugegeben. Nach dreistündigem Rühren bei 90°C wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 800 ml 1%ige NaOH-lösung (eisgegekühlt) gegeben und dreimal mit Methyl-tert. butylether extrahiert.Die vereinigten Etherphasen werden nach DC Kontrolle verworfen. Die wässrige Phase wird unter Eisbadkühlung mit conc. Salpetersäure (w = 65%) vorsichtig angesäuert. Sechsmaliges Extrahieren mit Methyl-tert. butylether, übliches Aufarbeiten der vereinigten organischen Extrakte (Wasser, Sole, Trocknen, Abfiltrieren und Abrotieren des Lösungsmittels) liefert einen Rückstand, der an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert wird. Isoliert werden 12,09 g (27,09%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.82 (6H), 5.39 (1H), 7.75 (1H), 8.27 (2H).

Methyl-(2,6-Dinitrophenyl)-acetat
10,08 g (33,8 mmol) Dimethyl-2-(2,6-dinitrophenyl)-malonat werden in 54 ml Eisessig mit
2,7 ml Perchlorsäure versetzt und bei 125°C am Rückfluß erhitzt. Dabei wird der entstehende Ethylacetat abdestilliert. Nach 90 Minuten wird die Reaktion abgebrochen, da laut DC kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung, mit Wasser und mit Sole

geschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase, dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und dem Abrotieren des Lösungsmittels verbleibt ein Rückstand, der an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert wird. Isoliert werden 4,69 g der (2,6-Dinitrophenyl)-essigsäure, die anschließend mit Methanol (16 ml) und conc. Schwefelsäure (0,4 ml) verestert wird. Dazu werden die Säure und die Reagentien sieben Stunden am Rückfluß gekocht. Das Methanol wird abrotiert und der Rückstand in üblicher Weise aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 4,43 g (89%) des gewünschten Esters erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.75 (3H), 4.20 (2H), 7.69 (1H), 8.19 (2H).

4-Amino-1,3-dihydroindol-2-on
4,43 g (18,45 mmol) Methyl-(2,6-Dinitrophenyl)-acetat werden in 38,8 ml Eisessig und 11 ml Wasser gegeben und mit 3,75 g Eisenpulver versetzt und vier Stunden nachgerührt. Dabei tritt eine Erwärmung auf 40 bis 60°C ein. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegeben, mit Ethylacetat versetzt und zehn Minuten kräftig gerührt. Das Gemisch wird über Glasfaserfilter filtriert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert werden 2,38 g des 4-Nitro-indol-2-ons. Die Nitroverbindung wird abermals in Eisessig/Wasser mit 2,7 g Eisenpulver versetzt und der oben beschriebene Zyklus ein weiteres Mal durchlaufen. Isoliert werden 1,63 g des gewünschten Amins.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.19 (2H), 5.03 (2H), 6.08 (1H), 6.22 (1H), 6.85 (1H), 10.10 (1H).

4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol
2,55 g (6,17 mmol) 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentansäureethylester (synthetisiert in zwei Stufen ausgehend von 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-oxopentansäure, WO 98/54159) werden in 102 ml Diethylether gelöst, bei 0 bis –5°C portionsweise mit 351,3 mg (9,256 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und dreieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei Eisbadkühlung tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, 15 Minuten bei 5°C und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand

wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Neben 308 mg des Aldehyds (siehe nächste Stufe) werden 2,025 g (88,4%) des Diols erhalten.

4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal

2,03 g (5,442 mmol) 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol werden nach Swern wie in Beispiel 3 beschrieben zum Aldehyd oxydiert. Isoliert werden 1,839 g (91,4%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (3H), 1.45 (3H), 2.23 (1H), 3.35 (1H), 3.58 (1H), 3.90 (3H), 6.93-7.09 (3H) 9.03 (1H).

4-[[4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]-1,3-dihydroindol-2-on

300 mg (0,812 mmol) 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal werden in 1,5 ml Eisessig mit 120,4 mg (0,812 mmol) 4-Amino-1,3-dihydroindol-2-on übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand am Flashmaster gesäult. Isoliert werden 235,9 mg (58,1%) des gewünschten Imins.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (3H), 1.53 (3H), 2.20 (1H), 3.30 (1H), 3.42 (2H), 3.85 (3H), 4.71 (1H), 6.05 (1H), 6.78 (1H), 6.80-6.90 (2H), 6.98 (1H), 7.19 (1H), 7.45 (1H), 8.25 (1H).

4-[[7-Brom-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-1,3-dihydroindol-2-on

235,9 mg 4-[[4-(4Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}-1,3-dihydroindol-2-on werden bei 0°C mit 6,42 ml einer 1 M Lösung von BBr_3 in Dichlormethan versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0°C wird vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Nach dreimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abgesaugt und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 125,4 mg (54%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.52 (3H), 1.65 (3H), 1.98-2.18 (2H), 3.25-3.49 (2H), 4.98 (1H), 6.37 (1H), 6.47 (1H), 6.87 (1H), 7.02 (1H), 7.11 (1H).

Beispiel 7

(+)-4-({7-Hydroxy-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphthol[1,2-d]-1,3-dioxol-6-yl}amino)-2,3-dihydroisoindol-1-on und

(-)-4-({7-Hydroxy-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphthol[1,2-d]-1,3-dioxol-6-yl}amino)-2,3-dihydroisoindol-1-on

1,3-Benzodioxol-4-carbonsäure-methylester

50 g 2,3-Dihydroxybenzoesäure in 450 ml Methanol werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit 50 ml Thionylchlorid versetzt. Anschließend wird die Lösung für fünf Stunden auf 60°C erhitzt und noch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird vollständig im Vakuum entfernt und das verbleibende Öl in Diethylether aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Nach Waschen mit Sole, Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 46 g 2,3-Dihydroxybenzoesäure-methylester. Dieser wird in 575 ml DMF und 20,2 ml Dibrommethan mit 56,7 g Kaliumcarbonat versetzt und fünf Stunden unter Argon auf 100°C erwärmt. Anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Versetzen mit Wasser wird dreimal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mehrfach mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und man erhält 50.2 g 1,3-Benzodioxol-4-carbonsäure-methylester als braunen Feststoff.
Smp.: 55-57°C

4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-4-methyl-2-oxopentansäureethylester

4,76 g 1,3-Benzodioxol-4-carbonsäure-methylester in 65 ml trockenen THF werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 21 ml 3 M Methylmagnesiumchlorid in THF unter Argon zugetropft. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden gerührt und dann langsam mit 1N Salzsäure versetzt. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Waschen der organischen Phase mit Wasser, wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 5 g 1-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-1-methylethanol als braunes Öl. Der tertiäre Alkohol (27,17 mmol) wird gemeinsam mit 7,8 g (41, 6 mmol) 2-(Trimethylsilyloxy)-acrylsäureethylester in 100 ml Dichlormethan bei -70°C mit 5,4 g (20,8 mmol) Zinntetrachlorid versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei -70°C wird die Lösung auf halbgesättigte Natriumcarbonatlösung gegossen, mit Ethylacetat versetzt und stark gerührt. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Man erhält 7,15 g eines gelben Öls, das gemeinsam mit den Produkten aus mehreren Ansätzen ähnlicher Größenordnung destilliert wird.

4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentansäureethylester

6,1 g (21,91 mmol) 4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-4-methyl-2-oxopentansäureethylester, gelöst in 130 ml Tetrahydrofuran, werden mit 9,5 ml (65,7 mmol) (Trifluormethyl)trimethylsilan und 4,42 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran umgesetzt. Die Reaktionsdurchführung und -aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel 3 beschrieben. Das erhaltene Rohprodukt wird gemeinsam mit dem eines Ansatzes ähnlicher Größenordung [9,19 g (33,02 mmol) 4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-4-methyl-2-oxopentansäureethylester als Startmaterial] durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) gereinigt. Isoliert werden aus beiden Ansätzen gemeinsame 16,45 g (86%) des gewünschten Produkts.

4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1,2-diol

12,5 g (36,03 mmol) 4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentansäureethylester werden in 430 ml Diethylether vorgelegt und bei 0°C portionsweise mit 2,05 g (54,1 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird der Ansatz vorsichtig auf Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Es wird mittels Kieselgur filtriert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels abrotiert. Chromatographie des Rückstands an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) ergibt 6,7 g (61%) des gewünschten Alkohols.

4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

2,26 g (7,38 mmol) 4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1,2-diol werden nach Swern wie im Beispiel 3 beschrieben zum Aldehyd oxydiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Es werden 1,85 g (82,3%) des gewünschten Aldehyds erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (3H), 1.48 (3H), 2.27 (1H), 3.10 (1H), 3.67 (1H), 5.92-6.02 (2H), 6.60- 6.70 (1H), 6.70-6.88 (2H), 9.06 (1H).

(+)-4-({7-Hydroxy-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-6-yl}amino)-2,3-dihydroisoindol-1-on und

(-)-4-((7-Hydroxy-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-6-yl)amino)-2,3-dihydroisoindol-1-on

800 mg (2,63 mmol) 4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal werden in 5,2 ml Eisessig mit 389 mg (2,63 mmol) 4-Amino-2,3-dihydroisoindol-1-on über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird bis zur Trockene einrotiert und der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 725 mg (62,8%) der gewünschten Verbindung als Racemat. Racematspaltung (Chiralpak AD 20µ; Laufmittel: Hexan/Ethanol/Diethylamin) ergibt 279,2 mg des (+)-Enantiomers {$[\alpha]_D$ = + 20,7 (c = 1,03, Methanol)} und 297,5 mg des (-)-Enantiomers {$[\alpha]_D$ = - 23,4 (c = 1,02, Methanol)}

Beispiel 8

5-[(8-Chlor-2, 5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-isochinolin-1(2H)-on

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

2 g (6,12 mmol) 4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1-ol werden mit 854,6 mg (6,733 mmol) Oxalylchlorid und1,05 ml (14,812 mmol) DMSO wie im Beispiel 2 beschrieben nach Swern oxydiert Nach dem Aufarbeiten werden 1,95 g (98,4%) des gewünschten Aldehyds erhalten, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wird.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (3H), 1.49 (3H), 2.27 (1H), 3.32 (1H), 3.59 (1H), 3.88 (3H), 6.78 (1H), 7.10 (1H), 7.20 (1H), 9.09 (1H).

5-[[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino]isochinolin-1(2H)-on

300 mg (0,924 mmol) 4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden mit 148 mg (0,924 mmol) 5-Amino-isochinolin-1-on in 1,33 ml Eisessig vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird dreimal mit Toluol abgezogen und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 345,8 mg (80,1%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (3H), 1.57 (3H), 2.29 (1H), 3.49 (1H), 3.83 (3H), 4.82 (1H), 6.57- 6.65 (2H), 6.72 (1H), 6.89 (1H), 7.03 (1H), 7.18-7.29 (1H), 7.36 (1H), 7.40 (1H), 8.32 (1H), 10.98 (1H).

5-[[8-Chlor-2, 5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-Isochinolin-1(2H)-on

50 mg (0,107 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung 5-[[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]2,3-Isochinolin-1-on werden bei –20°C mit 2,1 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und zweieinhalb Stunden in einem Temperaturbereich zwischen -20°C und 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei -20°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach dem Verdünnen mit Ethylacetat wird das Kältebad entfernt und der Ansatz 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird zweimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 16,5 mg (33%) der gewünschten Verbindung.

MS (ES+): 453, 455

Beispiel 9

8-Brom-1-[(1 H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol)

4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentansäureethylester 34,45 g (258,91 mmol) Aluminiumtrichlorid werden in 354,35 g (237,02 mmol) 4-Bromanisol vorgelegt. Zu dieser Mischung werden innerhalb einer Stunde 38,95 g (172,19 mmol) 2-Hydroxy-4-methylen-2-(trifluormethyl)pentansäureethylester zugetropft. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur, wird der Ansatz auf Eiswasser gegeben und mit 10%iger Salzsäure sauer gestellt. Nach dreimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit 1N Salzsäure und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert. Der größte Teil des überschüssigen 4-Bromanisols wird abdestilliert (10 mbar; Badtemperatur 110°C). Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 36,87 g (51,8%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (3H), 1.46 (3H), 2.49 (1H), 2.85 (1H), 3.48 (1H), 3.62-3.75 (1H), 3.85 (3H), 4.02-4.15 (1H), 6.73 (1H), 7.23-7.33 (2H).

4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol

3 g (7,25 mmol) 4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentansäureethylester werden in 120 ml Diethylether gelöst und die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt. Portionsweise werden 426,5 mg (10,89 mmol) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur ist kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Der Ansatz wird unter Eisbadkühlung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Nach dem Einrotieren wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden neben 540,5 mg 4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal 1,14 g des gewünschten Alkohols (der allerdings auch die Desbromverbindung enthält).

4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

1,13 g (3,06 mmol) 4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1-ol werden in 20 ml Dichlormethan und 5,4 ml DMSO gegeben. Nach dem Versetzen mit 1,55 g (15,32 mmol) Triethylamin und 975,28 mg (6,13 mmol) SO_3/Pyridinkomplex wird der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach DC wird wird eine weitere Spatelspitze SO_3/Pyridinkomplex zugegeben und einige Stunden weiter gerührt. Das Reaktonsgemisch wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und dreimal mit Methyl-tert.butylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden
902,7 mg (79,81%) des gewünschten Aldehyds (gemeinsam mit der Desbromverbindung).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (3H), 1.50 (3H), 2.28 (1H), 3.30 (1H), 3.87 (3H), 6.73 (1H), 7.22 (1H), 7.35 (1H), 9.09 (1H).

1,1,1-Trifluor-4-(5-brom-2-methoxyphenyl)-2-[(1H-indazol-4-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

300 mg (0,813 mmol) 4-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal werden in 1,19 ml Eisessig mit 108,2 mg (0,813 mmol) 4-Aminoindazol versetzt und vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird bis zur Trockene einrotiert und der Rückstand dreimal mit Toluol abgezogen. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) ergeben 352,5 mg (89,5%) des gewünschten Imins (gemeinsam mit dem Imin der Desbromverbindung).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (3H), 1.55 (3H), 2.28 (1H), 3.44 (1H), 3.80 (3H), 4.98 (1H), 6.35 (1H), 6.53 (1H), 6.99 (1H), 7.30 (1H), 7.29-7.40 (1H), 7.55 (1H), 7.99 (1H), 10.28 (1H).

8-Brom-5-methoxy-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

100 mg (0,206 mmol) 1,1,1-Trifluor-4-(5-brom-2-methoxyphenyl)-2-[(1H-indazol-4-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol werden in einem Milliliter Dichlormethan gelöst und die Reaktionsmischung auf –30°C gekühlt. Innerhalb von 15 Minuten werden vier Milliliter einer 1 M Lösung von BBr_3 in Dichlormethan zugetropft und der Ansatz anschließend 45 Minuten bei –30°C nachgerührt.Bei –30°C werden vorsichtig ca. 10 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Nach dem Verdünnen mit Ethylacetat wird zehn Minuten gerührt und anschließend zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen. Der nach dem Trocknen und Abrotieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird mehrfach an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Dichlormethan)) chromatographiert. Isoliert werden 21 mg der gewünschten Verbindung (gemeinsam mit der entsprechenden Desbromoverbindung).

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.55 (3H), 1.67 (3H), 2.10 (1H), 2.43 (1H), 3.89 (3H), 5.25 (1H), 6.72 (1H), 6.83 (1H), 6.90 (1H), 7.22 (1H), 7.49 (1H), 8.25 (1H).

8-Brom-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

21 mg (0,043 mmol) 8-Brom-5-methoxy-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol werden bei Raumtemperatur mit 0,4 ml einer 1 M BBr_3 Lösung versetzt und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Versetzen der Reaktionsmischung mit Eis wird tropfenweise gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und mit Ethylacetat verdünnt. Die organischen Phasen werden wie üblich neutralgewaschen und der nach dem Einrotieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Methanol/Dichlormethan). Isoliert werden 17,1 mg (83,8%) der gewünschten Verbindung (gemeinsam mit der Desbromverbindung).

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.59 (3H), 1.71 (3H), 2.10 (1H), 2.42 (1H), 5.25 (1H), 6.64-6.78 (2H), 6.83 (1H), 7.20-7.34 (2H), 8.25 (1H).

Beispiel 10

1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)pentanal

10.4 g 4-Methyl-2-oxo-4-phenylpentansäure (WO98/54159) in 250 ml Dimethylformamid werden bei –5 °C mit 4.1 ml Thionylchlorid und nach 15 min mit 4 ml Methanol versetzt. Nach 15 h bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt, wobei 9.3 g 4-Methyl-2-oxo-4-phenylpentansäure-methylester erhalten werden. Diese werden in 558 ml DMF bei –5°C mit 15.5 ml (104.63 mmol) (Trifluormethyl)trimethylsilan und 20.5 g (63.28 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser hinzu, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet (Na_2SO_4). Das eingeengte Zwischenprodukt wird in 200 ml THF aufgenommen, und 50 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF werden zugegeben. Man rührt 2 Stunden, gibt Wasser zu, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet (Na_2SO_4). Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-30%) werden 8.35 g 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormetyl)pentansäure-methylester erhalten. Der Ester (8.3 g, 28.59 mmol) wird in 180 ml THF gelöst, und über einen Zeitraum von 2,5 Stunden werden 1.52 g (38.20 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in kleinen Portionen zugegeben. Nach vollständigem Umsatz werden 5 ml Ethylacetat zugetropft und nach weiteren 10 min werden vorsichtig 10 ml Wasser zugegeben. Man filtriert vom gebildeten Niederschlag ab und wäscht sorgfältig mit Ethylacetat. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-35%) werden

5.40 g 4-Methyl-4-phenyl-2-(trifluormetyl)pentan-1,2-diol erhalten. Zu 2.5g (9.53 mmol) Diol in 75 ml Dichlormethan und 28 ml DMSO gibt man 5.7 ml (40.3 mmol) Triethylamin und portionsweise über 20 min 5 g Pyridin/SO_3 Komplex. Man rührt über 2 Stunden und gibt

40 ml ges. Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt, und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält 3 g Produkt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.34 (d, 2H), 2.66 (d, 1H), 3.64 (s, 1H), 7.03-7.41 (m, 4H), 8.90 (s, 1H).

1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(1H-indazol-4-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

130 mg (0,50 mmol) 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)pentanal werden in 15 ml Toluol gelöst und mit 73 mg (0,55 mmol) 4-Amino-indazol und mit 0,22 ml Titantetraethylat versetzt und bei 100 °C 2.5 h unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 1 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und 30 min gerührt. Die Suspension wird anschließend über Celite abgesaugt und mit 200 ml Essigester gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt: 246 mg. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Pentan-Essigster liefert 190 mg des Produktes.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 2.73 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).

1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

190 mg (0.51 mmol) 1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(1H-indazol-4-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und auf –70 °C gekühlt. Die Lösung wird über 10 min mit 9 ml Titantetrachlorid-Lösung (1 Molar in Dichlormethan) versetzt und 1 h bei –70 °C gerührt. Anschließend wird die kalte Lösung in 200 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und 15 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt: 208 mg. Säulenchromatographie mit Dichlormethan-Methanol liefert 53 mg (28%) des gewünschten Produktes.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.36 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.08 (d, 2H), 5.35 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).

Beispiel 11

1-[(2-Methylbenzothiazol-7-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(2-methylbenzothiazolyl-7-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.33 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.24 (d, 1H), 2.71 (d, 1H 2.82 (s, 3H), 6.19, (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.78 (d, 1H).

1-[(2-Methylbenzothiazol-7-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.34 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 5.38 (d, 1H), 5.68 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.41 (d, 1H).

Beispiel 12

6-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-naphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-1,1,1-trifluor-2-[1H-indazoly-4-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.34 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.28 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 13.17 (s, 1H).

6-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-naphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.43 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 2H), 5.26 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.70-6.78 (m, 3H), 7.07 (t, 1H),
8.12 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).

Beispiel 13

1-[(2-Methylchinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(2-methylchinolin-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

120 mg 2-Hydroxy-4--methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)pentanal, 67 mg 5-Amino-2-methylchinolin und 163 µL Titantetraethylat werden in 8 mL Toluol 2 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit 2 mL Wasser versetzt, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan-Essigester liefert 111 mg Produkt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.80 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.9-7.1 (m, 3H), 7.30 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.35 (d, 1H).

1-[(2-Methylchinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Zu einer Lösung von 111 mg 1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(2-methylchinolin-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol in 84 mL CH_2Cl_2 werden bei –78 °C 5.1 mL einer 1 M Titantetrachlorid-CH_2Cl_2-Lösung getropft. Nach 1 h bei –78 °C wird der Ansatz mit ges. $NaHCO_3$ versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan-Essigester liefert 94 mg Produkt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.15 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.05 (br., 1H), 4.85 (br. d, 1H), 5.20 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.05 (d, 1H).

Beispiel 14

1-[(Chinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(chinolin-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

Analog zu Beispiel 13 werden 120 mg 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-trifluormethylpentanal und 61 mg 5-Aminochinolin in 95 mg Produkt übergeführt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.95-7.1 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.95 (m, 1H).

1-[(Chinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Analog zu Beispiel 13 werden 95 mg 1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(chinolin-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol in 90 mg Produkt übergeführt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.15 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 3.25 (br., 1H), 4.95 (br. d, 1H), 5.20 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.90 (m, 1H).

Beispiel 15

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

5-{[2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}chinolin-2(1H)-on
Analog zu Beispiel 13 werden 600 mg 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 337 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on (52313) in 570 mg Produkt übergeführt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.40 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 4.70 (br. s, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.30 (m, 4H), 8.00 (d, 1H), 9.05 (br. s, 1H).

5-{[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-chinolin-2(1H)-on
Analog zu Beispiel 13 werden 23 mg 5-{[2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}chinolin-2(1H)-on in 11 mg Produkt übergeführt.
^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 11.60 (br.s, 1H).

Beispiel 16

1-[(2-Methoxychinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(2-methoxychinolin-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol
Analog zu Beispiel 13 werden 200 mg 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 122 mg 5-Amino-2-methoxychinolin in 190 mg Produkt übergeführt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 5.00 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

1-[(2-Methoxychinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
Analog zu Beispiel 13 werden 185 mg 1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(2-methoxychinolin-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol in 127 mg Produkt übergeführt.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.15 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 3.10 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.75 (br. d, 1H), 5.20 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.1 (t, 1H),
7.25-7.45 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 8.00 (d, 1H).

Beispiel 17

1-[(Phenylamino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(phenyl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

Analog zu Beispiel 1 werden 200 mg 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 64 µL Anilin in 180 mg Produkt übergeführt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.35 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.30 (m, 7H).

1-[(Phenylamino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Zu einer Lösung von 175 mg 1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(phenyl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol in 160 mL CH_2Cl_2 werden bei –78 °C 9.6 mL einer 1 M Titantetrachlorid-CH_2Cl_2-Lösung getropft. Zunächst wird 1 h bei –78 °C, nach Zugabe weiterer 10 mL Titantetrachlorid-CH_2Cl_2-Lösung 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit ges. $NaHCO_3$ versetzt, die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan-Essigester liefert 45 mg Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.40 (d, 1H).

Beispiel 18

4-[[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-(trifluormethyl)benzonitril

1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(4-cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

Analog zu Beispiel 13 werden 120 mg 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 78 mg 4-Cyano-3-(trifluormethyl)anilin in 71 mg Produkt übergeführt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.40 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.70 (d, 1H).

4-[[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-(trifluormethyl)benzonitril

Analog zu Beispiel 13 werden 71 mg 1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2-[(4-cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol in 58 mg Produkt übergeführt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (d, 1H).

Beispiel 19

5-[[5-Brom-2-hydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-isochinolin-1(2H)-on

(2-Bromphenyl)-acetonitril

25 g (100 mmol) 2-Brombenzylbromid werden in 100 ml N,N-Dimethylformamid und 64 ml Wasser mit 9,75 g (150 mmol) Kaliumcyanid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen. Nach dreimaligem Extrahieren mit Methyl-tert. Butylether werden die vereinigten organischen Extrakte mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Es werden 18,9 g (96,4%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.85 (2H), 7.23 (1H), 7.48 (1H), 7.55 (1H), 7.62 (1H).

2-(2-Bromphenyl)-2-methyl-propionitril

18,9 g (96,41 mmol) (2-Bromphenyl)-acetonitril und 31,41 g (221,74 mmol) Methyliodid werden in 150 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C werden portionsweise 8,87 g (221,74 mmol) Natriumhydrid (als 60%ige Suspension in Öl) zugegeben und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Da die nach Chromatographie isolierte Verbindung (20,9 g) neben dem gewünschten Produkt noch 2-(2-Bromphenyl)-propionitril enthält, wird die gesamte Menge ein weiteres Mal mit den gleichen Reagenzmengen umgesetzt. Auch diese Reaktion liefert nur Material, das noch mono-Methylverbindung enthält. Nach einer weiteren Alkylierung mit 15 g Methyliodid und 4,45 g Natriumhydrid in 150 ml N,N-Dimethylformamid werden 18,57 g der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.91 (6H), 7.20 (1H), 7.35 (1H), 7.49 (1H), 7.68 (1H).

2-(2-Bromphenyl)-2-methyl-propanal

18,57 g (82,21 mmol) 2-(2-Bromphenyl)-2-methyl-propionitril werden in 325 ml Toluol mit 102,72 ml einer 1,2 M DIBAH-Lösung in Toluol reduziert, und zwar wie in Beispiel 3 beschrieben. Nach Aufarbeitung werden 18,17 g (97,34%) des gewünschten Aldehyds isoliert, der roh in die nächste Stufe eingesetzt wird.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.51 (6H), 7.20 (1H), 7.33-7.45 (2H), 7.61 (1H), 9.8 (1H).

(E/Z)-4-(2-Bromphenyl)-4-methylpent-2-ensäureethylester

18,17 g (80,02 mmol) 2-(2-Bromphenyl)-2-methyl-propanal werden analog der in Beispiel 3 beschrieben Horner-Wittig-Reaktion unterworfen. Nach dem dort beschriebenen Aufarbeiten und anschließender Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 22,3 g (81,67%) des gewünschten Produkts isoliert.

(E/Z)-4-(2-Bromphenyl)-4-methylpent-2-ensäure

22,3 g (65,349 mmol) (E/Z)-4-(2-Bromphenyl)-4-methylpent-2-ensäureethylester werden wie in Beispiel 3 beschrieben mit 650 ml Natronlauge (1N in Ethanol/Wasser 2:1) verseift. Isoliert werden nach dem Aufarbeiten 14,32 g (69,9%) der gewünschten Säure.

4-(2-Bromphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure

14,32 g (45,72 mmol) (E/Z)-4-(2-Bromphenyl)-4-methylpent-2-ensäure werden mit Hilfe von Schwefelsäure in Eisessig, wie im Beispiel 3 beschrieben, zur gewünschten Ketocarbonsäure umgesetzt. Isoliert werden 13 g (99,6%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60 (6H), 3.91 (2H), 7.09 (1H), 7.30 (1H), 7.49 (1H), 7.57 (1H).

4-(2-Bromphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäurethylester

13 g (45,59 mmol) 4-(2-Bromphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure werden mit Ethanol und conc. Schwefelsäure zum Ester umgesetzt. Nach Durchführung und Aufarbeitung (siehe Beispiel 3) werden nach Chromatographie an Kieselgel 13,01 g (91,1%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (3H), 1.60 (6H), 3.72 (2H), 4.17 (2H), 7.05 (1H), 7.27 (1H), 7.47 (1H), 7.57 (1H).

4-(2-Bromphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol

13 g (41,5 mmol) 4-(2-Bromphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäurethylester werden mit Rupperts Reagenz, wie im Beispiel 3 beschrieben, umgesetzt. Isoliert werden nach Aufarbeiten und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) 16,15 g (85,6 %) der gewünschten Verbindung.

Zu einer Lösung von 6,1 g (35,45 mmol) des soeben beschriebenen Trifluormethylalkohols in 148 ml Toluol werden bei –10°C 73,6 ml (88,39 mmol) einer DIBAH Lösung (1,2 M in Toluol) zugetropft (35 Minuten). Nach dreißig Minuten Rühren bei einer Temperatur zwischen –10°C und –5°C werden bei –10°C vorsichtig 24,2 ml Isopropanol und anschließend Wasser zugetropft. Nach zweistündigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag über eine G4 Fritte abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat bis zur Trockene einrotiert. Der Rückstand (Regioisomerengemisch der beiden Silylether; 14,5 g = 95,4% = 35,08 mmol) werden wie in Beispiel 3 beschrieben mit Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographie werden 5,26 g der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.62 (3H), 1.70 (3H), 2.19 (1H), 2.90-3.01 (2H), 3.27-3.89 (1H),3.59 (1H), 7.09 (1H), 7.30 (1H), 7.53 (1H), 7.60 (1H).

4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal

2 g (5,86 mmol) 4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1-ol werden mit SO_3-Pyridinkomplex, wie in Beispiel 1 beschrieben, oxydiert. Isoliert werden 1,72 g

(86,8 mmol) des gewünschten Aldehyds

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60 (6H), 2.29 (1H), 3.65 (1H), 3.78 (1H), 7.09 (1H), 7.25 (1H), 7.34 (1H), 7.58 (1H), 9.20 (1H).

4-[[4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}isochinolin-1(2H)-on

200 mg (0,589 mmol) 4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal werden mit 94,3 mg (0,589 mmol) 5-Aminoisochinolin-1(2H)-on (Beispiel 2) in 0,86 ml Eisessig fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 170,8 mg (60,2%) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59 (3H), 1.70 (3H), 2.29 (1H), 3.86 (1H), 4.89 (1H), 6.58 (1H), 6.70-6.90 (3H), 7.15-7.37 (3H), 7.48 (1H), 7,59 (1H), 8.30 (1H), 11.00 (1H).

5-[[5-Brom-2-hydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-isochinolin-1(2H)-on

50 mg (0,104 mmol) 4-[[4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}}isochinolin-1(2H)-on werden mit einem Milliliter einer 1 M Lösung von BBr_3 in Dichlormethan versetzt und eindreiviertel Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem üblichen Aufarbeiten (siehe Beispiel 2) werden nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) 49,2 mg (98,4%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.67 (3H), 1.79 (3H), 2.09 (1H), 2.21 (1H), 5.48 (1H),
6.02 (1H), 6.26 (1H), 6.81 (1H), 7.00-7.30 (5H), 7.49-7.62 (2H), 11.25 (1H).

Unter Verwendung der entsprechenden in den obigen Beispielen beschriebenen Ausgangsaldehyde und Amine werden über die Imine folgende cyclischen Verbindungen hergestellt.

Beispiel 20

5-Brom-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Das Produkt wird nach Zyklisierung, wie in Beispiel 19 beschrieben, erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.73 (3H), 1.88 (3H), 2.10-2.30 (2H), 5.30 (1H), 6.39 (1H), 6.85 (1H), 7.01 (1H), 7.24 (1H), 7.48 (1H), 7.58 (1H), 8.13 (1H).

Beispiel 21

5-Brom-4,4-dimethyl-1-propylamino-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Das Produkt wird nach Zyklisierung, wie in Beispiel 19 beschrieben, erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 0.90-1.02 (3H), 1.48-1.60 (2H), 1.63 (3H), 1.70 (3H), 1.91 (1H), 2.15 (1H), 2.65-2.78 (1H), 2.91-3.05 (1H), 7.12 (1H), 7.45 (1H), 7,56 (1H).

Beispiel 22

5-Brom-1-[(3-hydroxypropyl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Das Produkt wird nach Zyklisierung, wie in Beispiel 19 beschrieben, erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.63 (3H), 1.71 (3H), 1.94 (1H), 1.99-2.11 (2H), 2.17 (1H), 2.84-2.98 (1H), 3.09-3.20 (1H), 3.55 (2H), 7.13 (1H), 7.49 (1H), 7,59 (1H).

Beispiel 23

5-[(8-Fluor-2, 5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-isochinolin-1(2H)-on

Das Produkt wird nach Zyklisierung, wie in Beispiel 19 beschrieben, erhalten.

MS (ES+, ACN/H_2O+0.01% TFA): 437 (100%)

Beispiel 24

4-[(7-Chlor-2, 5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-6-fluor-2,3-dihydroisoindol-1-on

Das Produkt wird nach Zyklisierung, wie in Beispiel 19 beschrieben, erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.58 (3H), 1.65 (3H), 2.01-2.10 (2H), 4.20-4.45 (2H), 5.10 (1H), 6.70-6.89 (4H).

Beispiel 25

5-[(6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-isochinolin-1(2H)-on

Das Produkt wird nach Zyklisierung, wie in Beispiel 3 beschrieben, erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.53 (3H), 1.58 (3H), 2.14 (2H), 3.99 (3H), 5.15 (1H), 6.84 (1H), 6.95 (1H), 7.00-7.10 (2H), 7.18 (1H), 7.39 (1H), 7.69 (1H).

Das erhaltene Produkt wird in seine Enantiomere (Chiralpak AD 20µ; Laufmittel Hexan/Ethanol/DEA) getrennt und diese dann in die Etherspaltung (analog Beispiel 3) eingesetzt:

5-[(6-Fluor-2, 5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-isochinolin-1(2H)-on (cis, Enantiomer A)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.62 (3H), 1.72 (3H), 2.04-2.21 (2H), 5.13 (1H), 6.75-6.92 (3H), 7.05 (1H), 7.18 (1H), 7.39 (1H), 7.69 (1H).

5-[(6-Fluor-2, 5-dihydroxy-4, 4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-isochinolin-1(2H)-on (cis, Enantiomer B)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.62 (3H), 1.72 (3H), 2.04-2.21 (2H), 5.13 (1H), 6.75-6.92 (3H), 7.05 (1H), 7.18 (1H), 7.39 (1H), 7.69 (1H).

Beispiel 26

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

Das Produkt wird nach Zyklisierung und Etherspaltung, wie in Beispiel 3 beschrieben, erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.60 (3H), 1.69 (3H), 1.99-2.20 (2H), 4.23-4.45 (2H), 5.13 (1H), 6.80-7.03 (3H), 7.18 (1H), 7.39 (1H).

Beispiel 27

6-Chlor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

3-Chlor-2-methoxybenzylcyanid

Zu 31,6 g (201,7mmol) 3-Chlor-2-methoxytoluol in 500 ml CCl_4 werden 39,4 g (221,3 mmol) NBS und 100 mg Benzoylperoxid gegeben. Man erhitzt über 16 Stunden unter Rückfluß, lässt abkühlen und filtriert. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit und und in214 ml N,N-Dimethylformamid und 142 ml Wasser gelöst. Man gibt bei 0°C 20,9 g (322,1 mmol) Kaliumcyanid zu und rührt über 16 Stunden. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mehrfach mit tert-Butyl-methylether extrahiert. Man wäscht die organische Phase mehrfach mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 20%) erhält man 29,7g Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.76 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.08 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.37 (d, 1H).

4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol

29,7 g (163,7 mmol) 4-Chlor-2-methoxybenzylcyanid und 46.5 g (327,4 mmol) Methyliodid in 260 ml DMF werden bei 0°C portionsweise mit 13.2 g (327.4 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Öl) versetzt. Es wird über Nacht gerührt und dann mit Wasser und Essigester versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Essigester extrahiert.

Es wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 95:5) erhält man 32.4 g 2-(4-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-methylpropionitril als farbloses Öl. 7 g (33.4 mmol) des Nitrils werden in Toluol bei -78°C langsam mit 41.6 ml (50.1 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid Lösung (20% in Toluol) versetzt und nach 3 h bei -78°C wurden 5.55 ml Isopropanol zugetropft. Man lässt auf –5°C erwärmen und gibt 380 ml einer 10%igen wässrigen Weinsäure Lösung

zu. Nach Verdünnen mit Ether wird kräftig gerührt, die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Ether extrahiert. Es wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 95:5) erhält man 7.1 g 2-(4-Chlor-methoxy-phenyl)-2-methylpropanal als farbloses Öl. Eine Lösung von 8.95 g (33.4mmol) 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäure-ethylester in 30 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung innerhalb von 20 Minuten mit 19 ml (38 mmol) einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran-Heptan-Toluol versetzt und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wird eine Lösung von 7.1 g (33.4 mmol) 2-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropanal in 27 ml Tetrahydrofuran bei 0°C zugetropft. Nach
20 Stunden bei RT wird Wasser zugegeben und mehrfach mit Ether und Ethylacetat extrahiert. Man wäscht mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung, trocknet (Na_2SO_4) und engt ein. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10%) gereinigt und man erhält 8.5 g 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-ethoxy-2-en-valeriansäureethylester. Das Zwischenprodukt wird mit 80 ml 3 M Natronlauge / 160 ml Ethanol verseift. Man erhält 5.3 g Säure, die mit 80 ml 2 N Schwefelsäure bei 90°C über 16 Stunden gerührt werden. Nach dem Abkühlen stellt man mit Kaliumcarbonat basisch, wäscht mit Ether und säuert mit Salzsäure an. Nach Extraktion mit Ethylacetat, Waschen mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und Entfernen des Lösungsmittels werden 4.0 g 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure erhalten. 6.6 g (24.3 mmol) 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure und 2.74 ml (51.4 mmol) Schwefelsäure (96%ig) werden in 150 ml Ethanol 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung aufgenommen. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10%) erhält man 5.9 g 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure-ethylester. Dieser Ester und 3.4 g (23.8 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan in 34 ml THF werden mit 49 mg Tetrabutylammoniumfluorid bei 0°C versetzt. Es wird 16 h bei RT gerührt und anschließend wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegeben. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 2.96 g 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeriansäure-ethylester als gelbes Öl. Dieses Öl wird in 24 ml Diethylether bei 0°C mit 510 mg

Lithiumaluminiumhydrid versetzt und noch 4 Stunden bei RT gerührt. Zum Ansatz werden bei 0°C vorsichtig 20 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung gegeben und es wird 1 Stunde kräftig nachgerührt. Man extrahiert mehrfach mit tert-Butylmethylether, wäscht mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird in 33 ml THF mit 1.83 (5.79 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat versetzt und 16 Stunden gerührt. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mehrfach mit tert-Butylmethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 25%) erhält man 1.81g 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.47 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.21 (d, 1H), 2.54 (d, 1H), 2.91 (s, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.42 (d, 1H), 4.01(s, 3H), 7.00 (t, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H)

4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluoromethyl)-pentanal

Zu 1.2 g (3.7 mmol) Diol in 24 ml Dichlormethan und 6.4 ml DMSO gibt man 1.87g (18.5 mmol) Triethylamin und portionsweise über 10 min 1.17 g (7.4 mmol) Pyridin SO_3 Komplex. Man rührt über 5 Stunden und gibt 30 ml ges. Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat, 0-50%) erhält man 0.98 g Produkt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.44 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.29 (d, 2H), 3.28 (d, 1H), 3.55 (s, 1H), 4.01 (s, 3H) 6.95 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H).

1,1,1-Trifluor-4-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-2-[(1H-indazol-4-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

125 mg (0,385 mmol) 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluoromethyl)-pentanal werden in 0,7 ml Eisessig mit 51,3 mg (0,385 mmol) 4-Aminoindazol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen bis zur Trockene wird am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 11,9 mg (74,1%) der gewünschten Verbindung.

6-Chlor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

116,9 mg (0.285 mmol) Imin werden in 2,6 ml Dichlormethan gelöst und bei –25°C mit 1,13 ml einer 1 M Lösung von Titantetrachlorid in Dichlormethan versetzt. Nach

sechsstündigem Nachrühren zwischen –20°C und +10°C wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden nach dem Trocknen mit Natriumsulfat zur Trockene einrotiert. Chromatographie des Rückstandes am Flashmaster ergibt 91,9 mg (78,6%) des gewünschten cyclischen Verbindung (gemeinsam mit der Deschloroverbindung).

6-Chlor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

69,9 mg (0,159 mmol) 6-Chlor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol werden mit 1,45 ml einer einmolaren Lösung von BBr_3 in Dichlormethan versetzt und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem üblichen Aufarbeiten wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 28,1 mg (41,5 %) der gewünschten Verbindung.
Smp.: 112-120°C

Beispiel 28

cis-7-Chlor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

4-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal

2-(4-Chlorphenyl)-2-methylpropanal

10 g 4-Chlorbenzylcyanid und 14.3 ml Methyliodid in 140 ml DMF werden bei 0°C portionsweise mit Natriumhydrid (60%ig in Öl) versetzt. Es wird über Nacht gerührt und dann mit Wasser und Essigester versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert.
Es wird gründlich mit Wasser extrahiert, mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 95:5) erhält man 11.73 g 2-(4-Chlorphenyl)-2-methylpropionitril als farbloses Öl. Dieser wird in Toluol bei - 78°C langsam mit 55.4 ml Diisobutylaluminiumhydrid Lösung (20% in Toluol) versetzt und nach 4 h bei -78°C wurden 50 ml Essigester zugetropft. Er wird unter Erwärmung auf RT über Nacht gerührt und Wasser zugegeben. Nach Filtrieren durch Kieselgur werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Es wird mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 95:5) erhält man 10.2 g 2-(4-Chlorphenyl)-2-methylpropanal als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.46 (s, 6H), 7.20 (d, 1H), 7.29-7.43 (m, 3H), 9.48 (s, 1H)

4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure

Eine Lösung von 15.04 g 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäure-ethylester in 50 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung innerhalb von 20 Minuten mit 30 ml einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran-Heptan-Toluol versetzt und 15 Minuten bei
0 °C gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wird eine Lösung von 10.2 g 2-(4-Chlorphenyl)-2-methylpropanal in 50 ml Tetrahydrofuran bei 0°C dazugetropft. Nach 20 Stunden bei RT wird 2 N Schwefelsäure zugegeben, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das Rohprodukt wird mit 200 ml 2 M Natronlauge / 400 ml Ethanol verseift. Man erhält 13.8 g Säure, die mit 300 ml 2 N Schwefelsäure und 100 ml Eisessig unter starkem Rühren unter Rückfluss 3 Stunden erhitzt wird. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Waschen mit Wasser werden 10.9 g 4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure als rotes Öl erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.47 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.73 (bs, 1H)

4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol

In Analogie zur Synthese von 4-(3-Chlor-2-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-pentanal (Beispiel 27) werden durch Veresterung von 10.9 g 4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-2-oxo-valeriansäure in Ethanol / Schwefelsäure, Umsetzung des Produktes mit (Trifluormethyl)trimethylsilan und Tetrabutylammoniumfluorid und Reduktion des gebildeten Hydroxyesters mit Lithiumaluminiumhydrid 4.22 g 4-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1,2-diol als farbloses Öl erhalten.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1.39 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.19 (d, 1H), 2.83 (bs, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H).

4-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluoromethyl)-pentanal

Zu 2 g (6.7 mmol) Diol in 50 ml Dichlormethan und 22 ml DMSO gibt man 6.8 ml (33.3 mmol) Triethylamin und portionsweise über 20 min 1.5 g Pyridin SO_3 Komplex. Man rührt über
5 Stunden und gibt 40 ml ges. Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und man erhält nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0-

30%) 1.27 g Produkt. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.34 (d, 2H), 2.66 (d, 1H),
3.64 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 4H), 8.90 (s, 1H).

7-Chlor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
Ausgehend vom oben beschriebenen Aldehyd wird über das Imin die gewünschte Verbindung wie in Beispiel 83 beschrieben synthetisiert.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.45 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.19 (d, 1H), 2.31 (d, 1H), 2,87 (s, 3H), 5.05 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.28 -7.37 (m, 4H), 7.76 (t, 1H), 9.36 (s, 1H).

Beispiel 29

5,8-Difluor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

4-(2,5-Difluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol
5.4 g (15.5 mmol) 4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-valeriansäureethylester (WO 02/10143) werden bei 0°C in Diethylether gelöst und innerhalb von 20 min mit 1.76 g (46.5 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Man lässt bei RT 4 h lang rühren, gibt vorsichtig soviel gesättigte $NaHCO_3$-Lösung zu, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird. Die Mischung wird mit Essigester verdünnt, noch 15 min gerührt und dann der gebildete Niederschlag abfiltriert. Man engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (50%). Man erhält 2.45 g 2,5-Difluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol als schwach gelbliches kristallisierendes Öl.

4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal
800 mg (2.8 mmol) 4-(2,5-Difluorphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-pentan-1,2-diol werden in 20 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C 9.5 ml DMSO und 1.95 ml Triethylamin zugegeben. Die Lösung wird langsam mit 1.34 g (8.4 mmol) SO_3-Pyridin-Komplex versetzt und 2 h bei 0°C gerührt. Die Mischung wird zwischen ges. Ammoniumchloridlösung und MTBE verteilt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit $NaSO_4$ getrocknet. Man engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Hexan/Essigester (30%). Man erhält 710 mg des gewünschten Produkts.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.39 (d, 2H), 3.02 (d, 1H), 3.61 (s, 1H), 6.84-7.18 (m, 3H), 9.23 (s, 1H).

5,8-Difluor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Über das Imin wird die gewünschte Verbindung synthetisiert (Diastereomer A).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.51 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.11 (d, J=15Hz, 1H), 2.23 (d, J=15Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 4.23 (s, br, 1H), 4.84 (d, J=8Hz, 1H), 5.32 (d, J=8Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.05 (d, J=8Hz, 1H), 7.39 (d, J=8Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8Hz/8Hz, 1H), 9.19 (s, 1H).

Beispiel 30

5-[[4,4-Dimethyl-6-fluor-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

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

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

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

5-[[4,4-Dimethyl-6-fluor-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on:

Analog Beispiel 3 wird ausgehend von 500 mg 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal und 260 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 80 mg des Imins mit 0.5 ml Titantetrachlorid (1M in Dichlormethan) 20 mg der Titelverbindung.

Beispiele 31 und 32

5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on, Diastereomer B

5-([2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-chinolin-2(1H)-on, Diastereomer A

4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

19.3 g 4-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester (WO 00/32584) in 630 ml Diethylether werden portionsweise bei 0°C mit 3.3 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach Rühren für 10 h wird auf gesättigte Bicarbonat Lösung gegeben und durch Kieselgur filtriert. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 10%) erhält man 16.3 g Diol als gelbes Öl.

2.0 g des Diols, 5.2 ml Triethylamin und 5.12 g Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in 24 ml DMSO werden bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Es wird auf 0.5 N Salzsäure gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 3%) erhält man 1.44 g 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal als gelbes Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.40 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.2 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.83 - 6.94 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.24 (dt, 1H), 8.94 (s, 1H)

5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on, Diastereomer B und 5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on, Diastereomer A: Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 1.0 g 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 553 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 50 mg des Imins mit 0.22 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) 21 mg 5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on als Fraktion 1 und 5 mg 5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on als Fraktion 2.

Fraktion 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.50 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.04 (d, 1H), 2.12 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.17 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.20 (d, 1H)

Fp. = 269-270°C

Fraktion 2: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.39 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.23 (d, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 8.14 (d, 1H)

Beispiele 33 und 34

(-)-5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

(+)-5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

Trennung von (+/-)-5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on:

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vvv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (ESI): M^++1 = 433, $[\alpha]_D$ -70.1° (c = 1.0, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (ESI): M^++1 = 433, $[\alpha]_D$ +78.5° (c = 1.0, $CHCl_3$)

Beispiel 35

(+)-5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on, Diastereomer B

Analog zu Beispiel 3 wurden durch Reaktion von 50 mg (+)-5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on und 0.22 ml BBr_3 (1M in Dichlormethan) 5 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.56 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.06 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 8.23 (d, 1H)

Beispiel 36

(-)-5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on, Diastereomer B

Analog zu Beispiel 3 wird durch Reaktion von 70 mg (-)-5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on und 0.32 ml BBr_3 (1M in Dichlormethan) 32 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.57 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 8.22 (d, 1H)

Beispiel 37

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

Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 1.0 g 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 492 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 300 mg des Imins mit 3.2 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) 20 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1.46 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.05 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.50-6.66 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 10.04 (bs, 1H), 11.57 (bs, 1H)

Beispiel 38

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

Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 1.0 g 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal (Beispiel 3) und 520 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 300 mg des Imins mit 3.3 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) 255 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.58 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.74-6.95 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 8.22 (d, 1H)

Beispiele 39 und 40

(-)-5-{[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-6-fluor-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-chinolin-2(1H)-on und

(+)-5-{[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-6-fluor-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-chinolin-2(1H)-on

Trennung von (+/-)-5-{[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-6-fluor-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-chinolin-2(1H)-on:

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 436, $[\alpha]_D$ -23.6° (c = 1.0, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 436, $[\alpha]_D$ +25.0° (c = 1.0, $CHCl_3$)

Beispiel 41

5-[[4,4-Dimethyl-5-methoxy-7-methyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on, Diastereomer A

4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxopentansäureethylester:

Analog zu Beispiel 7 wird 2-Methoxy-4-methylbenzoesäuremethylester aus 30 g 2,4-Kresotinsäure und 58.6 ml Methyljodid mit 124.3 g Kaliumcarbonat in 643 ml DMF hergestellt. Der Ester wird durch Reaktion mit 141 ml Methylmagnesiumchlorid (3M in THF) in 475 ml THF zu 1-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-1-methylethanol umgesetzt. 5 g des erhaltenen Produktes werden mit 6.4 g 2-(Trimethylsilyloxy)-acrylsäureethylester in 102 ml Dichlormethan bei -70°C mit 2.3 ml Zinntetrachlorid zu 4.84 g der Titelverbindung umgesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.12 (d, 1H)

4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal:

Analog zu Beispiel 7 werden 4.84 g 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxopentansäureethylester mit 7 ml Trifluormethyltrimethylsilan und 3 ml Tetrabutylammoniumfluorid Lösung (1M in THF) in 56 ml THF zu 4.14 g 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentansäureethylester umgesetzt. Das Produkt wird mit 856 mg Lithiumaluminiumhydrid in 170 ml Diethylether zu 3.58 g 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol:reduziert. Die Oxidation des Diols erfolgt analog Beispiel 7 unter Swern Bedingungen mit 1.1 ml Oxalylchlorid, 2.1 ml DMSO und 8.0 ml Triethylamin zu 3.01 g der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.18 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 8.92 (s, 1H)

5-[[4,4-Dimethyl-5-methoxy-7-methyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on:

Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 280 mg 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 156 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Dieses wird bei Raumtemperatur mit 93 mg Aluminiumchlorid 2.5 Stunden gerührt. Der Ansatz wird auf gesättigte Bicarbonat-Lösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan / 2-Propanol 0 -> 5%) erhält man 24 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.50 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.04 (d, 1H), 2.13 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.13 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 8.23 (d, 1H)

Beispiel 42

5-[[4,4-Dimethyl-7-fluor-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

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

16.8 g 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester (WO 00/32584) in 600 ml Diethylether werden portionsweise bei 0°C mit 2.7 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach Rühren für 10 h wird auf gesättigte Bicarbonat Lösung gegeben und durch Kieselgur filtriert. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 10%) erhält man 6.7 g Diol und 2.65 g der Titelverbindung.

Die Herstellung der Titelverbindung aus dem erhaltenen Diol erfolgt durch Reaktion von 3.0 g des Diols, 6.6 ml Triethylamin und 6.5 g Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in 34 ml DMSO bei Raumtemperatur in 48 h Reaktionszeit. Es wird auf 0.5 N Salzsäure gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 15%) erhält man 2.7 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.19 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.55 - 6.64 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H)

5-[[4,4-Dimethyl-7-fluor-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on:

Analog Beispiel 41 wird ausgehend von 500 mg 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 260 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 220 mg des Imins mit 197 mg Aluminiumchlorid 10 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.51 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.58-6.77 (m, 4H), 7.40 (t, 1H), 8.23 (d, 1H)

Beispiel 43

(+)-5-[(2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

Analog zu Beispiel 3 wird durch Reaktion von 50 mg (+)-5-[(4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on und 0.22 ml BBr_3 (1M in Dichlormethan) 5 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.57 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.06 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 8.23 (d, 1H)

Beispiel 44

4-[(2-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-phthalid

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 600 mg 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 308 mg 4-Amino-phthalid (Bull. Soc. Sci. Bretagne 26, 1951, Sonderheft 5, S. 7, 96) das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 2 werden 650 mg des Imins durch Reaktion mit 7.7 ml BBr_3 (1M in Dichlormethan) umgesetzt und 165 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.30 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.16 (d, 1H), 3.57 (s, 3H), 5.10 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.37 (t, 1H)

Beispiel 45

7-Chlor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 410 mg 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 168 mg 4-Aminoindazol das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 200 mg des Imins mit 6.7 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) 98 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.48 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.07 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 12.83 (s, 1H)

Beispiele 46 und 47

(-)-7-Chlor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

(+)-7-Chlor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Trennung von (+/-)-7-Chlor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / 2-Propanol (98 : 2, vvv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 425/427, $[\alpha]_D$ -3.0° (c = 1.0, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 425/427, $[\alpha]_D$ +5.0° (c = 1.0, $CHCl_3$)

Beispiele 48 und 49

7-Fluor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

7-Fluor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 1.8 g 4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 780 mg 4-Aminoindazol das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 300 mg des Imins mit 10.6 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) 13 mg 7-Fluor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol als Fraktion 1 und 30 mg 7-Fluor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol als Fraktion 2.

Fraktion 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.16 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.62 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 8.01 (s, 1H)

Fraktion 2: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.54 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 6.37-6.47 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 8.02 (s, 1H)

Beispiele 50 und 51

(-)-7-Fluor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

(+)-7-Fluor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Trennung von (+/-)-7-Fluor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol:

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / 2-Propanol (98 : 2, vv) getrennt. Man erhält so das
(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 409, $[\alpha]_D$ -40.5° (c = 0.2, $CHCl_3$) und das
(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 409

Beispiele 52 und 53
5-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol, Diastereomer A
5-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol, Diastereomer B

4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal
4.12 g 4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester in 140 ml Diethylether werden portionsweise bei 0°C mit 666 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach Rühren für 10 h wird auf gesättigte Bicarbonat Lösung gegeben und durch Kieselgur filtriert. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 10%) erhält man 2.74 g Diol und 416 mg der Titelverbindung.
Die Herstellung der Titelverbindung aus dem erhaltenen Diol erfolgt durch Reaktion von 3.0 g des Diols, 6.6 ml Triethylamin und 6.5 g Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in 34 ml DMSO bei Raumtemperatur in 48 h Reaktionszeit. Es wird auf 0.5 N Salzsäure gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 15%) erhält man 1.73 g der Titelverbindung als gelbes Öl.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.52 - 6.65 (m, 2H), 7.03 (t, 1H), 9.04 (s, 1H)

5-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol, Diastereomer A und 5-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol, Diastereomer B;
Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 1.7 g 4-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 736 mg 4-Aminoindazol das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 300 mg des Imins mit 10.6 ml BBr_3 (1N in

Dichlormethan) 12 mg 5-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol, Diastereomer B als Fraktion 1und 90 mg 5-Fluor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol, Diastereomer A als Fraktion 2.

Fraktion 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.06 (d, 1H), 2.23 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.48 (s, 1H)

Fraktion 2: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.24 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.29 (s, 1H)

Beispiel 54

1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol, Diastereomer A

Analog Beispiel 41 wird ausgehend von 850 mg 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 390 mg 4-Aminoindazol das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 500 mg des Imins mit 495 mg Aluminiumchlorid 138 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.52 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.16 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.57 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.97 (s, 1H)

Beispiel 55

1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol, Diastereomer B

Analog Beispiel 2 wird 300 mg des in Beispiel 54 erhaltenen Imins mit 1 1 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) zu 24 mg der Titelverbindung umgesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.42 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.08 (d, 1H), 2.23 (d, 1H), 3.33 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 8.17 (s, 1H)

Beispiel 56

1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

100 mg der Verbindung aus Beispiel 54 werden analog Beispiel 1 mit 3.7 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) zu 47 mg der Titelverbindung umgesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.40 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.25 (d, 1H), 5.36 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 8.20 (s, 1H)

Beispiel 57

7-Chlor-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 350 mg 4-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 158 mg 4-Aminoindazol das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 50 mg des Imins mit 1.8 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) 29 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.41 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.19 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.23-7.37 (m, 4H), 8.03 (s, 1H)

Beispiel 58

1-[(1-Methyl-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

4-Amino-1-methylindazol:

6.5 g 4-Nitroindazol (Chem. Ber. (1904), 37, 2583), 1.9 ml Methyljodid und 14.4 g Cesiumcarbonat in 110 ml DMF werden 2 h bei 0°C und dann 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester / Hexan umkristallisiert. Man erhält 2.49 g 1-Methyl-4-nitroindazol. Diese werden in 70 ml THF mit 420 mg Palladium auf Aktivkohle unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Der Ansatz wird durch Kieselgur filtriert und vollständig eingedampft. Man erhält 2.1 g der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 3.96 (s, 3H), 6.35 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.06 (s, 1H)

1-[(1-Methyl-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Analog Beispiel 3 wird ausgehend von 296 mg 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 150 mg 4-Amino-1-methylindazol das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 100 mg des Imins mit 0.5 ml Titantetrachlorid 100 mg der Titelverbindung.

Smp.:172-174°C

Beispiele 59 und 60

7-Ethyl-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

7-Ethyl-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

2-Hydroxy-4-(4-iod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäuremethylester: 3 g 4-(4-Iod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure (WO 98/54159) werden in eine Lösung von 1.3 ml Thionylchlorid in 12 ml Methanol bei 0°C gegeben und 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf gesättigte Bicarbonat Lösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Bicarbonat Lösung und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Man erhält 3.2 g 4-(4-Iod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäuremethylester als Rohprodukt. Dieser Ester wird mit 4.5 ml Trifluormethyltrimethylsilan in 70 ml DMF und 1.63 g Cesiumcarbonat bei 0°C versetzt und 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 20 mg Tetrabutylammoniumfluorid zugegeben und weitere 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 15%) erhält man 1.47 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.34 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.88 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H)

4-(4-Ethyl-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylpentanal:
1 g 2-Hydroxy-4-(4-Iod-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäuremethylester, 860 mg Tributylvinylzinn, 103 mg Palladium-Dibenzylidenaceton Komplex und 30 mg Triphenylphosphin in 17 ml THF werden unter Argonatmosphäre 57 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird durch Kieselgur filtriert und vollständig eingedampft. Nach Chromatogrphie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 2%) erhält man 339 mg 2-Hydroxy-4-(2-methoxy-4-vinylphenyl)-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäuremethylester. Dieser wird mit 56 mg Lithiumaluminiumhydrid in 11 ml Diethylether bei Raumtemperatur 10 h gerührt. Es wird auf gesättigte Bicarbonat Lösung gegeben, durch Kieselgur filtriert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Bicarbonat Lösung und Sole gewaschen, getrocknet

(Na_2SO_4) und eingedampft. Nach Chromatogrphie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 10%) erhält man 148 mg 2-Hydroxy-4-(2-methoxy-4-vinylphenyl)-4-methyl-2-trifluormethylpentanol. Diese werden in 4.3 ml Essigester mit 14 mg Palladium auf Aktivkohle unter Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Der Ansatz wird durch Kieselgur filtriert und vollständig eingedampft. Man erhält 127 mg mg 4-(4-Ethyl-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylpentanol. Das erhaltene Diol wird mit 0.29 ml Triethylamin und 280 mg Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in 1.3 ml DMSO bei Raumtemperatur in 10 h Reaktionszeit umgesetzt. Es wird auf gesättigte Ammoniumchlorid Lösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 3%) erhält man 94 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.24 (t, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.17 (dd, 1H), 2.62 (q, 2H), 3.46 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.91 (s, 1H)

7-Ethyl-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol und 7-Ethyl-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol:

Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 90 mg 4-(4-Ethyl-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 38 mg 4-Aminoindazol das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 68 mg des Imins mit 0.39 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) 16 mg 7-Ethyl-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol als Fraktion 1 und 7 mg 7-Ethyl-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol als Fraktion 2.

Fraktion 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.24 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.03 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 2.63 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.74 (bd, 1H), 5.33 (bd, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.89 (s, 1H)

Fraktion 2: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.00 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.04 (d, 1H), 2.18 (d, 1H), 2.36 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 4.65 (bd, 1H), 5.09 (bd, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 8.00 (s, 1H)

Beispiel 61

1-[(1-Methyl-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Analog Beispiel 2 werden 163 mg des nach Beispiel 58 beschriebenen Imins mit 0.97 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) zu 44 mg der Titelverbindung umgesetzt.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.56 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.82-6.98 (m, 2H), 7.25 (t, 2H), 8.07 (s, 1H)

Beispiele 62 und 63

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

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

Analog Beispiel 2 wird ausgehend von 385 mg 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 200 mg 5-Aminoisochinolin-1(2H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 300 mg des Imins mit 10.0 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) 10 mg 5-{[7-Fluor-2-hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-1(2H)-on als Fraktion 1 und 100 mg 5-{[7-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-1(2H)-on als Fraktion 2.
Fraktion 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 1.32 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.24 (d, 1H), 3.44 (s, 3H), 5.01-5.14 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 11.10 (bd, 1H)
Fraktion 2: ^{1}H-NMR (300 MMHz, DMSO-d_6), δ = 1.47 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.08 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.03 (d, 1H),7.17 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 9.98 (bs, 1H), 11.25 (bd, 1H)

Beispiele 64 und 65

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

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

Trennung von (+/-)-5-{[7-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-1(2H)-on:
Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 436, $[\alpha]_D$ -62.5° (c = 0.5, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 436, $[\alpha]_D$ +75.6° (c = 0.8, $CHCl_3$)

Beispiel 66

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

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

3-Brom-4-nitro-phthalid

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

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

5-Nitro-phthalazin-1-on:

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

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

2-Methy-5-nitro-phthalazin-1-on

1.6 g 5-Nitro-phthalazin-1-on und 2.31 g Kaliumcarbonat werden 10 min. bei Raumtemperatur in 60 ml DMF gerührt. Es werden 1.1 ml Methyliodid zugegeben und man rührt über Nacht. Es wird auf Wasser gegeben, mit Essigester mehrfach extrahiert und die org. Phase mit Wasser und Sole gewaschen. Es wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.57 g 2-Methy-5-nitro-phthalazin-1-on als gelben Feststoff.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 3.73 (s, 3H), 8.05 (t, 1H), 8.62 (d, 2H), 8.75 (s, 1 H)

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

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

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), = 3.81 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)

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

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 200 mg 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 114 mg 5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 werden 50 mg des Imins durch Reaktion mit 0.23 ml Titantetrachlorid umgesetzt und 12 mg der Titelverbindung erhalten.

Smp.: 262-263°C

Beispiel 67

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

5-Amino-phthalazin-1-on:

980 mg 5-Nitro-phthalazin-1-on (Beispiel 66) und 100 mg Palladium auf Aktivkohle werden in 50 ml Essigester und 1 ml Triethylamin suspendiert und mit Wasserstoff unter Normaldruck hydriert. Es wird durch Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält als Rohprodukt 830 g 5-Amino-phthalazin-1-on als Feststoff.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 6.26 (bs, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.35 (bs, 1H)

5-[[6-Fluor-2-hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1(2H)-on:

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 200 mg 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 105 mg 5-Amino-phthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 werden 50 mg des Imins durch

Reaktion mit 0.22 ml Titantetrachlorid umgesetzt und 36 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.53 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 3.94 (d, 3H), 5.24 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)

Beispiel 68

5-[(7-Chlor-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2-methylphthalazin-1-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 200 mg 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 108 mg 5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 2 werden 225 mg des Imins durch Reaktion mit 2.3 ml BBr_3 (1M in Dichlormethan) umgesetzt und 12 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.55 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.08 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.57 (s, 1H)

Beispiel 69

5-[(6-Fluor-2-hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer B

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 200 mg 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 114 mg 5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 2 werden 112 mg des Imins durch Reaktion mit 0.36 ml BBr_3 (1M in Dichlormethan) umgesetzt und 38 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1.53 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.11 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.97 (d, 3H), 5.02 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)

Beispiel 70

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

29 mg der Verbindung aus Beispiel 69 werden analog Beispiel 1 mit 0.13 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) zu 18 mg der Titelverbindung umgesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.60 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.09 (d, 1H), 2.16 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.23 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 8.56 (s, 1H)

Beispiel 71

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

80 mg der Verbindung aus Beispiel 67 werden analog Beispiel 1 mit 0.35 ml BBr_3 (1N in Dichlormethan) zu 15 mg der Titelverbindung umgesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.60 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.14 (d, 2H), 5.23 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 8.56 (s, 1H)

Beispiele 72 und 73

5-[[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1(2H)-on

5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1(2H)-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 500 mg 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 277 mg 5-Amino-phthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 470 mg des Imins mit 5.4 ml BBr_3 (1M in Dichlormethan) 32 mg 5-[[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1(2H)-on als Fraktion 1 und 35 mg 5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1(2H)-on als Fraktion 3.

Fraktion 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 1.32 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.96 (d, 1H), 2.23 (d, 1H), 3.47 (s, 3H), 5.17 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.06 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.39 (s, 1H)

Fraktion 3: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.57 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.57-7.70 (m, 2H), 8.57 (s, 1H)

Beispiele 74, 75 und 76

5-[[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer A

5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer B

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 500 mg 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 302 mg 5-Amino-2-methylphthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 570 mg des Imins mit

6.4 ml BBr_3 (1M in Dichlormethan) 158 mg 5-[[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on als Fraktion 1, 66 mg 5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer A als Fraktion 4 und 77 mg 5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer A als Fraktion 5.

Fraktion 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.42 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.08 (d, 1H), 2.26 (d, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.60-7.71 (m, 2H), 8.51 (s, 1H)

Fraktion 4: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.42 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.09 (d, 1H), 2.27 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 8.54 (s, 1H)

Fraktion 5: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1.57 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 8.56 (s, 1H)

Beispiele 77 und 78

(-)-5-[[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

(+)-5-[[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

Trennung von (+/-)-5-[[2-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on:

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vvv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 447, $[\alpha]_D$ -48.0° (c = 0.7, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 447, $[\alpha]_D$ +45.6° (c = 0.8, $CHCl_3$)

Beispiele 79 und 80

(-)-5-[(2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer A

(+)-5-[(2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer A

Trennung von (+/-)-5-[(2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer A:

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (85 : 15, vv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 433, $[\alpha]_D$ -25.3° (c = 1.0, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 433

Beispiele 81 und 82

(-)-5-[(2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer A

(+)-5-[(2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer A

Trennung von (+/-)-5-[(2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer B :

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 433, $[\alpha]_D$ -10.1° (c = 0.8, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 433, $[\alpha]_D$ +5.8° (c = 0.9, $CHCl_3$)

Beispiel 83

cis-1-[(2-Methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol (Markus Berger)

5-Amino-2-methylchinazolin

12,7 g (62 mmol) 2-Methyl-5-nitro-3H-chinazolin-4-on (M.T. Bogert, V.J. Chambers *J. Org Chem.* 1905, 649-658) und 37,5 g Phosphorpentachlorid werden in 75 ml Phosphorylchlorid über 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ges. $NaHCO_3$ Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird

getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 14 g 4-Chlor-2-methyl-5-nitrochinazolin, von denen 4.5 g (20.2 mmol) in 225 ml Ethylacetat und 22.5 ml Triethylamin gelöst werden. Man gibt 2 g Palladium auf Kohle zu und rührt bei Eiskühlung 4 Stunden unter einer Wasserstoff-atmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration über Celite vom Katalysator befreit, wobei mit 200 ml Ethanol nachgewaschen wird, und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester-Ethanol (0-10%) werden 530 mg des Produkts erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2.87 (s, 3H), 4.52 (br., 2H), 6.77 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 9.40 (s, 1H).

(rac)-1,1,1,-Trifluor-4-phenyl-2-[(E/Z)-(2-methyl-chinazol-5-yl)iminomethyl]-4-methyl-pentan-2-ol.
Zu 140 mg (0.54 mmol) 2-Hydroxy-4-methyl-4-phenyl-2-(trifluormethyl)-pentanal und 100 mg (0.63 mmol) 5-Amino-2-methylchinazolin in 15 ml Toluol werden 0.3 ml Titantetraethylat gegeben und die Mischung wird über 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0-60%) erhält man 123 mg (rac)-1,1,1,-Trifluor-4-phenyl-2-[(E/Z)-(2-methyl-chinazol-5-yl)iminomethyl]-4-methyl-pentan-2-ol.

cis-1-[(2-Methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
82 mg (0.20 mmol) Imin werden in 7 ml Dichlormethan aufgenommen und auf –70°C gekühlt. Man tropft über 10 Minuten 0.8 ml (0.8 mmol) einer 1 M Titantetrachlorid Lösung in Dichlormethan zu und rührt weitere 6 Stunden bei –65°C. Man gießt die Lösung auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung und rührt 5 Minuten lang heftig. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0 - 65%) erhält man 46 mg des gewünschten Produktes.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.46 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.19 (d, 1H), 2.29 (d, 1H), 2,87 (s, 3H), 5.14 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 9.42 (s, 1H).

Beispiel 84

trans-5-Methoxy-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Die Verbindung wurde analog Beispiel 83 hergestellt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.43 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.18 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.31 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.18 (d, 1H),
7.31 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 9.13 (s, 1H).

Beispiel 85

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

Die Verbindung wurde analog Beispiel 83 hergestellt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.58 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.14 (d, 1H), 2.25 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.05 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 9.39 (s, 1H).

Beispiel 86

cis-6-Fluor-5-methoxy-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Die Verbindung wurde analog Beispiel 83 hergestellt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1.57 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.13 (d, 1H), 2.26 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H),
7.29 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 9.33 (s, 1H).

Beispiel 87

cis-6-[(2-Methylchinazolin-5-yl)amino]-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-naphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

Die Verbindung wird wie in Beispiel 83 beschrieben synthetisiert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.52 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.26 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 5.04 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.99 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 9.52 (s, 1H).

Beispiel 88

cis-6-Chlor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Die Verbindung wird wie in Beispiel 3 beschrieben durch Etherspaltung hergestellt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.54 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.06 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 4.98 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.91 (br., 1H), 6.73 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 9.35 (s, 1H).

Beispiel 89

cis-6-Fluor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Die Verbindung wird wie in Beispiel 3 beschrieben durch Etherspaltung hergestellt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.62 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.13 (d, 1H), 2.27 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 5.03 (d, 1H), 5.67 (br, 1H), 5.78 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 9.35 (s, 1H).

Beispiel 90

cis-6-[(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-naphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin

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

1g (3,82 mmol) 7-Fluor-5-N-pivaloylamino-2-methylchinazolin werden in 74 ml Toluol gelöst und auf –70°C gekühlt. Über 30 min werden 9,5 ml (11,4 mmol) einer 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid Lösung in Toluol zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung auf –40°C erwärmen und rührt 4 Stunden bei –40°C. Es wird langsam Wasser zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt bis sich ein Niederschlag bildet, der mittels Filtration durch Celite entfernt wird. Man trennt die Phasen, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-100%) werden 64 mg des Produkts erhalten.

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

Zu 60 mg (0.46 mmol) *rac.* 4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal und 32 mg (0.18 mmol) 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin in 7 ml Toluol werden 0.1 ml Titantetraethylat gegeben und die Mischung wird über 2,5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Cellite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das so roh erhaltene 4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-1,1,1-trifluor-2-[(E/Z)-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)iminomethyl]-4-methyl-pentan-2-ol wird in 8 ml Dichlormethan aufgenommen und auf –70°C gekühlt. Man tropft über 10 Minuten 1.1 ml (1.1 mmol) einer 1 M Titantetrachlorid Lösung in Dichlormethan zu und rührt weitere 1 Stunden bei –70°C. Man gießt die Lösung auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung und rührt 5 Minuten lang heftig. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0 - 75%) erhält man 26 mg des gewünschten Produktes.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.53 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 2.27 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 4.94 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 9.26 (s, 1H).

Beispiel 91

trans-5-Methoxy-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Die Verbindung wurde analog Beispiel 83 hergestellt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.57 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 9.03 (s, 1H).

Beispiel 92

cis-6-Chlor-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Die Verbindung wird wie in Beispiel 3 beschrieben durch Etherspaltung hergestellt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.60 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 2.24 8d, 1H), 2,84 (s, 3H), 4.96 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 9.23 (s, 1H).

Beispiel 93

cis-6-Fluor-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

Die Verbindung wird wie in Beispiel 3 beschrieben durch Etherspaltung hergestellt

^{1}H-NMR (300MHz, CD_3OD); δ = 1.61 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.72-6.82 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H), 9.55 (s, 1H).

Beispiel 94

trans-7-Fluor-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.40 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.18 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.52 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 9.03 (s, 1H).

Beispiel 95

cis-6-Chlor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin

Zu einer Lösung von 3.35 g (20.25 mmol) Chloralhydrat und 21.27 g (149.7 mmol) Natriumsulfat in 72 ml Wasser wird eine 50°C warme Lösung von 2.4 g (18.6 mmol) 2,5-Difluoranilin in 11 ml Wasser und 1.6 ml konz. Salzsäure (37%) gegeben, die bei dieser Temperatur vorher 1 h gerührt wurde. Man rührt weitere 30 min bei RT und erhitzt nach der Zugabe von 4.09 g (58.9 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 19 ml Wasser über 45 min auf 125°C und hält diese Temperatur für 5 min. Nach dem Abkühlen und einer weiteren Stunde wird der ausgefallene hellbraune Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 3.0 g (15.0 mmol) des Hydroxylimins als Zwischenprodukt, die portionsweise in 15 ml konz. Schwefelsäure bei 60°C gelöst werden. Nach vollständiger Zugabe erhitzt man 2 Stunden auf 80°C und 4 Stunden auf 90°C. Man läßt abkühlen und gießt die Lösung auf 100 g Eis. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester

(0-45 %) werden 1,2 g (7.1 mmol) des 4,7-Difluorisatins erhalten. Zum Isatin in 30 ml einer 1 molaren Natronlauge werden über 10 min 1.8 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid Lösung getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei RT wird auf 0°C gekühlt und es werden 5 ml einer 4 molaren Salzsäure zugegeben und mit 50 ml Wasser verdünnt. Man extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat, engt ein und erhält so quantitativ 1.27 g der 3,6-Difluoranthranilsäure, die ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

Die 3,6-Difluoranthranilsäure wird in 8 ml Essigsäureanhydrid 45 min lang auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die entstandene Essigsäure und überschüssiges Essigsäureanhydrid azeotrop mit Toluol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 40 ml einer 25%igen Ammoniaklösung versetzt und 72 Stunden gerührt. Man verdünnt mit Wasser und säuert mit Essigsäure an. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Die so erhaltenen 1,03 g (5.25 mmol) 5,8-Difluor-2-methyl-3H-chinazolin-4-on und 6 g Phosphor-pentachlorid werden in 20 ml Phosphorylchlorid über 12 h auf 125°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ges. $NaHCO_3$ Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält quantitativ 1.7 g 4-Chlor-5,8-difluor-2-methylchinazolin, die in 60 ml Ethylacetat und 5 ml Triethylamin gelöst werden. Man gibt 600 mg Palladium auf Kohle zu und schüttelt 2 h (480 ml Wasserstoffaufnahme) unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration über Celite vom Katalysator befreit, wobei mit 100 ml Ethanol nachgewaschen wird, und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester-Ethanol (0-40 %) werden 550 mg 5,8-Difluor-2-methylchinazolin erhalten. Zu 240 mg (1.3 mmol) 5,8-Difluor-2-methylchinazolin, 300 mg (1.13 mmol) 18-Krone-6 in 10 ml DMF werden 890 mg (13.7 mmol) Natriumazid gegeben und man erhitzt die Mischung über 8 h auf 125°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man chromatographiert an Kieselgel mit Ethylacetat und erhält 52 mg Produkt. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2.92 (s, 3H), 4.31 (br., 2H), 6.67 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H).

Zu 140 mg (0.46 mmol) 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal und 100 mg (0.56 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin in 14 ml Toluol werden 0.23 ml (1,1 mmol) Titantetraethylat gegeben und die Mischung wird über 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das

Lösungsmittel im Vakuum. Das so roh erhaltene 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-1,1,1-trifluor-2-[(E/Z)-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)iminomethyl]-4-methyl-pentan-2-ol wird in 23 ml Dichlormethan aufgenommen und auf –30°C gekühlt. Man tropft über 10 Minuten 7.8 ml (7.8 mmol) einer 1 M Bortribromid Lösung in Dichlor-methan zu, läßt über 1 Stunde auf RT kommen und rührt weitere 16 Stunden. Man gießt die Lösung auf eine Mischung von Eis und gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung und rührt 15 Minuten lang heftig. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0 - 50%) erhält man 64 mg des gewünschten Produktes.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.60 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.26 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 4.99 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 5.99 (br.,1H), 6.67 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 9.41 (s, 1H).

Beispiel 96

cis-1-[(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.45 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.17 (d, 1H), 2.26 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 5.08 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 9.44 (s, 1H).

Beispiel 97

trans-8-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.50 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.25 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H).

Beispiel 98

cis-7-Chlor-1-[(-8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.44 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.18 (d, 1H), 2.27 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 5.00 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.28 -7.37 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H).

Beispiel 99

cis-6-Chlor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.57 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 2.22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.99 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H).

Beispiel 100

cis-6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.56 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.11 (d, 1H), 2.22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.97 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H).

Beispiel 101

cis-6-[(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-naphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.52 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.27 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 4.96 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 9.44 (s, 1H).

Beispiel 102

cis-6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.60 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.09 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 2,86 (s, 3H), 5.23 (s, 1H), 6.80-6.93 (m, 3H), 7.57 (dd, 1H), 9.66 (s, 1H).

Beispiel 103

cis-6-[(2-Methylchinolin-5-yl)amino]-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-naphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

^{1}H-NMR (300 MHz,$CDCl_3$); δ = 1.50 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.08 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 2,73 (s, 3H), 4.85 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 8.09 (d, 1H).

Beispiel 104

cis-6-[(2-Methyl-1,7-naphthyridin-5-yl)amino]-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-naphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.48 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.02 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 2,76 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.69 (s, 1H)

Beispiel 105

Rac.-5,8-Difluor-1-[(1H-indazol-4-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol (Diastereomer B)

Smp.: 209-211°C

Beispiel 106

Rac.-5-Fluor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-diol (Diastereomer B)

Smp.: 115°C

Beispiel 107

Rac.-5-Fluor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol (Diastereomer B)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.51 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.08 (d, J=14Hz, 1H), 2.18 (d, J=14Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 5.21 (s, 1H), 6.71-6.93 (m, 3H), 7.19 (d, J=8Hz, 1H), 7.77 (dd, J=9Hz/8Hz, 1H), 9.57 (s, 1H).)

Beispiel 108

Rac.-5-Fluor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-diol (Diastereomer A)

MS (ESI): 4590 (M+1)

Beispiel 109

6-Fluor-1-[(2-hydroxymethyl)-chinolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

5-[4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylpentylidenamino]-chinolin-2-carbonsäuremethylester

Man lässt eine Lösung aus 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylpentanal (872 mg, 2.84 mmol) und 5-Aminochinolin-2-carbonsäuremethylester (570 mg, 2.84 mmol) in 5.0 mL konzentrierter Essigsäure zwei Tage bei Raumtemperatur rühren. Nach mehrmaligem Coevaporieren mit Toluol wird der

Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 820 mg (59% der Theorie) des Produkts.

^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.35 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 4.00 (d, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 6.32-6.39 (m, 1H), 6.49-6.56 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.14-8.24 (m, 2H), 8.52 (d, 1H).

5-(6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1-ylamino)-chinolin-2-carbonsäuremethylester

5-[4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylpentylidenamino]-chinolin-2-carbonsäuremethylester (120 mg, 0.243 mmol) wird in 2.0 mL Dichlormethan gelöst. Titantetrachlorid (1M-Lösung in Dichlormethan, 0.73 mL, 0,73 mmol) wird innerhalb von 15 Minuten bei –30°C hinzugetropft. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei –30°C bis –15°C rühren. Durch Zugabe gesättigter Natriumhydrogencarbonat-lösung bei -30°C wird die Reaktion zum Abbruch gebracht. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum sowie anschließender Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (0-3% Methanol) erhält man 70 mg (58% der Theorie) des Produkts.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.56 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 3.96 (d, 3H). 4.08 (s, 3H), 5.28 (s, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

6-Fluor-1-[[(2-hydroxymethyl)-chinolin-5-yl)amino]]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

5-(6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1-ylamino)-chinolin-2-carbonsäuremethylester (70 mg, 0.14 mmol) wird in 5.0 mL Methanol gelöst und mit Natriumborhydrid (22 mg, 0.57 mmol) versetzt. Nach einer Stunde und 2 Stunden werden jeweils die gleichen Mengen an Natriumborhydrid (Gesamtmengen: 86 mg, 0.171 mmol) hinzugefügt. Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion zum Abbruch gebracht. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erfolgt die Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (0-100% Ethylacetat). Man erhält 21 mg (32% der Theorie) des Produkts.

^{1}H-NMR(300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.48 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.01 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 3.88 (d, 3H), 4.70 (d, 2H), 5.40 (d, 1H), 5.51 (t, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.64 (d, 1H).

Beispiel 110:

1-[(5-Chlor-1H-indazol-4-yl)amino]-6-fluor-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

5-Chlor-4-nitro-1H-indazol

In 100 mL Essigsäure werden 2.24 g (12 mmol) 4-Chlor-2-methyl-3-nitrophenylamin, hergestellt nach Litetatur (Mori et al., Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 4859ff. sowie Brand und Zöller, Chem. Ber. 1907, 3324ff.), gelöst. Bei 10°C werden 6.0 mL einer 2 molaren wässrigen Natriumnitritlösung zugetropft. Man gibt anschließend die Suspension innerhalb von 15 Minuten zur siedenden Essigsäure (150 mL) zu und lässt das Reaktionsgemisch 4 Stunden refluxieren. Nach Entfernen der Essigsäure im Vakuum nimmt man den Rückstand in Ethylacetat und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt (1.81 g, 76%) weiter umgesetzt.
^{1}H-NMR(300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.65 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 13.97 (s, 1H).

5-Chlor-1H-indazol-4-ylamin

Eine Lösung aus 5-Chlor-4-nitro-1*H*-indazol (872 mg, 4.41 mmol) werden mit 150 mg Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach 45 Minuten wird der Katalysator über eine Fritte abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand in 200 mL Ethylacetat aufgenommen und erwärmt. Nach erneutem Absaugen und Einengen des Filtrats erfolgt die Reinigung an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (100-33% Hexan). Man erhält 296 mg (40% der Theorie) des Produkts.
^{1}H-NMR(300 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.97 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).

2-[(5-Chlor-1H-indazol-4-ylimino)-methyl]-1,1,1-trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-pentan-2-ol

Eine Lösung aus 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylpentanal (278 mg, 0.9 mmol) und 5-Chlor-1*H*-indazol-4-ylamin (121 mg, 0.72 mmol) in 20 mL Xylol wird mit Titan(IV)ethylat (0.42 mL, 2.0 mmol) versetzt und für 10 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Xylol abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (30-100% Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 123 mg (37% der Theorie) des Produkts.
^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.43 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.38 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.94 (d, 3H), 4.91 (s, 1H), 6.41-6.52 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 10.26 (br, 1H).

1-(5-Chlor-1H-indazol-4-ylamino)-6-fluor-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-ol

In Analogie zu Beispiel 109 wurden bei der Umsetzung von 2-[(5-Chlor-1H-indazol-4-ylimino)-methyl]-1,1,1-trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-pentan-2-ol (111 mg, 0.24 mmol) mit Titantetrachlorid (0.72 mL einer 1M Lösung in Dichlormethan, 0.72 mmol) in 2.0 mL Dichlormethan nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie 27 mg (24% der Theorie) des Produkts erhalten.
^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.56 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.09-2.17 (2d, 2H), 3.97 (d, 3H), 5.34-5.36 (m, 2H), 6.87-6.95 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 8.05 (s, 1H).

Beispiel 111

1-(5-Methyl-1H-indazol-4-ylamino)-6-fluor-4,4-dimethyl-2-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2,5-diol

5-Methyl-1H-indazol-4-ylamin

Zu einer Lösung aus 2,4-Dimethylanilin (12.4 mL, 100 mmol) in 80 mL konzentrierter Schwefelsäure wird bei 0°C mit 5.0 mL rauchender Salpetersäure versetzt und 20 Minuten bei 4°C, anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 mL Eiswasser gegossen, mit 5N Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 15.72 g (95% der Theorie) 2,4-Dimethylnitrophenylamin als Gemisch der Regioisomere.

In Analogie zur Darstellung von 5-Chlor-4-nitro-1H-indazol wurden bei der Umsetzung von 2,4-Dimethylnitrophenylamin (2.0 g, 12 mmol) mit 6.0 mL einer 2 molaren

wässrigen Natriumnitritlösung in Essigsäure (250 mL) wurden 1.14 g (57% der Theorie) des Produkts als Gemisch der beiden Regioisomere erhalten.
MS (ES+, Acetonitril/Wasser 1:1 + 0.01% Ameisensäure): m/z(%) 178 (M+1, 100).

In Analogie zur Darstellung von 5-Chlor-1*H*-indazol-4-ylamin werden das Regioisomeren-gemisch der vorherigen Reaktion (1.0 g, 5.64 mmol)) mit 100 mg Palladium auf Kohle in Methanol unter Wasserstoffatmosphäre 16 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Reinigung an Kieselgel mit Hexan /Ethylacetat (33% Hexan, dann 100% Ethylacetat) erhält man 53 mg (6% der Theorie) 5-Methyl-1*H*-indazol-4-ylamin.
^{1}H-NMR(300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.12 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.5 (s, 1H).

1-(5-Methyl-1H-indazol-4-ylamino)-6-fluor-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2,5-diol
4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal (308 mg, 1.0 mmol) und 5-Methyl-1H-indazol-4-ylamin (148 mg, 1.0 mmol) werden in 15.0 mL Xylol vorgelegt und mit Titan(IV)ethylat (0.42 mL, 2.0 mmol) versetzt. Nach 3 Stunden unter Rückfluss lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Zugabe von Ethylacetat und gesättigter Natriumchloridlösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur heftig gerührt. Man saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, trennt die wässrige Phase ab und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Die Reinigung erfolgt mittels Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (30-40% Ethylacetat). Man erhält 345 mg (79% der Theorie) des 1,1,1-Trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-[(5-methyl-1H-indazol-4-ylimino)methyl]-pentan-2-ols.
1,1,1-Trifluor-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-[(5-methyl-1*H*-indazol-4-ylimino)-methyl]-pentan-2-ol (150 mg, 0.34 mmol) wird mit Bortribromid (3.40 mL einer 1M-Lösung in Dichlormethan, 3.4 mmol) bei Raumtemperatur versetzt. Nach 4 Stunden bei Raumtemteratur lässt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei –30°C stehen, fügt dann gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und Ethylacetat hinzu. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum sowie Reinigung mittels präparativer Dünnschicht-chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (50% Ethylacetat) erhält man 56 mg (39% der Theorie) des Produkts.
^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.61 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.09-2.14 (m, 4H), 2.24 (d, 1H), 4.24-4.33 (br, 1H), 5.22-5.23 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 8.04 (s, 1H).

MS (EI+): m/z(%) = 423 (M+, 45), 147 (100).

Beispiel 112

7-Brom-1-[(1H-Indazol-4-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol (S), 4753-4)

^{1}H-NMR(300 MHz, CD_3OD): δ = 1.52 (3H), 1.66 (3H), 2.00-2.22 (2H), 3.88 (3H), 5.18 (1H), 6.35 (1H), 6.89 (1H), 7.05 (1H), 7.15-7.29 (2H), 8.13 (1H).

Beispiel 113

5-[(2-Hydroxy-4,4-pentamethylen-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)amino]-2-chinolon

5-[2-Hydroxy-4-phenyl-4,4-pentamethylen-2-trifluormethylbutyl-1-imino]-2-chinolon

Analog zu Beispiel 15 werden 150 mg 2-Hydroxy-4-phenyl-4,4-pentamethylen-2-trifluormethylbutyraldehyd mit 88 mg 5-Aminochinolon in Gegenwart von 0.21 mL Titantetraethylat zum Imin (102 mg) kondensiert

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 – 2.05 (m, 10 H), 2.40 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 4.80 (br. s, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.20 – 7.35 (m, 4H), 8.20 (d, 1H), 12.00 (br. s, 1H).

5-[(2-Hydroxy-4,4-pentamethylen-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)amino]-2-chinolon

Analog zu Beispiel 15 werden 100 mg Imin mit 4 mL einer 1 M Titantetrachlorid-CH_2Cl_2-Lösung in 59 mg Produkt überführt.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1.35 – 1.80 (m, 11 H), 2.15 (m, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.55 (t, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 11.55 (br.s, 1H).

Beispiel 114

cis-1-[(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-diol

Zu 0.55 g (2.7 mmol) 1,1,1-Trifluor-4-phenyl-butan-2-on (D. Yang; M-K. Wong; Z. Yan *J.Org.Chem.* (2000); *65*; 4179 – 4184) in 4 ml THF und 2 ml Wasser gibt man 200 mg (3.1 mmol) Kaliumcyanid in 2 ml Wasser. Man kühlt auf 0°C und gibt 1 ml einer 25%igen Schwefelsäure zu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 16 Stunden.

Man gibt gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung zu und extrahiert mit Ethylacetat. Nach der Wäsche mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und Trocknung über Natriumsulfat erhält man quantitativ das rohe Cyanid, das in 15 ml Diethylether gelöst und auf -70°C gekühlt wird. Über 10 Minuten werden 4,6 ml (5,5 mmol) einer 1,2 M DIBAL-Lösung in Toluol zugetropft. Man lässt über 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen, quencht mit 10%iger Weinsäure Lösung und rührt kräftig nach. Nach Extraktion mit Ethylacetat werden 5 g Kieselgel und
10 ml einer 1 M Schwefelsäure zugegeben. Man rührt 12 Stunden lang heftig und filtriert durch Cellite. Die Phasen werden getrennt und es wird mit Ethylacetat nachextrahiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 30%) erhält man 300 mg noch verunreinigtes 2-Hydroxy-4-phenyl-2-(trifluormethyl)-butanal.
Zum so erhaltenen Aldehyd und 200 mg (1.13 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin in 15 ml Toluen werden 0.5 ml (2,4 mmol) Titantetraethylat gegeben und die Mischung wird über 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und rührt heftig nach. Die Suspension wird durch Celite filtriert wobei gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen wird. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und es wird nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 30%) erhält man 100 mg 1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-4-phenyl-2-(trifluormethyl)butan-2-ol. Das Imin wird in 5 ml Dichlormethan aufgenommen und auf –70°C gekühlt. Man tropft über 10 Minuten 1 ml (1 mmol) einer 1 M Titantetrachlorid Lösung in Dichlormethan zu und rührt eine Stunde. Man gießt die Lösung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung und rührt 15 Minuten lang heftig. Es wird mit Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 50%) erhält man 44 mg des gewünschten Produktes.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2.25-2.32 (m, 2H), 2.91 (ddd, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.19 (ddd, 1H), 5.09 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.15-7.29 (m, 4H), 7.49 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H).

Beispiel 115

cis-1-[(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.59 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.11 (d, 1H), 2.21 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 5.05 (d, 1H), 5.28 (br, 1H), 5.40 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H).

Beispiel 116

cis-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

5-Amino-7,8-difluoro-2-methylchinazolin

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

2.0 g (7.2 mmol) 7,8-Difluoro-5-N-pivaloylamino-2-methylchinazolin werden in 140 ml Toluol gelöst und auf –70°C gekühlt. Über 30 min werden 24 ml (28.8 mmol) einer 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid Lösung in Toluol zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung über 2 Stunden auf –25°C erwärmen und rührt 2 Stunden bei –25°C. Es wird langsam Isopropanol und anschließend Wasser zugegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bis sich ein Niederschlag bildet, der mittels Filtration durch Celite entfernt wird. Man wäscht gut mit einem Methylenchlorid Methanol Gemisch nach und engt ein. Der Rückstand wird in 200 ml Ethylacetat und 50 ml Methanol zusammen mit 100 g Kieselgel und 20 g Mangandioxid heftig gerührt. Man filtriert durch Celite, wäscht mit gut mit einem Methylenchlorid Methanol Gemisch nach und engt ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester (0-100%) werden 370 mg des Produkts erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 2.81 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H).

cis-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl) - 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.46 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.20 (d, 1H), 2.24 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 5.00 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.43 (d,1H), 9.28 (s, 1H).

Beispiel 117

cis-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-6-fluor-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.59 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 2.22 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.90 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 9.24 (s, 1H).

Beispiel 118

5-[(2-Hydroxy-4,4-dimethyl-2,5-bis(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

Die Herstellung wird, wie in Beispiel 15 (13) beschrieben, durchgeführt. Allerdings erfolgt die Cyclisierung des Imins zum Produkt in Trifluoressigsäure unter Rückfluß statt mit $TiCl_4$ in Toluol.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.30 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.85 (br. s, 1H).

MS (ES): MH^+: 471.

Beispiel 119

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

Die Synthese erfolgt wie im Beispiel 15 beschrieben.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 5.05 (br., 1H), 5.70 (br., 1H), 6.50 (d, 1H), 6.60 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 10.40 (br., 1H).

MS (ES): MH^+: 437/ 439 (3:1).

Beispiel 120

5-[(2-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-1-methylchinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.15 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.00 (d, 1H).

MS (ES): MH^+: 417.

Beispiel 121

5-[(2-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-5,6-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.95 - 2.15 (m, 3H), 2.20 (d, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 6.55 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 10.10 (br., 1H).

MS (ES): MH^+: 443.

Enantiomerentrennung erfolgt über chirale HPLC (Chiralpak AD 20 µ-Säule mit Hexan-Ethanol 95:5 als Eluens); das (-)-Enantiomer eluiert bei 11,4 min, das (+)-Enantiomer bei 14,1 min.

Beispiel 122

5-[(6-Chlor-2-hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.55 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.05 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.55 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.95 (br., 1H).

MS (ES): MH^+: 467/ 469 (3/1).

Beispiel 123

5-[(6-Chlor-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 4.20 (br. 1H), 5.05 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.95 (br.s, 1H), 6.55 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.75 (br., 1H).

MS (ES): MH^+: 453/ 455 (3/1).

Enantiomerentrennung erfolgt über chirale HPLC (Chiracel OD 20 µ-Säule mit Hexan-Ethanol 85:15 als Eluens); das (+)-Enantiomer eluiert bei 10,4 min, das (-)-Enantiomer bei 14,8 min.

(+)-Enantiomer:

^{1}H-NMR ($[D]_6$-DMSO): δ = 1.50 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.55 (s, 1H).

(-)-Enantiomer:

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1.50 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.55 (s, 1H).

Beispiel 124

5-[(5-Brom-2-hydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-chinolin-2(1H)-on

Die Cyclisierung des Imin-Vorläufers zum Produkt erfolgt in Trifluoressigsäure unter Rückfluß statt mit $TiCl_4$ in Toluol.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.70 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.10 (d, 1H), 2.25 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 10.40 (br. s, 1H).

MS (ES): MH^+: 481/ 483 (1/1).

Beispiel 125

5-[(6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)- 4,4-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.05 - 2.40 (m, 5H), 2.60 (d, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.95 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 10.50 (br., 1H).

MS (ES): MH^+: 478/ 480 (3/1).

Beispiel 126

5-[(6-Chlor-2,5-dihydroxy-2-(trifluormethyl)- 4,4-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1.80 (m, 1H), 2.05 (m 2H), 2.20 (d, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.60 (d, 1H), 2.90 (q, 1H), 3.25 (q, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 11.55 (br. S, 1H).

MS (ES): MH^+: 465/ 467 (3/1).

Enantiomerentrennung erfolgt über chirale HPLC (Chiralpak AD 20 µ-Säule mit Hexan-Ethanol als Eluens); das (-)-Enantiomer wird zuerst eluiert.

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1.80 (m, 1H), 2.05 (m 2H), 2.20 (d, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.60 (d, 1H), 2.90 (q, 1H), 3.25 (q, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.35 (d, 1H),

6.55 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 11.55 (br. S, 1H).

(+)-Enantiomer:

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1.80 (m, 1H), 2.05 (m 2H), 2.20 (d, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.60 (d, 1H), 2.90 (q, 1H), 3.25 (q, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 11.55 (br. S, 1H).

Beispiel 127

5-[[5-Difluormethoxy-2-hydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-chinolin-2(1H)-on

Die Cyclisierung des Imins zum Produkt erfolgt in Trifluoressigsäure unter Rückfluß statt mit $TiCl_4$ in Toluol.

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1.45 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.55 (d, 1H),6.60 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.30 (t, C*H*F$_2$, J_{HF} = 75 Hz), 8.20 (d, 1H), 11.55 (s, 1H).

MS (ES): MH$^+$: 469.

Beispiel 128

4-[[6-Chlor-2-hydroxy-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-indazol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 5.15 (br., 2H), 6.40 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 8.55 (br., 1H).

MS (ES): MH$^+$ = 410/ 412 (3:1).

Beispiel 129

5-(6-Chlor-2-hydroxy-7-methoxy-4,4 dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on

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

75 ml Methylmagnesiumchlorid (22%ig in THF) werden in 200 ml THF vorgelegt und bei 0°C eine Lösung von 9.17 g (45.7 mmol) Methyl-3-chlor-4-methoxybenzoat in 200 ml THF innerhalb von 1 h zugetropft. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von 30 ml ges. Ammoniumchloridlösung beendet und die Mischung zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und

ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.
4.5 g (22.4 mmol) des Rohprodukts (Ausbeute 98%) werden in 100 ml Dichlormethan vorgelegt und bei –70°C zunächst 6.0 g (42.7 mmol) 2-Trimethylsilanyloxy-acrylsäureethylester, dann 1.85 ml Zinntetrachlorid zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktionsmischung auf ges. Kaliumcarbonatlösung gegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 1m Salzsäurelösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9:1) erhält man 2.0 g (29%) des gewünschten Zwischenprodukts.
1.5 g (5.0 mmol) dieses Ketoesters werden in THF bei –70°C mit 2.1 ml Trimethyl-trifluoromethylsilan und 620 µl Tetrabutylammoniumfluorid (1m Lösung in THF) versetzt. Man lässt auf RT auftauen und 18 h rühren, dann wird die Mischung bei 0°C mit 6 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1m Lösung in THF) versetzt. Nach weiteren 10 min wird die Mischung zwischen Ethylacetat und 1m Salzsäurelösung verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 1m Salzsäurelösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält 1.81 g des gewünschten Zwischenprodukts, das, gelöst in 15 ml Diethylether, bei 0°C zu einer Suspension von 0.40 g Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether getropft wird. Nach 1 h bei 0°C und 18 h bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von 25 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung beendet. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 6:2) erhält man 1.04 g (65%) des gewünschten Diol-Zwischenprodukts.
In Dichlormethan werden 109 µl (1.12 mmol) Oxalylchlorid vorgelegt und bei –75°C erst 190 µl (2.68 mmol) DMSO und nach 15 min Rühren eine Lösung von 366 mg (1.12 mmol) der Diol-Zwischenstufe in Dichlormethan zugetropft. Nach weiteren 15 min werden 830 µl (5.62 mmol) Triethylamin zugetropft (bei –60°). Man lässt langsam auftauen und weitere 18 h rühren. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Ammoniumchloridlösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1m Salzsäurelösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit $NaSO_4$ getrocknet. Man engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat

(4:1). Man erhält 302 mg (84%) des gewünschten 4-(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.62 (d, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.90 (s, 3H) 6.84 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 8.90 (s, 1H).

5-(6-Chlor-2-hydroxy-7-methoxy-4,4 dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on

100 mg (0.31 mmol) 4-(3-Chlor-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-pentanal und 50 mg (0.31 mmol) 5-Amino-1H-chinolin-2-on werden in 30 ml Toluol vorgelegt und 0.16 ml Titantetraethylat zugetropft. Die Mischung wird 1 h bei 100°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf Eis gegeben, einige ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, über Kieselgur abfiltriert und mit Ethylacetat und Wasser nachgewaschen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 95:5 bis 25:75) erhaltene Imin (30 %) wird in Dichlormethan wieder aufgenommen und bei –50°C mit 3.6 ml Titantetrachlorid (1 m in Toluol) versetzt. Man lässt auftauen und gibt die Mischung nach 18 h Rühren auf Eis, trennt die Phasen, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mit ges. Natriumchloridlösung und trocknet mit Natriumsulfat. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Eluent: 2% Methanol in Dichlormethan). Das erhaltene Produkt wird aus Hexan/Diethylether umkristallisiert (Ausbeute: 28%).

Schmelzpunkt: 182°C;

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.28 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.07 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.88 (s, 1H), 6.42-6.48 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.97 (d, 1H).

Beispiel 130

5-(6-Chlor-2-hydroxy-7-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-isochinolin-1-on

Diese Verbindung wurde unter Verwendung des im vorigen Beispiel 129 beschriebenen Aldehyds und des entsprechenden Amins hergestellt.

Schmelzpunkt: 85°C, MS (ESI): 467 (M+1).

Beispiel 131

5-(6-Chlor-2-hydroxy-7-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 131 wurde wie in Beispiel 129 beschrieben unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.39 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.16 (dd, 2H), 3.12 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 8.59 (s, 1H).

Beispiel 132

6-Chlor-7-methoxy-4,4-dimethyl-1-(2-methylchinolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Beispiel 132 wurde unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien wie in Beispiel 129 beschrieben synthetisiert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.39 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.15 (dd, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.97 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H).

Beispiel 133

6-Chlor-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-7-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Die Verbindung wurde analog Beispiel 129 hergestellt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.42 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.19 (dd, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.31 (s, br, 1H), 5.01 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 9.39 (s, 1H).

Beispiel 134

5-(6-Chlor-2,7-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on;

20 mg 5-[4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2,2-dihydroxy-4-methylpentylamino]-1H-chinolin-2-on (43 µmol) werden in Dichlormethan vorgelegt, mit 0.86 mmol Bortribromid (1 m Lösung in Dichlormethan) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung beendet. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Hexan/Diethylether umkristallisiert. Man erhält 9 mg (40%) des gewünschten Produkts.

Schmelzpunkt: 158°C; MS (ESI): 453 (M+1).

Beispiel 135

1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-7-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal

Der Aldehyd wurde wie in Beispiel 5 beschrieben aus 4-Methoxybenzylcyanid hergestellt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.34 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.85 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 8.76 (s, 1H).

1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-7-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol.

Obige Verbindung wurde unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien, wie in Beispiel 129 beschrieben, hergestellt.

Schmelzpunkt 97°C; MS (ESI): 450 (M+1).

Beispiel 136

5-(2-Hydroxy-7-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on.

Die Herstellung erfolgte wie in Beispiel 129 beschrieben unter Verwendung des 2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanals und des entsprechenden Amins.

Schmelzpunkt 128°C; MS (ESI): 433 (M+1).

Beispiel 137

5-(2-Hydroxy-7-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-isochinolin-1-on

Die Herstellung erfolgte wie in Beispiel 129 beschrieben unter Verwendung des 2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanals und des entsprechenden Amins.

Schmelzpunkt 112°C; MS (ESI): 433 (M+1).

Beispiel 138

5-(2-Hydroxy-7-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-phthalazin-1-on

Die Herstellung erfolgte wie in Beispiel 129 beschrieben unter Verwendung des 2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanals und des entsprechenden Amins.
Schmelzpunkt 197°C; MS (ESI): 434 (M+1).

Beispiel 139

7-Methoxy-4,4-dimethyl-1-(2-methylchinolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-ol

Die Herstellung erfolgte wie in Beispiel 129 beschrieben unter Verwendung des 2-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanals und des entsprechenden Amins.
Schmelzpunkt 84°C; MS (ESI): 431 (M+1).
Das Racemat wurde mit Hilfer chiraler HPLC in die Enantiomeren getrennt.
Analytische HPLC: Chiralpak AD 10µ, 250 x 4.6 mm, 1ml min^{-1}, Hexan/Ethanol 90/10
(+)-Enantiomer: R_t = 7.0 min; Schmelzpunkt 84°C; MS (ESI): 431 (M+1);
(-)-Enantiomer: R_t = 17.8 min; Schmelzpunkt 85°C; MS (ESI): 431 (M+1); spez. opt. Drehung: -5.9 (c = 0.14, $CHCl_3$).

Beispiel 140

4,4-Dimethyl-1-(2-methylchinolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,7-diol.
Der Ether beschrieben in Beispiel 139 wurde in Analogie zu Beispiel 134 einer Etherspaltung mit BBr_3 unterworfen.
Schmelzpunkt 127°C; MS (ESI): 417 (M+1).

Beispiel 141

5-(2,7-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-phthalazin-1-on
Der Ether beschrieben in Beispiel 138 wurde in Analogie zu Beispiel 134 einer Etherspaltung mit BBr_3 unterworfen.
Schmelzpunkt 116°C; MS (ESI): 420 (M+1).

Beispiel 142

1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2,7-diol.
Der Ether beschrieben in Beispiel 135 wurde in Analogie zu Beispiel 134 einer Etherspaltung mit BBr_3 unterworfen.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.41 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.02 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 2.82 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.52-7.66 (m, 3H);
MS (ESI): 436 (M+1).

Beispiel 143

5-(2,7-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on.

Der Ether beschrieben in Beispiel 136 wurde in Analogie zu Beispiel 134 einer Etherspaltung mit BBr_3 unterworfen.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.38 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.13 (dd, 2H), 5.17 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.68-6.78 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H);
MS (ESI): 419 (M+1).

Beispiel 144

5-(2-Hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on

Unter Verwendung von 2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal und dem entsprechenden Amin wurde wie in Beispiel 129 beschrieben die obige Verbindung hergestellt.

Schmelzpunkt 228°C; MS (ESI): 405 (M+1)

Beispiel 145

1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-ol.

Unter Verwendung von 2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal und dem entsprechenden Amin wurde wie in Beispiel 129 beschrieben die obige Verbindung hergestellt.

Schmelzpunkt 132°C; MS (ESI): 422 (M+1)

Beispiel 146

7-Chlor-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

2-Chlor-5-methylanisol

50 g (350,65 mmol) 2-Chlor-5-methylphenol werden in 450 ml Aceton gelöst und unter Stickstoff mit 96,5 g (701,3 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach Zugabe von 43,6 ml Methyliodid (2 Equivalente) wird drei Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem

Abkühlen wird das Reaktionsgemisch filtriert, der Filterrückstand mit Aceton gewaschen und das Filtrat bis zur Trockene einrotiert (Badtemperatur 30°C). Da der Rückstand noch Kaliumcarbonat enthält, wird er in wenig Diethylether aufgenommen und nochmals filtriert. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels werden 57g (103,8%) der gewünschten Verbindung erhalten, die als Rohprodukt in die nächste Stufe eingesetzt werden.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,35 (3H), 3,90 (3H), 6,68-6,79 (2H), 7,22 (1H).

4-Chlor-3-methoxybenzylbromid

57 g (363,96 mmol) 2-Chlor-5-methylanisol werden in 800 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und bei Raumtemperatur mit 69,9 g (393,08 mmol) N-Bromsuccinimid versetzt. Nach Zugabe von 174,6 mg Benzoylperoxid wird fünf Stunden am Rückfluß gekocht (Badtemperatur 105°C). Das Reaktionsgemisch wird über einen Glasfalterfilter abgesaugt, nachgewaschen und die Lösung am Rotationsverdampfer einrotiert. Es werden 83,6 g (97,5%) des gewünschten Produkts (enthält Spuren an Ausgangsmaterial und des Dibromids) erhalten, die roh in die nächste Stufe eingesetzt werden.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,91 (3H), 4,48 (2H), 6,90-6,98 (2H), 7,32 (1H).

4-Chlor-3-methoxybenzylcyanid

83,6 g (354,97 mmol) des rohen Bromids werden in 255 ml DMF gelöst und mit 266 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 34,7 g (532,45 mmol) Kaliumcyanid (Erwärmung) wird die Mischung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf ein Liter Eiswasser gegossen und dreimal mit je 500 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Erhalten werden 44,7 g (69,4%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,75 (2H), 3,94 (3H), 6,80-6,91 (2H), 7,38 (1H).

2-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropannitril

44,7 g (246,1 mmol) des oben beschriebenen Nitrils werden in 380 ml DMF gelöst und mit 69,8 g (492,2 mmol) Methyliodid versetzt. Nach Kühlen auf 0°C werden zu der Reaktionsmischung innerhalb von dreieinhalb Stunden 21,5 g (492,2 mmol) NaH (55%ige Suspension) portionsweise zugegeben. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf 600 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 500 ml Diethylether

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abrotiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 42,37 g (81,1%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,75 (6H), 3,96 (3H), 6,97 (1H), 7,07 (1H), 7,49 (1H).

2-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanal

25 g (119,23 mmol) des oben beschriebenen Nitrils werden in 475 ml Toluol gelöst. Bei –65 bis –60°C werden innerhalb von 60 Minuten 149 ml einer 1,2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird begonnen, 681 ml einer 20%igen L-(+)-Weinsäurelösung zuzutropfen. Nach 200 Milliliter ist die Temperatur auf –10°C gestiegen. Der Rest der Weinsäurelösung wird schnell zugegeben und der Ansatz 16 Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit je 600 ml Diethylether geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der erhaltene Rückstand (25 g = 98,8%) wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (6H), 3,90 (3H), 6,70-6,88 (2H), 7,37 (1H), 9,49 (1H).

Ethyl-E-4-(4-chlor-3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-enoat

25,6 g (114,3 mmol) Triethylphosphonoacetat werden in 148 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei 0°C werden 60,8 ml einer 2M Lösung von LDA in THF/Heptan/Ethylbenzol zugetropft (eineinviertel Stunde). Nach einstündigem Rühren werden bei 0°C 22,1 g (103,91 mmol) 2-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanal, gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach fünftägigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf 200 ml verdünnte Ammoniumchloridlösung gegossen und zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden wie üblich behandelt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 24,1 g (82%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,47 (6H), 3,90 (3H), 4,20 (2H), 5,80 (1H), 6,80-6,88 (2H), 7,09 (1H), 7,29 (1H).

Ethyl-4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-4-methylpentanoat

24,1 g (85,23 mmol) Ethyl-E-4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-enoat werden in 228 ml Ethylacetat mit 2,41 g Palladium auf Kohle versetzt (10%ig) und unter einer Wasserstoffatmosphäre über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration über einen Glasfaserfilter entfernt und der nach dem Einengen verbleibende Rückstand (24,1 g = 99,1%) roh in die nächste Stufe eingesetzt.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,21 (3H), 1,34 (6H), 1,90-2,10 (4H), 3,92 (3H), 4,10 (2H), 6,82-6,90 (2H), 7,29 (1H).

Ethyl-4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylpentanoat

24,1 g (84,63 mmol) Ethyl-4-(4-chlor-3-methoxyphenyl)-4-methylpentanoat werden in 296 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Reaktionsmischung auf –70°C bis –65°C gekühlt. Innerhalb von eindreiviertel Stunden werden 236,9 ml einer 0,5 molaren Lösung von Kalium-bis-(trimethylsilylamid) in Toluol zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend 75 Minuten bei –70°C nachgerührt. 30,9 g (118,48 mmol) Davis Reagenz, gelöst in 296 ml Tetrahydrofuran, werden nun innerhalb von 60 Minuten zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei –70°C werden langsam 152 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugetropft, das Kältebad entfernt und dreißig Minuten kräftig gerührt. Nach dem Extrahieren mit Diethylether werden die vereinigten organischen Extrakte wie üblich mit Wasser und Sole behandelt. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 21,4 g (84,2%) der gewünschten Verbindung (leicht verunreinigt).

Ethyl-4-(4-chlor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat

6,15 g (20,45 mmol) Ethyl 4-(4-chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-pentanoat werden in 213 ml Dichlormethan gelöst und mit 71 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Nach Zugabe von 10,3 g (102,23 mmol) Triethylamin wird der Ansatz portionsweise mit 8,1 g (51,12 mmol) SO_3/Pyridinkomplex versetzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird bei leichter Kühlung mit 81 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und kräftig gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Diethylether werden die vereinigten organischen Phasen wie üblich behandelt. Der nach dem Abrotieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird gemeinsam mit dem Rückstand, der aus einem weiteren Ansatz (15,27 g) resultiert, an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 15,46 g (72,9%, aus beiden Ansätzen) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,25 (3H), 1,48 (6H), 3,16 (2H), 3,90 (3H), 4,12 (2H), 6,83-6,94 (2H), 7,28 (1H).

(rac.) Ethyl-4-(4-chlor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-(trimethylsilyloxy)-pentanoat

15,46 g (51,75 mmol) Ethyl-4-(4-chlor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat werden in 85 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 8,83 g (62,09 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan versetzt. Nach Zugabe von 126,8 mg Tetrabutylammoniumfluorid wird zwei Stunden bei 0 bis 5°C gerührt. Der Ansatz wird auf 150 ml Eiswasser gegeben, zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wie üblich behandelt. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Es werden 14,11 g (61,8%) des gewünschten Produkts (verunreinigt) isoliert, die so in die nächste Stufe eingesetzt werden.

MS (CI): 458 (100%).

Ethyl-4-(4-chlor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-hydroxy-pentanoat

8,9 g (20,18 mmol) verunreinigtes Ethyl-4-(4-chlor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-(trimethylsilyloxy)-pentanoat werden in 116 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 6,37 g (20,18 mmol) Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und zweimal mit je 250 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Trockenmittel abfiltriert, das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 4,03 g (54,2%) der gewünschten Verbindung. In analoger Weise werden weitere Ansätze durchgeführt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,19 (3H), 1,39 (3H), 1,49 (3H), 2,28 (1H), 2,49 (1H), 3,60-3,71 (2H), 3,93 (3H), 3,98-4,10 (1H), 6,82-6,93 (2H), 7,28 (1H).

4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal

5,25 g (14,24 mmol) (rac.) Ethyl-4-(4-chlor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-hydroxy-pentanoat werden in 53 ml Diethylether gelöst und bei 0°C mit 405,2 mg (10,68 mmol) Lithiumaluminiumhydrid innerhalb von 30 Minuten versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eineinviertel Stunden bei 0°C nachgerührt. Zur Hydrolyse wird die Mischung bei Eisbadkühlung tropfenweise mit mit 12,5 ml gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wird 30 Minuten bei Eisbadkühlung und 60 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 3,29 g (71,2%) des gewünschten Aldehyds, der noch etwas Ausgangsesters enthält und 54,7 mg des entsprechenden Diols.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,48 (3H), 2,34 (1H), 2,69 (1H), 3,69 (1H), 3,92 (3H), 6,80-6,93 (2H), 7,30 (1H), 8,90 (1H).

4-(4-Chlor-3-methoxy-phenyl)-1,1,1-trifluor-2-[[(E)-8-fluor-2-methyl-chinazolin-5-ylimino]-methyl]-4-methyl-pentan-2-ol

350 mg (1,08 mmol) (rac.)-4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal werden in 5,8 ml o-Xylol mit 190,9 mg (1,08 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin versetzt. Nach Zugabe von 0,64 ml (2,16) Titan-IV-isopropylat wird drei Stunden am Rückfluß gekocht (Badtemperatur 120°C). Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf gesättigte Natriumchloridlösung gegeben und 20 Minuten kräftig gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat, Absaugen des Trocknungsmittels und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 327,5 mg (62,8%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,58 (3H), 2,45 (1H), 2,71 (1H), 2,99 (3H), 3,69 (3H), 4,75 (1H), 6,28 (1H), 6,79-6,90 (2H), 7,08 (1H), 7,37-7,49 (2H), 9,63 (1H).

7-Chlor-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

80 mg (0,165 mmol) Imin werden in 1,2 ml Dichlormethan gelöst, bei 0°C tropfenweise mit 0,5 ml Titantetrachlorid versetzt und eindreiviertel Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Ethylacetat versetzt. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz 20 Minuten kräftig gerührt. Nach Extraktion mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) werden 60,7 mg (75,8%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,40 (3H), 1,56 (3H), 1,99-2,15 (2H), 2,78 (3H), 3,90 (3H), 5,40 (1H), 6,18 (1H), 6,72-6,90 (2H), 7,10-7,20 (2H), 7,60 (1H), 9,79 (1H).

7-Chlor-1-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

35 mg (0,072 mmol) der im vorigen Abschnitt beschriebenen Verbindung werden unter Eisbadkühlung mit 0,7 ml einer einmolaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und zwei Stunden bei Eisbadkühlung gerührt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise bei –30°C mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, und zwar bis pH 8. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz 15 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die organischen Extrakte wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) werden letztlich 17,7 mg (52,2 mg) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,40 (3H), 1,56 (3H), 2,07-2,20 (2H), 2,89 (3H), 5,23 (1H), 6,83 (1H), 6,99 (1H), 7,20 (1H), 7,59 (1H), 9,69 (1H).

Beispiel 147

5-(7-Chlor-2,6-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino-2H-isochinolin-1-on

5-[4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylidenamino)-2H-isochinolin-1-on

400 mg (1,232 mmol) des im vorigen Beispiel beschriebenen 4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanals werden mit 197,3 mg (1,232 mmol) 5-Amino-2H-isochinolin-1-on zum Imin umgesetzt. Nach Reaktion, üblicher Aufarbeitung und Chromatographie werden 332,9 mg (57,9%) des gewünschten Imins erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,56 (3H), 2,43 (1H), 2,72 (1H), 3,70 (3H), 4,95 (1H), 6,41 (1H), 6,75-6,98 (3H), 7,08-7,31 (2H), 7,31-7,48 (2H), 11,2 (1H).

5-(7-Chlor-2-hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino-2H-isochinolin-1-on

100 mg (0,214 mmol) Imin werden wie im Beispiel 146 beschrieben mit Titantetrachlorid umgesetzt. Isoliert werden 36,9 mg (36,9%) der gewünschten cyclischen Verbindung, und zwar als Diastereomerengemisch im Verhältnis 65:35.

MS (ES+): 467 (100%)

5-(7-Chlor-2,6-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino-2H-isochinolin-1-on

27 mg (0,058 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Ethers werden wie im Beispiel 146 beschrieben mit Bortribromid umgesetzt. Nach dem Durchführen der Reaktion und dem üblichen Aufarbeiten werden 19,9 mg (75,9%) der gewünschten Verbindung erhalten, und zwar als einheitliches Diastereomer.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,29 (3H), 1,43 (3H), 1,98-2,09 (2H), 5,00 (1H), 6,75 (1H), 6,86 (1H), 6,93 (1H), 7,00-7,10 (2H), 7,29 (1H), 7,59 (1H).

Beispiel 148

5-(7-Chlor-2,6-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino-2-methyl-2H-phthalazin-1-on

5-[4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylidenamino)-2-methyl-2H-phthalazin-1-on

350 mg (1,078 mmol) des oben beschriebenen 4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanals werden mit 251,8 mg (1,078 mmol) 5-Amino-2-methyl-2H-phthalazin-1-on zum Imin umgesetzt. Nach Reaktion, üblicher Aufarbeitung und Chromatographie werden 328,4 mg (63,2%) des gewünschten Imins erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,58 (3H), 2,43 (1H), 2,72 (1H), 3,70 (3H), 3,89 (3H), 4,70 (1H), 6,51 (1H), 6,80-6,89 (2H), 7,10 (1H), 7,40 (1H), 7,63 (1H), 8,33 (1H), 8,42 (1H).

5-(7-Chlor-2-hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino-2-methyl-2H-phthalazin-1-on

100 mg (0,207 mmol) Imin werden wie im Beispiel 146 beschrieben mit Titantetrachlorid in Dichlormethan zyklisiert. Isoliert werden 30,5 mg (30,5%) der gewünschten Verbindung, und zwar als Diastereomerengemisch.

MS (ES+): 482 (100%)

5-(7-Chlor-2,6-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino-2-methyl-2H-phthalazin-1-on

24 mg (0,049 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Ethers werden wie im Beispiel 146 beschrieben mit Bortribromid umgesetzt. Nach Durchführen der Reaktion und dem üblichen Aufarbeiten werden 18,7 mg (75,9%) der gewünschten Verbindung erhalten, und zwar als Diastereomerengemisch.

MS (ES+): 468 (100%)

Beispiel 149

5-(7-Chlor-2,6-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino-1H-chinolin-2-on

5-[4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylidenamino)-1H-chinolin-2-on

350 mg (1,078 mmol) des im vorigen Beispiel beschriebenen 4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanals werden mit 172,6 mg (1,078 mmol) 5-Amino-1H-chinolin-2-on zum Imin umgesetzt. Nach Reaktion, üblicher Aufarbeitung und Chromatographie werden 319,4 mg (6349%) des gewünschten Imins erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,34 (3H), 1,55 (3H), 2,43 (1H), 2,70 (1H), 3,70 (3H), 4,85 (1H), 6,00 (1H), 6,70-6,90 (3H), 7,13 (1H), 7,29-7,45 (3H), 8,17 (1H), 12,30 (1H).

5-(7-Chlor-2,6-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino-1H-chinolin-2-on

106 mg (0,227 mmol) Imin werden bei -20°C mit 2,3 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und zwei Stunden bei -20 bis 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 8 gebracht und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) werden 55,1 mg (53,5%) der gewünschten cyclischen Verbindung als freies Phenol isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,41 (3H), 1,55 (3H), 2,05-2,20 (2H), 5,12 (1H), 6,49-6,64 (2H), 6,73 (1H), 6,98 (1H), 7,16 (1H), 7,40 (1H), 8,25 (1H).

Beispiel 150

7-Chlor-1-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-1,1,1-trifluor-2-[(2-methylchinazolin-5-ylimino)-methyl]-4-methyl-pentan-2-ol

200 mg (0,616 mmol) (rac.)-4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal werden wie im Beispiel 146 beschrieben mit 98,1 mg (0,616 mmol) 5-Amino-2-methylchinazolin zum Imin umgesetzt. Isoliert werden nach der üblichen Aufarbeitung und Reinigung 184,3 mg (64,2%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,36 (3H), 1,59 (3H), 2,45 (1H), 2,73 (1H), 2,93 (3H), 3,68 (3H), 4,82 (1H), 6,30 (1H), 6,78-6,90 (2H), 7,08 (1H), 7,48 (1H), 7,71 (1H), 7,84 (1H), 9,60 (1H).

7-Chlor-1-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

180 mmg (0,386 mmol) Imin werden wie beschrieben mit Hilfe von Titantetrachlorid zyklisiert. Isoliert werden 165,6 mg (92%) des gewünschten Zyklus.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,49 (3H), 1,61 (3H), 2,10-2,25 (2H), 2,84 (3H), 3,93 (3H), 5,31 (1H), 6,95 (1H), 7,10 (1H), 7,19-7,27 (2H), 7,81 (1H), 9,65 (1H).

7-Chlor-1-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

50 mg (0,107 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Derivats werden mit Hilfe von Bortribromid zum entsprechenden Phenol umgesetzt. Isoliert werden 30,2 mg (66,1%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,33 (3H), 1,48 (3H), 1,95-2,13 (2H), 2,72 (3H), 5,39 (1H), 6,15 (1H), 6,80-6,95 (2H), 6,95-7,13 (3H), 7,69 (1H), 9,72 (1H), 10,03 (1H).

Beispiel 151

7-Chlor-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-1,1,1-trifluor-2-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-methyl]-4-methyl-pentan-2-ol

200 mg (0,616 mmol) Aldehyd werden wie schon mehrfach beschrieben mit 109,1 mg (0,616) 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin umgesetzt. Isoliert werden 173 mg (58,1%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,58 (3H), 2,47 (1H), 2,73 (1H), 2,90 (3H), 3,72 (3H), 4,64 (1H), 6,17 (1H), 6,80-6,90 (2H), 7,09 (1H), 7,40- 7,50 (2H), 9,49 (1H).

7-Chlor-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

170 mg (0,351 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden mit 1,05 ml (1,053 mmol) Titantetrachlorid in Dichlormethan zyklisiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und anschließender Chromatographie werden 168,4 mg (99%) der gewünschten cyclischen Verbindung als Ether isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,49 (3H), 1,61 (3H), 2,20 (2H), 2,80 (3H), 3,93 (3H), 5,33 (1H), 6,70-6,85 (2H), 7,10 (1H), 7,20 (1H), 9,57 (1H).

7-Chlor-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

50 mg (0,103 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Ethers werden wie üblich einer Etherspaltung mit Bortribromid unterworfen. Nach dem Aufarbeiten und der üblichen Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) werden 32,2 mg (66,4%) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,32 (3H), 1,49 (3H), 1,95-2,13 (2H), 2,70 (3H), 5,48 (1H), 6,15 (1H), 6,79 (1H), 6,88 (1H), 6,95-7,16 (2H), 9,68 (1H), 10,03 (1H).

Beispiel 152

7-Chlor-1-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-1,1,1-trifluor-2-[(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-methyl]-4-methyl-pentan-2-ol

200 mg (0,616 mmol) Aldehyd werden wie schon mehrfach beschrieben mit 120 mg (0,616) 5-Amino-7,8-difluor-2-methylchinazolin umgesetzt. Isoliert werden 201,3 mg (65,1%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,58 (3H), 2,46 (1H), 2,72 (1H), 2,96 (3H), 3,72 (3H), 4,59 (1H), 6,28 (1H), 6,80-6,90 (2H), 7,10 (1H), 7,46 (1H), 9,53 (1H).

7-Chlor-1-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

200 mg (0,398 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden mit 1,19 ml (1,194 mmol) Titantetrachlorid in Dichlormethan zyklisiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und anschließender Chromatographie werden 163,6 mg (81,8%) der gewünschten cyclischen Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,48 (3H), 1,61 (3H), 2,19 (2H), 2,86 (3H), 3,93 (3H), 5,30 (1H), 6,88 (1H), 7,09 (1H), 7,21 (1H), 9,62 (1H).

7-Chlor-1-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

50 mg (0,099 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Ethers werden wie üblich einer Etherspaltung mit Bortribromid unterworfen. Nach dem Aufarbeiten und Reinigen

über Flashchromatographie (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) werden 29,5 mg (60,7%) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,32 (3H), 1,47 (3H), 1,95-2,12 (2H), 2,78 (3H), 5,45 (1H), 6,13 (1H), 6,92-7,18 (4H), 9,73 (1H), 10,02 (1H).

Beispiel 153

4-(7-Chlor-2,6-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1,3-dihydroindol-2-on

4-[4-(4-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylidenamino]-1,3-dihydroindol-2-on

150 mg (0,462 mmol) Aldehyd werden wie schon in den vorhergehenden Beispielen beschrieben mit 102,7 mg (0,693 mmol) 4-Amino-1,3-dihydroindol-2-on in Xylol nach Zusatz von Titantetraisopropylat am Wasserabscheider gekocht. Isoliert werden nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographie 119,3 mg (56,7%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (3H), 1,50 (3H), 2,49 (1H), 2,66 (1H), 3,35-3,59 (2H), 3,75 (3H), 4,89 (1H), 5,98 (1H), 6,70-6,90 (3H), 7,09-7,22 (2H), 7,33 (1H), 8,22 (1H).

4-(7-Chlor-2-hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1,3-dihydroindol-2-on

119 mg (0,261 mmol) des oben beschriebenen Imins werden wie üblich in Dichlormethan mit 0,78 ml Titantetrachlorid zyklisiert. Nach dem Aufarbeiten und Chromatographie werden

78,1 mg (65,6%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,42 (3H), 1,59 (3H), 2,00-2,20 (2H), 3,23-3,49 (2H), 3,91 (3H), 5,03 (1H), 6,37 (1H), 6,48 (1H), 7,03 (1H), 7,10 (1H), 7,29 (1H).

4-(7-Chlor-2,6-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1,3-dihydroindol-2-on

65 mg (0,143 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Ethers werden mit 1,4 Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Nach Aufarbeiten und Chromatographieren werden 45,4 mg (72,1%) des gewünschten Phenols erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,39 (3H), 1,51 (3H), 1,98-2,20 (2H), 3,25-3,50 (2H), 5,00 (1H), 6,37 (1H), 6,48 (1H), 6,93 (1H), 7,10 (1H), 7,21 (1H).

Beispiel 154

8,8-Dimethyl-5-(naphthalin-1-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

1,1,1-Trifluor-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(naphthalin-1-yliminomethyl)-pentan-2-ol

150 mg (0,517 mmol) 2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal

werden mit 74 mg (0,517 mmol) 1-Naphthylamin in Toluol mit Hilfe von Titantetraisopropylat ins Imin überführt. Isoliert werden nach Aufarbeitung und Chromatographie 166,7 mg (77,7%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,42 (3H), 1,59 (3H), 2,29 (1H), 3,57 (1H), 3,88 (3H), 5,09 (1H), 6,10 (1H), 6,48 (1H), 6,79 (1H), 7,00 (1H), 7,10 (1H), 7,22 (1H), 7,40 (1H), 7,47-7,58 (2H), 7,69 (1H), 7,80 (1H), 8,05 (1H).

8,8-Dimethyl-5-(naphthalin-1-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

160,9 mg (0,387 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden wie üblich mit Bortribromid bei 0°C behandelt und ergeben nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie am Flashmaster 100,9 mg (62,7%) des gewünschten zyklischen Phenols.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (3H), 1,73 (3H), 2,00-2,28 (2H), 3,09 (1H), 4,79 (1H), 5,02 (1H), 5,20 (1H), 6,62 (1H), 6,85-7,02 (3H), 7,30-7,58 (4H), 7,73-7,90 (3H).

Beispiel 155

8,8-Dimethyl-5-(naphthalin-2-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol *1,1,1-Trifluor-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(naphthalin-2-yliminomethyl)-pentan-2-ol*

150 mg (0,517 mmol) 2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal

werden mit 74 mg (0,517 mmol) 2-Naphthylamin in Toluol mit Hilfe von Titantetraisopropylat ins Imin überführt. Isoliert werden nach Aufarbeitung und Chromatographie 192,8 mg (89,8%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,58 (3H), 2,20 (1H), 3,58 (1H), 3,89 (3H), 5,09 (1H), 6,69 (1H), 6,80-6,90 (2H), 6,95 (1H), 7,05-7,18 (2H), 7,38-7,53 (3H), 7,63-7,85 (3H).

8,8-Dimethyl-5-(naphthalin-2-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

173,0 mg (0,416 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden wie üblich mit Bortribromid bei 0°C behandelt und ergeben nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie am Flashmaster 132,6 mg (76,6%) des gewünschten zyklischen Phenols.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (3H), 1,66 (3H), 2,00-2,24 (2H), 3,04 (1H), 5,00 (1H), 5,09 (1H), 6,62 (1H), 6,92-7,10 (4H), 7,28 (1H), 7,40 (1H), 7,60-7,78 (3H).

Beispiel 156

2-Chlor-5-(6-hydroxynaphthalin-1-ylamino)- 8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol

5-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylideneamino]-naphthalin-2-ol

200 mg (0,616 mmol) 2-Hydroxy-4-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden wie üblich mit 98,1 mg (0,616 mmol) 5-Amino-2-naphthol zum Imin umgesetzt. Isoliert werden 185,1 mg (64,5%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,47 (3H), 1,62 (3H), 2,40 (1H), 3,23 (1H), 4,00 (3H), 4,99 (1H), 5,15 (1H), 6,39 (1H), 6,49 (1H), 6,83 (1H), 7,00 (1H), 7,05-7,20 (2H), 7,23-7,32 (2H), 7,52-7,63 (2H), 7,95 (1H).

2-Chlor-5-(6-hydroxynaphthalin-1-ylamino)- 8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol

185,1 mg (0,397 mmol) Imin werden, wie schon mehrfach beschrieben, mit Bortribromid zyklisiert. Isoliert werden 146,9 mg (81,8%) des gewünschten Phenols.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,59 (3H), 1,70 (3H), 2,02-2,28 (2H), 3,00 (1H), 4,75 (1H), 5,10-5,19 (2H), 5,95 (1H), 6,73 (1H), 6,88 (1H), 7,00-7,12 (2H), 7,12-7,22 (2H), 7,34 (1H), 7,70 (1H).

Beispiel 157

2-Chlor-5-(5-hydroxynaphthalin-1-ylamino)- 8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol

5-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylideneamino]-naphthalin-1-ol

200 mg (0,616 mmol) 2-Hydroxy-4-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden wie üblich mit 98,1 mg (0,616 mmol) 5-Amino-1-

naphthol zum Imin umgesetzt. Isoliert werden 145,0 mg (50,5%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,62 (3H), 2,40 (1H), 3,25 (1H), 4,01 (3H), 5,01 (1H), 5,39 (1H), 6,46 (1H), 6,53 (1H), 6,80-6,91 (2H), 7,02 (1H), 7,30-7,40 (2H), 7,59 (1H),7,64 (1H), 8,10 (1H).

2-Chlor-5-(5-hydroxynaphthalin-1-ylamino)- 8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol

145,0 mg (0,311 mmol) Imin werden, wie schon mehrfach beschrieben, mit Bortribromid zyklisiert. Isoliert werden 87,6 mg (62,3%) des gewünschten Phenols.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,58 (3H), 1,70 (3H), 2,05-2,28 (2H), 3,00 (1H), 4,78 (1H), 5,15 (1H), 5,49 (1H), 5,95 (1H), 6,80-6,93 (3H), 7,10 (1H), 7,29 (1H), 7,32-7,45 (2H), 7,68 (1H).

Beispiel 158

3-Chlor-5-(6-hydroxynaphthalin-1-ylamino)- 8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol

5-(4-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylideneamino]-naphthalin-2-ol

200 mg (0,616 mmol) 2-Hydroxy-4-(4-chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden wie üblich mit 98,1 mg (0,616 mmol) 5-Amino-2-naphthol zum Imin umgesetzt. Isoliert werden 113,0 mg (39,4%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,58 (3H), 2,30 (1H), 3,40 (1H), 3,85 (3H), 5,00 (1H), 5,15 (1H), 6,06 (1H), 6,50 (1H), 6,75 (1H), 6,99 (1H), 7,05-7,20 (2H), 7,28 (1H), 7,45 (1H), 7,58 (1H), 7,93 (1H).

3-Chlor-5-(6-hydroxynaphthalin-1-ylamino)- 8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol

113,0 mg (0,243 mmol) Imin werden, wie schon mehrfach beschrieben, mit Bortribromid zyklisiert. Isoliert werden 85,7 mg (78,2%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,55 (3H), 1,65 (3H), 2,01-2,23 (2H), 2,95 (1H), 4,80 (1H), 5,10 (1H), 5,20 (1H), 5,48 (1H), 6,60-6,75 (2H), 6,93 (1H), 7,09 (1H), 7,10-7,23 (2H), 7,35 (1H), 7,74 (1H).

Beispiel 159

2-Chlor-8,8-dimethyl-5-(pyridin-3-ylamino)- 6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-1,1,1-(trifluormethyl)-4-methyl-(pyridin-3-yliminomethyl)-pentan-2-ol

200 mg (0,616 mmol) 2-Hydroxy-4-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden wie üblich mit 57,9 mg (0,616 mmol) 3-Aminopyridin zum Imin umgesetzt. Isoliert werden 197,2 mg (79,9%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,43 (3H), 1,60 (3H), 2,28 (1H), 3,25 (1H), 3,98 (3H), 4,70 (1H), 6,75 (1H), 6,95 (1H), 7,00-7,15 (2H), 7,23 (1H), 7,58 (1H), 8,12 (1H), 8,49 (1H).

6-Chlor-5-methoxy- 4,4-dimethyl-1-(pyridin-3-ylamino)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-ol

190,0 mg (0,474 mmol) Imin werden, wie schon mehrfach beschrieben, mit Titantetrachlorid zyklisiert. Isoliert werden 184,0 mg (96,8%) des gewünschten Zyklus als Ether.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,54 (3H), 1,62 (3H), 2,11 (2H), 3,95 (3H), 5,05 (1H), 7,11 (1H), 7,15-7,28 (3H), 7,83 (1H), 8,09 (1H).

2-Chlor-8,8-dimethyl-5-(pyridin-3-ylamino)- 6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

100 mg (0,249 mmol) des zuvor beschriebenen Ethers werden wie üblich mit Bortribromid behandelt. Isoliert werden nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographie 85,8 mg (88,9%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,58 (3H), 1,69 (3H), 2,00-2,20 (2H), 5,00 (1H), 6,89 (1H), 7,10-7,30 (3H), 7,81 (1H), 8,06 (1H).

Beispiel 160

1,6-Dihydroxy-8,8-dimethyl-5-(pyridin-3-ylamino)- 6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-carbonitril

50 mg des in Beispiel 159 beschriebenen 2-Chlor-8,8-dimethyl-5-(pyridin-3-ylamino)- 6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diols werden in 0,12 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon gelöst und mit 12,6 mg (0,258 mmol) Natriumcyanid und 28,2 mg (0,129 mmol) Nickel-II-bromid versetzt. Die Reaktionsmischung wird wie in der Literatur beschrieben (J. Org. Chem. 68, 9122 (2003) in der Mikrowelle zur Reaktion gebracht

(200°C, 20 bar). Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat verdünnt und anschließend eine kleine Menge Wasser zugegeben. Die Mischung wird über Extrelute filtriert. (Laufmittel Ethylacetat). Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert werden 9,4 mg (19,2%) des gewünschten Nitrils.
MS (CI): 378 (100%); IR (KBr): 2228.

Beispiel 161

2-Chlor-8,8-dimethyl-5-(pyridin-4-ylamino)- 6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-1,1,1-(trifluormethyl)-4-methyl-(pyridin-4-yliminomethyl)-pentan-2-ol

200 mg (0,616 mmol) 2-Hydroxy-4-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden wie üblich mit 57,9 mg (0,616 mmol) 4-Aminopyridin zum Imin umgesetzt. Isoliert werden 167,9 mg (68,0%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,43 (3H), 1,60 (3H), 2,29 (1H), 3,26 (1H), 4,00 (3H), 4,55 (1H), 6,59-6,65 (2H), 6,80 (1H), 7,01 (1H), 7,11 (1H), 7,55 (1H), 8,46-8,55 (2H).

6-Chlor-5-methoxy- 4,4-dimethyl-1-(pyridin-4-ylamino)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-ol

160,0 mg (0,399 mmol) Imin werden, wie schon mehrfach beschrieben, mit Titantetrachlorid zyklisiert. Isoliert werden 45,2 mg (28,2%) des gewünschten Zyklus als Ether.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,55 (3H), 1,69 (3H), 2,12 (2H), 3,98 (3H), 5,28 (1H), 6,80-6,93 (2H), 6,99 (1H), 7,28 (1H), 7,98-8,20 (2H).

2-Chlor-8,8-dimethyl-5-(pyridin-4-ylamino)- 6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

37 mg (0,092 mmol) des zuvor beschriebenen Ethers werden wie üblich mit Bortribromid behandelt. Isoliert werden nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographie 13,8 mg (38,6%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,58 (3H), 1,70 (3H), 2,00-2,20 (2H), 5,19 (1H), 6,70-6,89 (3H), 7,19 (1H), 7,90-8,20 (2H).

Beispiel 162

5-(2,5-Dihydroxy-6-isopropyl-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-isochinolin-1-on

Methyl-3-isopropyl-2-methoxybenzoat

28 g (156,25 mmol) 2-Hydroxy-3-isopropylbenzoesäure wird in 280 ml DMF gelöst und zu einer Mischung von 47,5 g Kaliumcarbonat in 274 ml DMF getropft. Nach einstündigem Nachrühren bei Raumtemperatur werden 21,4 ml (343,76 mmol) Iodmethan zugetropft und die Mischung einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ansäuern mit 10% iger Schwefelsäure auf pH 3-4 (Eisbadkühlung), wird die Reaktionsmischung viermal mit je 500 ml Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und mit Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand mehrfach an Kieselgel (Laufmittel Methyl-tert.butylether/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 25,59 g (79,02%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,26 (6H), 3,42 (1H), 3,85 (3H), 3,96 (3H), 7,15 (1H), 7,43 (1H), 7,65 (1H).

2-(3-Isopropyl-2-methoxyphenyl)-propan-2-ol

25,59 g (142,81 mmol) Methyl-3-isopropyl-2-methoxybenzoat werden in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu 114,25 ml (342,74 mmol) Methylmagnesiumbromid (3M in Diethylether) getropft. Dabei steigt die Temperatur auf 46°C. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 625 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zur Reaktionsmischung zugetropft. Nach dreimaligem Extrahieren mit Methyl-tert.butylether werden die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und Sole gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat). Das Trockenmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand (28,16 g = 95,15%) roh in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,25 (6H), 1,63 (6H), 3,31 (1H), 3,90 (3H), 4,78 (1H), 7,00-7,23 (3H).

Ethyl-4-(3-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentanoat

15,3 ml (129,71 mmol) Zinntetrachlorid werden zu einer auf –72°C gekühlten Mischung aus 28,16 g (135,19 mmol) 2-(3-Isopropyl-2-methoxyphenyl)-propan-2-ol und 50,9 g (270,38 mmol) 2-Trimethylsilanyloxy-acrylsäureethylester in 420 ml Dichlormethan zugetropft. Dabei stieg die Temperatur auf –65°C. Nach 30minütigem Rühren in diesem Temperaturintervall wird die Reaktionsmischung auf eine Mischung aus gesättigter

Natriumcarbonatlösung und Dichlormethan (jeweils 250 ml) gegossen. Nach 30minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz in einen Scheidetrichter überführt und solange ein 1:1 Gemisch aus Wasser und Dichlormethan zugegeben, bis eine Phasentrennung erfolgt. Nach dem Schütteln der organischen Phase mit Natriumcarbonat, 1 N HCl und Wasser wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem üblichen Procedere wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Erhalten werden 20,44 g (48,35%) der gewünschten Verbindung. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,15-1,34 (9H), 3,28 (1H), 3,38 (2H), 3,78 (3H), 4,09-4,21 (2H), 7,05 (1H), 7,10-7,19 (2H).

Ethyl-2-hydroxy-4-(3-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanoat
11,82 g (38,58 mmol) Ethyl-4-(3-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat und 6,58 g (46,29 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan werden in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 50 mg Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat versetzt (leichter Temperaturanstieg). Da nach drei Stunden noch keine komplette Umsetzung erfolgt ist, wird noch einmal die gleiche Menge Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht werden 12,17 g Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat zugegeben, um den entstandenen Silylether zu spalten und somit direkt zur freien Hydroxylverbindung zu gelangen. Das Reaktionsgemisch wird mit Methyl-tert.butylether verdünnt und der organische Extrakt mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat), Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Abfiltrieren des Lösungsmittel wird der Rückstand mehrfach an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 11,04 g (76%) der gewünschten Verbindung. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,13-1,32 (9H), 1,40-1,48 (6H), 2,48 (1H), 2,72 (1H), 3,32 (1H), 3,57 (1H), 3,65-3,78 (1H), 3,85 (3H), 4,08-4,20 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,18 (1H).

4-(3-Isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol
11,04 g (29,33 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Esters werden in 90 ml Diethylether gelöst und bei 2°C portionsweise mit 2,23 g (58,66 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird unter Eisbadkühlung vorsichtig 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Nach einstündigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden wie üblich aufgearbeitet und der nach dem Abrotieren des Lösungsmittels verbleibende

Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 7,15 g (72,9%) des gewünschten Diols.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,25 (3H), 1,29 (3H), 1,50 (3H), 1,58 (3H), 1,80 (1H), 2,23 (1H), 2,61 (1H), 2,83 (1H), 3,23-3,49 (3H), 3,89 (3H), 7,09 (1H), 7,17-7,26 (2H).

2-Hydroxy-4-(3-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal
3,17 g (25,04 mmol) Oxalylchlorid werden in 83 ml Dichlormethan vorgelegt und auf –78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 3,9 g (50,08 mmol) Dimethylsulfoxid, gelöst in 10 ml Dichlormethan, zugetropft. Nach fünfminütigem Rühren werden 7,15 g (21,38 mmol) 4-(3-Isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol, gelöst in 21,4 ml Dichlormethan, zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung zwei Stunden bei dieser tiefen Temperatur gerührt.Vorsichtig werden 10,8 g (106,9 mmol) Triethylamin zugetropft und der Ansatz anschließend eine Stunde kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser und nochmaligem zehnminütigem Rühren, wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 1%iger Schwefelsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Erhalten werden schließlich 5,93 g (83,44%) des gewünschten Aldehyds.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,20 (3H), 1,32 (3H), 1,40-1,54 (6H), 2,22 (1H), 3,30 (1H), 3,40 (1H), 3,59 (1H), 3,83 (3H), 6,95-7,07 (2H), 7,20 (1H), 8,91 (1H).

5-[2-Hydroxy-4-(3-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylidenamino]-2H-isochinolin-1-on
147,3 mg (0,443 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Aldehyds werden mit 71 mg (0,443 mmol) 5-Amino-2H-isochinolin-1-on in 1,3 ml Eisessig über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit Toluol abgezogen und der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 157 mg (75%) des gewünschten Imins.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,93 (3H), 1,19 (3H), 1,43 (3H), 1,55 (3H), 2,18 (1H), 3,18 (1H), 3,29 (1H, halb unter dem Wasser des DMSO), 3,75 (3H), 6,19 (1H), 6,33 (1H), 6,63 (1H), 6,77 (1H), 6,89-6,99 (2H), 7,16-7,32 (3H), 8,03 (1H), 11,33 (1H).

5-(2-Hydroxy-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-isochinolin-1-on

157 mg (min (0,331 mmol) werden in 2,5 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 0,95 ml (0,993 mmol) Titan-IV-chlorid versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarboantlösung versetzt und mit Ethylacetat verdünnt. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz 30 Minuten kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die organischen Extrakte wie üblich behandelt. Nach Chromatographie des Rückstandes am Flashmaster werden 108 mg (68,98%) der gewünschten cyclischen Verbindung als Racemat erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,10-1,30 (6H), 1,55 (3H), 1,70 (3H), 2,13 (2H), 3,39 (1H, unter dem Signal des CH_3OH), 3,80 (3H), 5,19 (1H), 6,86 (1H), 6,99-7,20 (4H), 7,39 (1H), 7,70 (1H).

5-(2,5-Dihydroxy-6-isopropyl-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-isochinolin-1-on

70 mg (0,147 mmol) des zuvor beschriebenen cyclischen Ethers werden bei Raumtemperatur mit 1,5 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eisstücken versetzt. Es wird vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft, und zwar bis pH 8. Nach dem Verdünnen der Mischung mit Ethylacetat wird kräftig gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und Sole gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat). Nach dem Filtrieren und Abrotieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert weren 43,2 mg (63,6%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,96-1,20 (6H), 1,52 (3H), 1,68 (3H), 1,90-2,11 (2H), 3,30 (1H, halb unter dem Signal des Wassers), 5,29 (1H), 5,91 (1H), 6,00 (1H), 6,70 (1H), 6,81 (1H), 6,97 (1H), 7,05 (1H), 7,17 (1H), 7,25 (1H), 7,49 (1H), 8,09 (1H), 11,20 (1H).

Beispiel 163
5-(2,5-Dihydroxy-6-isopropyl-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on
5-[2-Hydroxy-4-(3-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-(trifluormethyl)-pentylidenamino]-1H-chinolin-2-on

300 mg (0,903 mmol) des in Beispiel 162 beschriebenen 2-Hydroxy-4-(3-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden wie im vorigen Beispiel

beschrieben mit 5-Amino-1H-chinolin-2-on umgesetzt und aufgearbeitet. Isoliert werden nach Chromatographie am Flashmaster 372 mg (86,91%) des gewünschten Imins.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,90 (3H), 1,18 (3H), 1,40 (3H), 1,54 (3H), 2,15 (1H), 3,15 (1H), 3,29 (1H, halb unter dem Wasser des DMSO), 3,75 (3H), 5,90 (1H), 6,20 (1H), 6,53 (1H), 6,84 (1H), 6,85-6,98 (2H), 7,13 (1H), 7,22-7,36 (2H), 8,09 (1H), 11,77 (1H).

5-(2-Hydroxy-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on

120 mg (0,253 mmol) des beschriebenen Imins werden wie in Beispiel 162 beschrieben mit Titan-IV-chlorid in Dichlormethan zyklisiert. Nach dem Aufarbeiten und Chromatographie werden 64,3 mg (53,6%) des gewünschten Zyklus erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,30 (6H), 1,58 (3H), 1,71 (3H), 2,00-2,20 (2H), 3,31 (1H), 3,80 (3H), 4,01 (1H), 5,09 (1H), 5,25 (1H), 6,50-6,70 (3H), 7,00-7,12 (2H), 7,35 (1H), 8,01 (1H),10,78 (1H).

5-(2,5-Dihydroxy-6-isopropyl-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on

114 mg (0,240 mmol) des beschriebenen Imins werden auf –20°C gekühlt und mit 2,4 ml einer 1 M Bortribromidlösung in Dichlormethan versetzt. Zunächst wird zwei Stunden bei –20°C bis 0°C und anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei –20°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bis pH 8 versetzt. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz kräftig bei Raumtemperatur 10 Minuten lang gerührt. Nach dem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte wie üblich geschüttelt. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels werden 48 mg eines Gemisches aus dem zyklischen Ether und dem zyklischen Phenol erhalten. Um die einheitliche ethergespaltene Verbindung zu erhalten, wird das Gemisch noch einmal mit 1,2 ml Bortribromidlösung behandelt, diesmal allerdings bei Raumtemperatur (dreieinhalb Stunden Rühren). Nach dem üblichen, schon beschriebenen Aufarbeiten werden nach Chromatographie an Kieselgel 52,6 mg (92,9%) der gewünschten Verbindung erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,10-1,30 (6H), 1,60 (3H), 1,72 (3H), 2,00-2,20 (2H), 3,25 (1H), 5,15 (1H), 6,51 (1H), 6,63 (1H), 6,70 (1H), 6,88 (1H), 7,01 (1H), 7,39 (1H), 8,24 (1H).

Beispiel 164

5-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

1,1,1-Trifluor-2-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-methyl]-4-(3-isopropyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-pentan-2-ol

150 mg (0.451 mmol) des in Beispiel 162 beschriebenen Aldehyds werden mit 79,9 mg (0.451 mmol) 7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamin in Xylol mit Hilfe von Titan-IV-isopropylat zum Imin umgesetzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten werden 207,8 mg (93,6%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,83 (3H), 1,20 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (3H), 2,25 (1H), 2,90 (3H), 3,20 (1H), 3,68 (1H), 3,83 (3H), 4,61 (1H), 5,95 (1H), 6,54 (1H), 6,80 (1H), 6,99 (1H), 7,30-7,42 (2H), 9,30 (1H).

1-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

207,8 mg (0,422 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Imins werden mit 1,26 ml Titan-IV-chlorid in Dichlormethan zyklisiert. Nach dem im Beispiel 162 beschriebenen Verfahren werden 194,4 mg (93,5%) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,30 (6H), 1,60 (3H), 1,75 (3H), 2,10-2,28 (2H), 2,87 (3H), 3,33 (1H), 3,80 (3H), 4,99 (1H), 6,09 (1H), 6,20 (1H), 6,54 (1H), 6,90 (1H), 7,06-7,19 (2H), 9,20 (1H).

(-)1-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

(+)-1-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

94 mg der racemischen Verbindung werden auf der Etherstufe an einer chiralen Säule getrennt, um die beiden Enantiomeren zu erhalten. Es werden 36 mg des (-)-Enantiomers und 32 mg de (+)-Enantiomers isoliert.

(-)-Enantiomer: $[\alpha]_D$ = -34,4° (c = 1, CH_3OH); (+)-Enantiomer: $[\alpha]_D$ = +31,77° (c = 1, CH_3OH)

5-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

100 mg (0,203 mmol) 1-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-diol werden, wie schon

mehrfach beschrieben, mit BBr_3 in Dichlormethan behandelt. Nach Aufarbeiten und Chromatographie werden 18,5 mg (19,1%) des gewünschten Phenols erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,05-1,30 (6H), 1,65 (3H), 1,74 (3H), 2,28 (2H), 2,79 (3H), 3,27 (1H), 5,30 (1H), 6,65-6,90 (2H), 6,93-7,17(2H), 9,55 (1H).

(-)-5-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol
(+)-5-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

Die oben beschriebenen enantiomerenreinen Ether werden wie für das Racemat beschrieben in die enantiomerenreinen Phenole überführt. Aus 24,7 mg Ether ((-)-Enantiomer) werden 10,4 mg (43,5) des Phenols erhalten. Aus 26,7 mg Ether ((+)-Enantiomer) werden 5,1 mg (19,6%) des Phenols isoliert

Beispiel 165

5-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

1,1,1-Trifluor-2-[(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-methyl-]-4-(3-isopropyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-pentan-2-ol

150 mg (0.451 mmol) des in Beispiel 162 beschriebenen Aldehyds werden mit 88 mg (0.451 mmol) 7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamin in Xylol mit Hilfe von Titan-IV-isopropylat zum Imin umgesetzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten werden 208,6 mg (90,7%) der gewünschten Verbindung erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,90 (3H), 1,23 (3H), 1,43 (3H), 1,63 (3H), 2,23 (1H), 2,98 (3H), 3,22 (1H), 3,69 (1H), 3,83 (3H), 4,58 (1H), 5,99 (1H), 6,58 (1H), 6,88 (1H), 6,99 (1H), 7,39 (1H), 9,39 (1H).

1-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

208,6 mg (0,409 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Imins werden mit 1,23 ml Titan-IV-chlorid in Dichlormethan zyklisiert. Nach dem im Beispiel 162 beschriebenen Verfahren werden 198 mg (95,9%) der gewünschten Verbindung isoliert.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,30 (6H), 1,63 (3H), 1,76 (3H), 2,09-2,25 (2H), 2,91 (3H), 3,32 (1H), 3,80 (3H), 4,94 (1H), 5,40 (1H), 5,82 (1H), 6,58 (1H), 7,03-7,19 (2H), 9,27 (1H).

(-)1-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

(+)-1-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

80 mg der racemischen Verbindung werden auf der Etherstufe an einer chiralen Säule getrennt, um die beiden Enatiomeren in die Hände zubekommen. Es werden 38,1 mg des

(-)-Enantiomers und 35,5 mg de (+)-Enantiomers erhalten.

(-)-Enantiomer: $[\alpha]_D$ = -38,5° (c = 1, CH_3OH); (+)-Enantiomer: $[\alpha]_D$ = +37° (c = 1, CH_3OH)

5-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

100 mg (0,196 mmol) 1-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol werden wie schon mehrfach beschrieben mit BBr_3 in Dichlormethan behandelt. Nach Aufarbeiten und Chromatographie werden 33 mg (33,9%) des gewünschten Phenols erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,05-1,30 (6H), 1,63 (3H), 1,74 (3H), 2,12 (2H), 2,83 (3H), 3,26 (1H), 5,38 (1H), 6,73-6,90 (2H), 7,03 (1H), 9,59 (1H).

(-)-5-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

(+)-5-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

Die oben beschriebenen enantiomerenreinen Ether werden wie für das Racemat beschrieben in die enantiomerenreinen Phenole überführt. Aus 29,7 mg Ether ((-)-Enantiomer) werden 6,6 mg (22,9%) des Phenols erhalten. Aus 27,1 mg Ether ((+)-Enantiomer) werden 10,7 mg (40,6%) des Phenols isoliert.

Beispiel 166

5-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

1,1,1-Trifluor-2-[(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-methyl-]-4-(3-isopropyl-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-pentan-2-ol

150 mg (0.451 mmol) des in Beispiel 162 beschriebenen Aldehyds werden mit 79,9 mg (0.451 mmol) 8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamin in Xylol mit Hilfe von Titan-IV-

Isopropylat zum Imin umgesetzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten werden 176 mg (79,3%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,82 (3H), 1,20 (3H), 1,45 (3H), 1,62 (3H), 2,25 (1 H), 3,00 (3H), 3,20 (1H), 3,63 (1H), 3,83 (3H), 4,69 (1H), 6,20 (1H), 6,47 (1H), 6,70 (1 H), 6,98 (1H), 7,28-7,40 (2H), 9,48 (1H).

1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

176 mg (0,358 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Imins werden mit 1 ,1 ml Titan-IV-chlorid in Dichlormethan zyklisiert. Nach der in Beispiel 162 beschriebenen Aufarbeitung und Chromatographie werden 147,3 mg (83,6%) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,35 (6H), 1,60 (3H), 1,75 (3H), 2,05-2,25 (2H), 2,93 (3H), 3,33 (1H), 3,60 (3H), 4,88 (1H), 5,02 (1H), 5,52 (1H), 6,70 (1H), 7,00-7, 18 (2H), 7,49 (1H), 9,35 (1H).

5-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-isopropyl-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

50 mg (0,102 mmol) 1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol werden, wie schon mehrfach beschrieben, mit BBr_3 in Dichlormethan behandelt. Nach Aufarbeiten und Chromatographie werden 13,7 mg (28,2%) des gewünschten Phenols erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,05-1,30 (6H), 1,65 (3H), 1,76 (3H), 2,00-2,20 (2H), 2,88 (3H), 3,27 (1H), 5,25 (1H), 6,77-6,94 (2H), 7,00 (1H), 7,59 (1H), 9,68 (1H).

Beispiel 167

4-(2,5-Dihydroxy-6-isopropyl-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-on

4-[2-Hydroxy-4-(3-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylidenamino]-1,3-dihydro-indol-2-on

250 mg (0,903 mmol) des in Beispiel 162 beschriebenen 2-Hydroxy-4-(3-isopropyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden wie im vorigen Beispiel beschrieben mit 4-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on umgesetzt und aufgearbeitet. Isoliert werden nach Chromatographie 334,9 mg (92,2%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,99 (3H), 1,25 (3H), 1,46 (3H), 1,54 (3H), 2,20 (1H), 3,27 (1H), 3,42 (2H), 3,49 (1H), 3,84 (3H), 4,79 (1H), 5,90 (1H), 6,68-6,82 (2H), 6,90-7,09 (3H), 8,28 (1H).

4-(2-Hydroxy-6-isopropyl-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-on

230 mg (0,497 mmol) des beschriebenen Imins werden wie in Beispiel 162 beschrieben mit Titan-IV-chlorid in Dichlormethan zyklisiert. Nach dem Aufarbeiten und Chromatographie werden 208,3 mg (90,5%) der gewünschten zyklisierten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,10-1,30 (6H), 1,51 (3H), 1,66 (3H), 1,96-2,16 (2H), 3,38 (3H, liegen unter dem Methanolsignal), 3,79 (3H), 5,03 (1H), 6,33 (1H), 6,49 (1 H), 7,00-7,20 (3H).

4-(2,5-Dihydroxy-6-isopropyl-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1,3-dihydro-indol-2-on

50 mg (0,108 mmol) des beschriebenen Ethers werden mit BBr_3 Lösung in Dichlormethan behandelt. Nach dem zuvor beschriebenen Aufarbeiten und Chromatographieren werden 35,6 mg (73,4%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,10-1,30 (6H), 1,61 (3H), 1,70 (3H), 1,95-2,18 (2H), 3,27 (1H), 3,38 (2H, liegen unter dem Methanolsignal), 5,01 (1H), 6,33 (1H), 6,49 (1H), 6,89 (1H), 6,95-7,15 (2H).

In analoger Weise werden aus den entsprechenden Aldehyden und Aminen die folgenden Verbindungen synthetisiert.

Beispiel 168

cis-6-Chlor-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.58 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.14 (d, 1H), 2.22 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.91 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 9.24 (s, 1H).

Beispiel 169

cis-1-[(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-7-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2.24-2.34 (m, 2H), 2.86 (ddd, 1H), 2,91 (s, 3H), 3.12 (ddd, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.00 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 9.35 (s, 1H).

Beispiel 170

cis-6-Chlor-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.60 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 9.60 (s, 1H).

Beispiel 171

cis-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6-fluor-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.61 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 6.76-6.94 (m, 3H), 9.59 (s, 1H).

Beispiel 172

cis-1-[(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,7-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 2.16-2.35 (m, 2H), 2.81 (ddd, 1H), 2,85 (s, 3H), 3.08 (ddd, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 9.67 (s, 1H).

Beispiel 173

2-Hydroxy-3-(1-phenylcyclohexyl)-2-(trifluormethyl)propanal

12.6 g (45.9 mmol) Ethyl-2-oxo-3-(1-phenylcyclohexyl)-propionat (WO9854159) und 19.9 ml (138 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan in 215 ml THF werden auf –70°C gekühlt und mit 8.6 ml einer 1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid Lösung in THF versetzt. Man läßt die Reaktionsmischung über 18 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen und gießt anschließend auf gesättigte Natriumchlorid Lösung. Es wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 20%) erhält man 13.1 g Ethyl-2-hydroxy-3-(1-phenylcyclohexyl)-2-(trifluormethyl)-propionat als gelbes Öl. Zum 13.1 g (38.1 mmol) Ester in 174 ml THF wird bei 0°C eine Lösung von 3.33 g (87.7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 173 ml THF getropft und man rührt 16 Stunden bei RT. Zum

Ansatz werden bei 0°C vorsichtig 20 ml gesättigte Ammoniumchlorid Lösung gegeben, und es wird 15 Minuten kräftig nachgerührt. Man extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0%-33%) erhält man 6.1 g 3-(1-Phenyl)-cyclohexyl)-2-(trifluormethyl)-propan -1,2-diol. Zu 6.1 g (20.2 mmol) Diol in 245 ml Dichlormethan und 79 ml DMSO gibt man 15.7 ml (113 mmol) Triethylamin und portionsweise über 10 min 13.8 g (87 mmol) Pyridin SO_3 Komplex. Man rührt über 3 Stunden und gibt gesättigte Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat, 0-33%) erhält man quantitativ das gewünschte Produkt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.17 -1.78 (m, 9H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.41 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.66 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.31 (d, 1H), 8.55 (s, 1H).

cis-4'-[(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.25-1.85 (m, 9H), 1.97 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 2.68 (d, 1H),
2,91 (s, 3H), 5.08 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

Beispiel 174
cis-4'-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3,4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.25-1.90 (m, 9H), 1.93 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 2.64 (d, 1H),
2,89 (s, 3H), 4.99 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 9.25 (s, 1H).

Beispiel 175
cis-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.58 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 5.28 (s, 1H), 6.71-6.87 (m, 3H), 6.99 (t, 1H), 9.59 (s, 1H).

Beispiel 176

trans-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6-fluor-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.40 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.19 (d, 1H), 2,76 (s, 3H), 3.57 (br, 1H), 4.62 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 6.54 (br, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H).

Beispiel 177

cis-5-[3',4'-dihydro-3'-hydroxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin-4'-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.91 (m, 1H), 1.12 (m, 3H), 1.89 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 8.24 (d, 1H).

Beispiel 178

cis-4'-[(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3,4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.92-0.98 (m, 1H), 1.13-1.19 (m, 3H), 1.98 (d, 1H), 2.40 (d, 1H), 2,85 (s, 3H), 5.36 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 9.68 (s, 1H).

Beispiel 179

cis-6-Chlor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluorethyl)-pentanal

1.0 g (3.35 mmol) Ethyl-4-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxovalerlat und 0.96 (5.0 mmol) (Pentafluorethyl)-trimethylsilan in 7 ml THF werden mit 62 mg (0.67 mmol) Tetramethylammoniumfluorid bei -40°C versetzt. Es wird 2 h bei -25°C gerührt, anschließend wird 1 ml 1N Salzsäure zur Reaktionsmischung gegeben und nach 10 Minuten auf Wasser gegossen. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 1.44 g Ethyl-4-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(pentafluorethyl)-valeriat, die in 14.5 ml Diethylether bei 0°C mit 0.22 g (5.9 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 2 Stunden bei RT gerührt werden. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen, und es wird 15 Minuten kräftig nachgerührt. Man filtriert durch Celite, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter

Natriumchlorid Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 0%-20%) erhält man 0.77 g 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-(pentafluorethyl)-4-methyl-propan -1,2-diol. Zu 0.46 g (1.22 mmol) Diol in 9.5 ml Dichlormethan und 2.5 ml DMSO gibt man 0.84 ml (6.1 mmol) Triethylamin und 388 mg (2.44 mmol) Pyridin SO_3 Komplex. Man rührt über 2 Stunden und dosiert dann weitere 388 mg (2.44 mmol) Pyridin SO_3 Komplex nach. Nach 1 Stunde Rühren gibt man gesättigte Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit Diethylether extrahiert. Man wäscht mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat, 30%) erhält man 357 g Produkt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.43 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.34 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.01 (s, 3H) 6.95 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H).

cis-6-Chlor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.61 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.14 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 2,66 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.57(dd, 1H), 9.65 (s, 1H).

Beispiel 180

cis-6-Chlor-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.58 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.17 (d, 1H), 2.26 (d, 1H), 2,64 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.05 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

Beispiel 181

trans-6-Chlor-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.45 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.29 (d, 1H), 2.37 (d, 1H), 2,74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 9.52 (s, 1H).

Beispiel 182

cis-5-[(6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.55 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.12 (d, 1H), 5.46 (br, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.44-6.53 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.92 (s, 1H).

Beispiel 183

cis-5-[(2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.58 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.08 (d, 1H), 2.24 (d, 1H), 2,63 (s, 1H), 5.11 (d, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 8.31 (d, 1H) 9.77 (s, 1H).

Beispiel 184

cis-7'-Fluor-4'-[(6-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-8'-methoxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

3-[1-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclohexyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)propanal

Zu 26.5 g (184 mmol) 2,6-Difluoranisol und 24 ml (198 mmol) Cyclohexylcyanid in 500 mL Toluol werden bei 0°C über 40 min 385 ml einer 0,5 molaren (182 mmol) Lösung von Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid inToluol getropft. Man rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur und versetzt unter Eiskühlung mit Wasser und stellt die Lösung mit 4 N Salzsäure auf pH 4 ein.

Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Es wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 5%-10%) erhält man 28.5 g 1-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclohexylnitril. 27.5 g (118 mmol) des Nitrils werden in 430 ml Toluol bei - 78°C langsam mit 147 ml (176 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid Lösung (20% in Toluol) versetzt und nach 3 h bei -78°C wurden 35 ml Isopropanol zugetropft. Man lässt auf -5°C erwärmen und gibt 600 ml einer 10%igen wässrigen Weinsäure Lösung zu. Nach Verdünnen mit Ether wird kräftig gerührt, die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Es wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 27.5 g Aldehyd als gelbes Öl. Eine Lösung von 5.7 g (21.2 mmol) 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäure-ethylester in 25 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung innerhalb von 15 Minuten mit 13.6 ml (27.2 mmol) einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran-

Heptan-Toluol versetzt und 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wird eine Lösung von 5 g (21.2 mmol) 1-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclohexylformanal in 5 ml Tetrahydrofuran bei 0°C zugetropft. Nach
16 Stunden bei RT wird Eiswasser zugegeben und mehrfach mit Ether extrahiert. Man wäscht mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Das Rohprodukt wird mit 6 g Natriumhydroxid in 100 ml Ethanol und 50 ml Wasser über 4 tage bei Raumtemperatur verseift. Man erhält 1.7 g Säure, die mit 35 ml 2 N Schwefelsäure und 7 ml Essigsäure bei 90°C über 30 Stunden gerührt werden. Nach dem Abkühlen stellt man mit Kaliumcarbonat basisch, wäscht mit Ether und säuert mit Salzsäure an. Nach Extraktion mit Ethylacetat, Waschen mit gesättigter Natriumchloridlösung und Entfernen des Lösungsmittels werden 1.09 g der rohen Ketosäure erhalten. 1.09 g (3.7 mmol) 3-[1-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 0.45 ml Schwefelsäure (96%ig) werden in 40 ml Ethanol 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Eiswasser gegeben und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung basisch gestellt. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 20%) erhält man 1.05 g Ethyl-3-[1-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionat.
1.05 g (3.3 mmol) Ethyl-3-[1-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-cyclohexyl]-2-oxopropionat und 0.74 ml (5 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan in 7 ml THF werden mit 62 mg Tetramethylammoniumfluorid bei -40°C versetzt. Es wird 2 Stunden bei -25°C gerührt und anschließend werden weitere 0.35 ml (2.4 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan und 62 mg Tetramethylammoniumfluorid zugegeben. Nach weiteren 2 Stunden wird 1 ml 2-N Salzsäure zugegeben und die Reaktionsmischung auf Wasser gegeben. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10%-40%) erhält man 800 mg Ethyl-3-[1-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-propionat als gelbes Öl. Dieses Öl wird in 40 ml Diethylether bei 0°C mit 150 g (4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und noch 2.5 Stunden bei RT gerührt. Zum Ansatz werden bei 0°C vorsichtig 20 ml gesättigte Ammoniumchlorid Lösung gegeben und es wird 15 Minuten kräftig nachgerührt. Man extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10%-15%)

erhält man 630 g 3-[1-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-(trifluormethyl)-propan-1,2-diol.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.44-1.87 (m, 10H), 2.19-2.38 (m, 4H), 3.15-3.42 (br, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.9 (ddd, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.16 (ddd, 1H).

Zu 700 mg (2 mmol) Diol in 20 ml Dichlormethan und 7.8 ml DMSO gibt man 1.6 ml (11 mmol) Triethylamin und portionsweise über 10 min 1.4 g (70 mmol) Pyridin SO_3 Komplex. Man rührt über 3 Stunden und gibt gesättigte Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält quantitativ den gewünschten Aldehyd.

cis-7'-Fluor-4'-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-8'-methoxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.25-1.85 (m, 8H), 2.00 (d, 1H), 2.44 (ddd, 1H), 2,64 (ddd, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.96 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H).

Beispiel 185

cis-7'-Fluor-4'-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.22-1.85 (m, 8H), 2.03 (d, 1H), 2.62 (ddd, 1H), 2,85 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.05 (ddd, 1H), 5.22 (s, 1H), 660-6.95 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H), 9.65 (s, 1H).

Beispiel 186

cis-7'-Fluor-4'-[(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-8'-methoxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.25-1.90 (m, 10H), 2.17 (d, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.59 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 9.03 (s, 1H).

Beispiel 187

cis-5-[7'-Fluor-3',4'-dihydro-3'-hydroxy-8'-methoxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin-4'-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25-1.90 (m, 8H), 2.09 (d, 1H), 2.41 (ddd, 1H), 2,60 (ddd, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.48-6.55 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 8.22 (d,1H), 9.79 (s, 1H).

Beispiel 188

cis-6-Chlor-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.61 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 5.42 (s, 1H), 6.76-6.82 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).

Beispiel 189

cis-6-Chlor-1-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.61 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 9.62 (s, 1H).

Beispiel 190

cis-5-[7'-Chlor-3,4'-dihydro-3',8'-dihydroxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin-4'-yl]-amino]-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.25-1.90 (m, 8H), 2.02 (d, 1H), 2.80 (ddd, 1H), 2,91 (d, 1H), 3.05 (ddd, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.966 (dd, 1H), 7.37 (t, 1H), 8.23 (d,1H).

Beispiel 191

cis-6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

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

1.0 g (3.54 mmol) Ethyl-4-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-oxo-4-methyl-valeriat und 0.98 g (5.1 mmol) (Pentafluorethyl)-trimethylsilan in 7 ml THF werden mit 65 mg (0.7 mmol) Tetramethylammoniumfluorid bei -40°C versetzt. Man erwärmt die Reaktionsmischung auf –25°C und rührt bei dieser Temperatur Nach 4.5 Stunden wird 1 ml 2-N Salzsäure zugegeben und die Reaktionsmischung auf Wasser gegeben. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 1.65 g Ethyl-4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(pentafluorethyl)valeriat als Rohprodukt. Der

Ester wird in 80 ml Diethylether bei 0°C mit 300 mg (8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und noch 3.5 Stunden bei RT gerührt. Zum Ansatz wird bei 0°C vorsichtig wenig Wasser gegeben und es wird 15 Minuten kräftig nachgerührt. Man filtriert durch Celite und wäscht den Niederschlag gründlich mit Ethylacetat nach. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10%-15%) erhält man 800 mg 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(pentafluorethyl)pentan-1,2-diol. Zu 600 mg (2.2 mmol) Diol in 25 ml Dichlormethan und 8.9 ml DMSO gibt man 1.8 ml (13 mmol) Triethylamin und portionsweise über 10 min 1.6 g (10 mmol) Pyridin SO_3 Komplex. Man rührt über 2.5 Stunden und gibt gesättigte Ammoniumchlorid Lösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält quantitativ den gewünschten Aldehyd.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.35 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.60 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 7.01 (ddd, 1H), 9.14 (s, 1H).

cis-6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.55 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.13 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.08 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 9.33 (s, 1H).

Beispiel 192
cis-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-6-fluor-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.55 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.14 (d, 1H), 2.21 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.39 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 9.59 (s, 1H).

Beispiel 193
cis-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-6-fluor-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.61 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.15 (d, 1H), 2.22 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 5.00 (d, 1H), 5.61 (br, 1H), 5.71 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 9.24 (s, 1H).

Beispiel 194

cis-5-[(8-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.54 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.58 (br, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.52-6.56 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H), 6.94 (dd,1H), 7.34 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.11 (s, 1H).

Beispiel 195

cis-6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.61 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.15 (d, 1H), 2.23 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 5.08 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.64 (br, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 9.33 (s, 1H).

Beispiel 196

cis-4'-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-7'-fluor-3',4'-dihydro-8'-methoxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

Ethyl-3-[1-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionat

Zu 26 g (180 mmol) 2,6-Difluoranisol und 14,6 ml (198 mmol) Cyclopropylcyanid in 500 mL Toluol werden bei 0°C über 40 min 396 ml einer 0,5 molaren (198 mmol) Lösung von Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid inToluol getropft. Man rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur und versetzt unter Eiskühlung mit Wasser und 1M Schwefelsäure. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Es wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10%-20%) erhält man 12,7 g 1-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropylnitril. 12.7 g (66.1 mmol) des Nitrils werden in Toluol bei - 78°C langsam mit 82.7 ml (99.2 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid Lösung (20% in Toluol) versetzt und nach 3 h bei -78°C werden 11.1 ml Isopropanol zugetropft. Man lässt auf –5°C erwärmen und gibt 150 ml einer 10%igen wässrigen Weinsäure Lösung zu. Nach Verdünnen mit Ether wird kräftig gerührt, die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Es wird mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 11.8 g Aldehyd als gelbes Öl. Eine Lösung von 16.3 g (60.7 mmol) 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäure-ethylester in 60 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung innerhalb von 20 Minuten mit 33.4 ml (66.8 mmol) einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran-Heptan-Toluol versetzt und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Innerhalb

von 30 Minuten wird eine Lösung von 11.8 g (60.7 mmol) I in 61 ml Tetrahydrofuran bei 0°C zugetropft. Nach 20 Stunden bei RT wird Eiswasser zugegeben und mehrfach mit Ether und Ethylacetat extrahiert. Man wäscht mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Das Rohprodukt wird mit 170 ml 2 M Natronlauge in 170 ml Ethanol über 15 Stunden bei Raumtemperatur verseift. Man erhält 13,9 g Säure, die mit 87 ml 2 N Schwefelsäure bei 90°C über 16 Stunden gerührt werden. Nach dem Abkühlen stellt man mit Kaliumcarbonat basisch, wäscht mit Ether und säuert mit Salzsäure an. Nach Extraktion mit Ethylacetat, Waschen mit gesättigter Natriumchlorid Lösung und Entfernen des Lösungsmittels werden 10.2 g der rohen Ketosäure erhalten. 10.2 g (40.6 mmol) 3-[1-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 4.5 ml (85.3 mmol) Schwefelsäure (96%ig) werden in 200 ml Ethanol 1 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Eiswasser gegeben und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung basisch gestellt. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 20%) erhält man 9.6 g Ethyl-3-[1-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionat.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.90 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 3.09 (s, 2H), 3.99 (d, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.87 (ddd, 1H), 6.95 (ddd, 1H), 7.07 (d, 1H), 9.26.

3-[1-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)propanal

9.6 g (34.3 mmol) Ethyl-3-[1-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionat und 34.5 ml (233mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan in 343 ml DMF werden mit 46.9 g Cäsiumcarbonat bei 0°C versetzt. Es wird 2 h bei 0°C gerührt und anschließend wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegeben. Es wird mehrfach mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10%-40%) erhält man 10.4 g Ethyl-3-[1-(3-fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-propionat als gelbes Öl. Dieses Öl wird in 297 ml Diethylether bei 0°C mit 2.25 g (59.4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und noch 1 Stunden bei RT gerührt. Zum Ansatz werden bei 0°C vorsichtig 20 ml gesättigte Ammoniumchlorid Lösung gegeben und es wird 15 Minuten kräftig nachgerührt. Man extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 10%-50%)

erhält man 5.6 g 3-[1-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-(trifluormethyl)-propan - 1,2-diol. Zu 5.6 g (18.1 mmol) Diol in 100 ml Dichlormethan und 61 ml DMSO gibt man 12.4 ml (89 mmol) Triethylamin und portionsweise über 10 min 11 g (70 mmol) Pyridin/SO_3 Komplex. Man rührt über 3 Stunden und gibt gesättigte Ammoniumchloridlösung zu. Die Mischung wird weitere 15 min gerührt, die Phasen getrennt, und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Man wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat, 0-50%) erhält man 5.9 g Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.68-0.76 (m, 2H), 0.90-1.02 (m, 2H), 2.03 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 3.85 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.87 (ddd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 9.26 (s, 1H).

cis-4'-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-7'-fluor-3',4'-dihydro-8'-methoxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.83 (ddd, 1H), 0.99 (ddd, 1H), 1.42 (ddd, 1H), 1.89 (ddd, 1H), 2.01 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.19 (s, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 9.63 (s, 1H).

Beispiel 197

cis-7'-Fluor-3',4'-dihydro-8'-methoxy-4'-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 0.82 (ddd, 1H), 1.00 (ddd, 1H), 1.54 (ddd, 1H), 1.86 (ddd, 1H), 1.91 (d, 1H), 2.32 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.08 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 9.36 (s, 1H).

Beispiel 198

cis-7'-Fluor-3',4'-dihydro-4'-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.67 (ddd, 1H), 0.90 (ddd, 1H), 1.77 (ddd, 1H), 1.93 (d, 1H), 2.12 (ddd, 1H), 2.21 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 5.28 (s, 1H), 6.75-6.88 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 9.65 (s, 1H).

Beispiel 199

cis-4'-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-7'-fluor-3',4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 0.71 (ddd, 1H), 0.91 (ddd, 1H), 1.81 (d, 1H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.39 (d, 1H), 2,87 (s, 3H), 4.98 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.78-6.89 (m, 2H), 9.28 (s, 1H).

Beispiel 200

cis-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-fluor-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.53 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.17 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.32 (s, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).

Beispiel 201

cis-1-[(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-fluor 4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.54 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 9.60 (s, 1H).

Beispiel 202

cis-7'-Fluor-4'-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 0.71 (ddd, 1H), 0.93 (ddd, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.39 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 3.80 (br, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.48 (br, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 9.35 (s, 1H).

Beispiel 203

cis-7'-Fluor-4'-[(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.20-2.10 (m, 10H), 2.10 (d, 1H), 2.47 (d, 1H), 2.68 (s, 3H), 4.66 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H).

Beispiel 204

cis-6-Chlor-5-methoxy-1-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.56 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.45 (d, 1H).

Beispiel 205

cis-6-Chlor-1-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.61 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 2.18 (d, 1H), 2,72 (s, 3H), 5.23 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.45 (d, 1H).

Beispiel 206

cis-1-[(2-Methyl-1-chinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol-*N*-oxid

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.44 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 5.35 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.29 (d, 1H).

Beispiel 207

cis-6-Chlor-1-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol *N*-oxid

Zu 84mg (0.19 mmol) *cis*-6-Chlor-1-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol in 8 ml Dichlormethan werden 75 mg

70 %ige *meta*-Chlorperbenzoesäure gegeben, und die Lösung wird über zwei Stunden gerührt. Man gibt 50 mg festes Natriumhydrogencarbonat zu und gießt nach 30 Minuten in Wasser. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Ethylacetat 0-100%) erhält man 58 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1.61 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.13 (d, 1H), 2.18 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.27 (d, 1H).

Beispiel 208

cis-6-[(2-Methyl-chinolin-5-yl)amino]-9,9-dimethyl-7-(trifluormethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-naphtho[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol *N*-oxid

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.49 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.06 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 2,61 (s, 3H), 5.08 (d, 1H), 5.62 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.03 (d, 1H).

Beispiel 209

cis-7'-Fluor-4'-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]- 3',4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.66 (ddd, 1H), 0.89 (ddd, 1H), 1.86 (ddd, 1H), 1.93 (d, 1H), 2.10 (ddd, 1H), 2.22 (d,2H), 2,78 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 9.58 (s, 1H).

Beispiel 210

cis-5-(7'-Fluor-3',4'-dihydro-3',8'-dihydroxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin-4'-yl-amino)-chinolin-2(1H)-on

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.66 (ddd, 1H), 0.90 (ddd, 1H), 1.71 (ddd, 1H), 1.88 (d, 1H), 2.09 (ddd, 1H), 2.20 (d,2H), 5.15 (s, 1H), 6.51-6.54 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 8.25 (d, 1H).

Beispiel 211

cis-7'-Chlor-4'-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]- 3',4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 0.70 (ddd, 1H), 0.91 (ddd, 1H), 1.70 (ddd, 1H), 1.77 (d, 1H), 2.08 (ddd, 1H), 2.44 (d,1H), 2,82 (s, 3H), 5.06 (d, 1H) 5.77 (s, 1H), 5.88 (d,1H), 6.44 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 9.23 (s, 1H).

Beispiel 212

cis-7'-Chlor-3',4'-dihydro-4'-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]- 3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.68 (ddd, 1H), 0.91 (ddd, 1H), 1.69 (ddd, 1H), 1.91 (d, 1H), 2.11 (ddd, 1H), 2.22 (d, 1H), 2,72 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.78-6.85 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 8.47 (d, 1H).

Beispiel 213

cis-7'-Chlor-3',4'-dihydro-4'-[(2-methyl-chinolin-5-yl)amino]- 3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol *N*-oxid

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.67 (ddd, 1H), 0.91 (ddd, 1H), 1.74 (ddd, 1H), 1.91 (d, 1H), 2.10 (ddd, 1H), 2.23 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

Beispiel 214

cis-7'-Chlor-4'-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]- 3,4'-dihydro-8'-methoxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.20-1.85 (m, 8H), 2.05 (d, 1H), 2.44 (ddd, 1H), 2.63 (ddd, 1H), 2,82 (s, 3H), 2.97 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.95 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).

Beispiel 215

cis-7'-Chlor-4'-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]- 3,4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1.25-1.85 (m, 8H), 1.86 (d, 1H), 2.79 (ddd, 1H), 2,82 (s, 3H), 2.93 (ddd, 1H), 2.97 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 9.19 (s, 1H).

Beispiel 216

cis-7'-Chlor-3',4'-dihydro-4'-[(2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.69 (ddd, 1H), 0.92 (ddd, 1H), 1.71 (ddd, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.13 (ddd, 1H), 2.20 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 9.65 (d, 1H).

Beispiel 217

(-)-2-Chlor-5-(1H-indazol-4-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8,-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol und

(+)-2-Chlor-5-(1H-indazol-4-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8,-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol

(-)-6-Chlor-1-(1H-indazol-4-ylamino)-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol und

(+)-6-Chlor-1-(1H-indazol-4-ylamino)-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Die nach den in den obigen Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellte racemische Verbindung (324,2 mg) wird auf der Etherstufe an einer chiralen Säule (Chiralpak AD 20µ, Eluens Hexan/Ethanol) in ihre Enantiomeren getrennt. Erhalten werden 122,8 mg des (-)-Enantiomers und 147,1 mg des (+)-Enantiomers.

(-)-Enantiomer: $[\alpha]_D$ = -0,8 (c = 1, MeOH)

(+)-Enantiomer: $[\alpha]_D$ = +1,0 (c = 1, MeOH)

(-)-2-Chlor-5-(1H-Indazol-4-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8,-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol und

(+)-2-Chlor-5-(1H-Indazol-4-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8,-tetrahydro-naphthalin-1,6-diol

Aus 115,8 mg des (-)-enantiomeren Ethers werden durch Etherspaltung mit BBr_3 24 mg (21,4%) des Phenols gewonnen.

Aus 141,2 mg des (+)-enantiomeren Ethers werden durch Etherspaltung mit BBr_3 91,5 mg (66,9%) des Phenols gewonnen.

Beispiel 218

5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(pentafluorethyl)pentanal:

Analog zu Beispiel 7 werden 687 mg Ethyl-4-(2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat (WO 00/32584) mit 1 g (Pentafluorethyl)trimethylsilan und 0.5 ml (Tetrabutylammoniumfluorid Lösung (1M in THF)) in 18 ml THF zu g Ethyl-4-(2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(pentafluorethyl)- pentanoat umgesetzt. 450 mg des erhaltenen Esters in 12 ml Diethylether werden portionsweise bei 0°C mit 66 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach Rühren für 11 h wird auf gesättigte Bicarbonat Lösung gegeben und durch Kieselgur filtriert. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Man erhält 420 mg Diol als gelbes Öl. 400 mg des Diols werden mit 0.11 ml Oxalylchlorid , 0.21 ml DMSO und 1 ml Triethylamin zum entspechenden Aldehyd oxydiert. Es wird mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester 0 -> 5%) erhält man 288 mg der Titelverbindung als gelbes Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.26 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.77-6.95 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.13-7.28 (m, 1H), 8.95 (s, 1H)

5-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(pentafluorethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 180 mg 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(pentafluorethyl)pentanal und 83 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 70 mg des Imins mit 58 mg Aluminiumtrichlorid in 1.5 ml Dichlormethan 7 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.52 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.09 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.38 (t, 1H), 8.23 (d, 1H)

Beispiel 219:

5-[(6-Chlor-4,4-dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-6-methylchinolin-2(1H)-on

5-Amino-6-methylchinolin-2(1H)-on:

4.12 g 2-Chlor-6-methylchinolin (J. Med. Chem. 1992, pp. 2761-2768) werden bei 0°C zu einer Lösung aus 15 ml Salpetersäure 100% und 2 ml Schwefelsäure 96% gegeben. Nach 4 Stunden bei 0°C wird auf Wasser gegeben und das Produkt abfiltriert. Man erhält 4.66 g 2-Chlor-6-methyl-5-nitrochinolin als beigen Feststoff. Dieser wird 80 Stunden bei 100°C in 46 ml Eisessig und 26 ml Wasser umgesetzt. Das so erhaltenen 6-Methyl-5-nitrochinolin-2(1H)-on wird aus der Reaktionslösung abfiltriert. Die erhaltenen 3.45 g Produkt werden mit Wasserstoff unter Normaldruck in Methanol an Palladium auf Aktivkohle zum Anilin umgesetzt. Es werden 2.89 g der Titelverbindung als beiger Feststoff erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 2.08 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.06 (d, 1H=, 8.18 (d, 1H), 11.32 (s, 1H)

5-[(6-Chlor-4,4-dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino)-6-methylchinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 500 mg 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 300 mg 5-Amino-6-methylchinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 80 mg des Imins mit 2.5 ml Titantetrachlorid Lösung (1M in Dichlormethan) in 4.3 ml Dichlormethan 10 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.57 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.87 (d, 1H), 2.12 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.87 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.57 (s, 1H)

Beispiel 220

5-[(2,5-Dihydroxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 74 mg der Verbindung Beispiel 41 mit 0.48 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) bei 40°C 19 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.53 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.01 (d, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.47-6.56 (m, 2H), 6.58-6.65 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 8.22 (d, 1H)

Beispiel 221

5-[[2-Hydroxy-5-methoxy-2-(pentafluorethyl)-4,4,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(pentafluorethyl)pentanal

Analog zur Synthese von 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(pentafluorethyl)-pentanal werden 1.05 g der Titelverbindung ausgehend von 1.7 g Ethyl-4-(2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat (Beispiel 41) mit 1.4 g (Pentafluorethyl)trimethylsilan, anschließender Reduktion mit 344 mg Lithiumaluminiumhydrid und abschließender Oxidation unter Swern Bedingungen erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.36 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.23 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.48 (d, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.93 (s, 1H)

5-[[2-Hydroxy-5-methoxy-2-(pentafluorethyl)-4,4,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 200 mg 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(pentafluorethyl)pentanal und 93 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 80 mg des Imins mit 1.6 ml Titantetrachlorid Lösung (1M in Dichlormethan) in 5 ml Dichlormethan 2 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.48 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.12 d, 1H), 2.16 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.21 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.40 (t, 1H), 8.23 (d, 1H)

Beispiel 222

5-[[2-Hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-4,4,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

Ethyl-4-(2-methoxy-3-methylphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat

Analog zu Beispiel 7 wird Methyl-2-methoxy-3-methylbenzoat aus 30 g 3-Methylsalicylsäure und 60 ml Methyljodid mit 125 g Kaliumcarbonat in 640 ml DMF hergestellt. Der Ester wird durch Reaktion mit 129 ml Methylmagnesiumchlorid (3M in THF) in 435 ml THF zu 1-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-1-methylethanol umgesetzt. 20.8

g des erhaltenen Produktes werden mit 27.1 g 2-(Trimethylsilyloxy)-acrylsäureethylester in 410 ml Dichlormethan bei 0°C mit 10.4 ml Zinntetrachlorid zu 12.63 g der Titelverbindung umgesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28 (t, 3H), 1.48 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (d, 1H)

4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

Analog zu Beispiel 7 werden 14.68 g Ethyl-4-(2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat mit 21.6 ml (Trifluormethyl)trimethylsilan und 9.7 ml Tetrabutylammoniumfluorid Lösung (1M in THF) in 195 ml THF zu 13.73 g Ethyl-4-(2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanoat umgesetzt. Das Produkt wird mit 2.84 g Lithiumaluminiumhydrid in 560 ml Diethylether zu 11.62 g 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanol reduziert. Die Oxidation des Diols erfolgt analog Beispiel 7 unter Swern Bedingungen mit 3.8 ml Oxalylchlorid, 7.1 ml DMSO und 26.5 ml Triethylamin zu 5.91 g der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.44 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.22 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.90-7.12 (m, 3H), 8.93 (s, 1H)

5-[[2-Hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-4,4,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 600 mg 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 315 mg 5-Aminochinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 370 mg des Imins mit 8.3 ml Titantetrachlorid (1M in Dichlormethan) in 20 ml Dichlormethan 12 mg der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.52 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.16 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.38 (t, 1H), 8.21 (d, 1H)

Beispiele 223 und 224

4-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalid und 4-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalid

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 600 mg 4-(2-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 308 mg 4-Aminophthalid das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 640 mg des Imins mit 7.7 ml Bromtribromid

Lösung (1M in Dichlormethan) 165 mg 4-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalid als Fraktion 1 und 115 mg 4-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalid als Fraktion 2.

Fraktion 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.03 (d, 1H), 2.13 (d, 1H), 3.17 (d, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 5.01 (d, 1H), 5.11-5.24 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 2H)

Fraktion 2: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.55 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.04 (d, 1H), 2.12 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.42 (t, 1H)

Beispiele 225 und 226

(-)-4-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalid und

(+)-4-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalid

Trennung von (+/-)-4-[[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalid

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (95 : 5, vv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 421, $[\alpha]_D$ –79.3° (c = 0.9, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 421

Beispiele 227 und 228

(-)-4-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalid und

(+)-4-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalid

Trennung von (+/-)-4-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalid

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 407, $[\alpha]_D$ –66.0° (c = 1.0, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 407

Beispiel 229

5-[(5-Methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl -1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino)-2-methylphthalazin-1-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 500 mg 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 288 mg 5-Amino-2-methylphthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 werden 90 mg des Imins durch Reaktion mit 0.4 ml Titantetrachlorid (1M in Dichlormethan) in 5 ml Dichlormethan umgesetzt und 25 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.42 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.05 (d, 1H), 2.14 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.38 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 8.63 (s, 1H)

Beispiele 230 und 231

(-)-5-[(5-Methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl -1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino)-2-methylphthalazin-1-on und
(+)-5-[(5-Methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl -1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino)-2-methylphthalazin-1-on

Trennung von (+/-)-5-[(5-Methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl -1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino)-2-methylphthalazin-1-on

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Ethanol als Eluent getrennt. Man erhält so das (-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 461 und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 461, $[\alpha]_D$ +4.9° (c = 0.7, $CHCl_3$)

Beispiel 232

5-[(6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)amino)-2-methylphthalazin-1-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 1.0 g 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 542 mg 5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 werden 840 mg des Imins durch Reaktion mit 43.6 ml Titantetrachlorid (1M in Dichlormethan) in 40 ml Dichlormethan umgesetzt und 114 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR(DMSO): δ = 1.47 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 8.64 (s, 1H)

Beispiele 233 und 234

(-)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on und

(+)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

Trennung von (+/-)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vvv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 481/483 und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 481/483, $[\alpha]_D$ +10.6° (c = 0.8, $CHCl_3$)

Beispiel 235

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

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 20 mg 5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on mit 0.13 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) bei 40°C 19 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.52 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.42 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H)

Beispiel 236

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

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 26 mg (-)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on mit 0.5 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) in 0.25 ml Dichlormethan bei 40°C 23 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.52 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.42 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H)

Beispiel 237

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

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 20 mg (+)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2-methylphthalazin-1-on mit 0.4 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) in 0.25 ml Dichlormethan bei 40°C 12 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.52 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.42 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H)

Beispiel 238

(+)-5-[[2,5-Dihydroxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-amino)-2-methylphthalazin-1-on

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 20 mg 5-[[5-Methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl -1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2-methylphthalazin-1-on mit 0.13 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) bei 40°C 19 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.46 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.01 (d, 1H), 2.06 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.35 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.53-6.63 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

Beispiel 239

5-[[5-Methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-4,4,6-trimethyl -1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2-methylphthalazin-1-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 600 mg 4-(3-Methyl-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 316 mg 5-Amino-2-methylphthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 werden 460 mg des Imins durch Reaktion mit 5.2 ml Titantetrachlorid (1M in Dichlormthan) in 23 ml Dichlormethan umgesetzt und 36 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.45 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.96 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.40 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 8.63 (s, 1H)

Beispiel 240

5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 1.0 g 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 494 mg 5-Amino-phthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 werden 775 mg des Imins durch Reaktion mit 24.9 ml Titantetrachlorid (1M in Dichlormethan) in 46 ml Dichlormethan umgesetzt und 483 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.47 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.99 (d, 1H), 2.13 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.45 (d, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.56 (s, 1H)

Beispiele 241 und 242

(-)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1-on und

(+)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1-on

Trennung von (+/-)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1-on

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vvv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: Fp. = 267-270°C und das

(+)-Enantiomer: Fp. = 263-265°C, $[\alpha]_D$ +6.5° (c = 1.2, $CHCl_3$)

Beispiel 243

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

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 20 mg 5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1-on mit 0.13 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) bei 40°C 19 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.43 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.01 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 12.46 (s, 1H)

Beispiel 244

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

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 100 mg (-)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalazin-1-on mit 2.1 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) in 1 ml Dichlormethan bei 40°C 94 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.43 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.01 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 12.46 (s, 1H)

Beispiel 245

(+)-5-[[6-Chlor-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-amino)-phthalazin-1-on

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 100 mg (+)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalazin-1-on mit 2.1 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) in 1 ml Dichlormethan bei 40°C 82 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.43 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.01 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 12.46 (s, 1H)

Beispiel 246

5-[[2-Hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-phthalazin-1-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 500 mg 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 287 mg 5-Amino-phthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 werden 320 mg des Imins durch Reaktion mit 7.2 ml Titantetrachlorid (1M in Dichlormethan) in 20 ml Dichlormethan umgesetzt und 80 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.43 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.06 (d, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.38 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.54 (s, 1H)

Beispiele 247 und 248

(-)-5-[[2-Hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1-on und

(+)-5-[[2-Hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-4,4,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

Trennung von (+/-)-5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-5-methoxy-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Ethanol als Eluent getrennt. Man erhält so das (-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 447, $[\alpha]_D$ -3.4° (c = 0.7, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 447, $[\alpha]_D$ +3.7° (c = 1.1, $CHCl_3$)

Beispiel 249

5-[[2-Hydroxy-5-methoxy-2-(pentafluorethyl)-4,4,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-phthalazin-1-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 250 mg 4-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(pentafluorethyl)pentanal und 118 mg 5-Amino-phthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 werden 65 mg des Imins durch Reaktion mit 0.38 ml Titantetrachlorid (1M in Dichlormethan) in 6 ml Dichlormethan umgesetzt und 8 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.40 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 2.19 (d, 1H), 2.29 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.46 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 8.43 (s, 1H)

Beispiel 250

5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-8-fluor-chinolin-2(1H)-on

6-Amino-8-fluorchinolin-2(1H)-on

10 g 2,5-Difluoranilin und 6 g Pyridine in 350 ml Dichlormethan werden tropfenweise bei 0°C mit 12.9 g Zimtsäurechlorid versetzt und bis zum vollständigen Umsetz bei 0°C gerührt. Der Ansatz wird auf 2N Salzsäure gegeben und es wird mit Dichlormethan extrahiert. Es wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum

eingeengt. Der erhaltenen Feststoff wird mit 11.1 g Aluminiumchlorid versetzt und 8 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 2.9 g 5,8-Difluorchinolin-2(1H)-on. Diese werden in 100 ml Ethylenglycol in Anwesenheit von 780 mg Kupfer(II)oxid 20 Stunden bei 200°C in einer Ammoniak Athmosphäre bei 60 bar umgesetzt. Nach Chromatogrpie an Kieselgel erhält man dabei 5-Amino-8-fluorchinolin-2(1H)-on als Fraktion A und 2,5-Diamino-8-fluorchinolin als Fraktion B.

Fraktion A: ^{1}H-NMR (DMSO): δ = 5.73 (s, 2H), 6.28 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 11.31 (s, 1H).

Fraktion B: ^{1}H-NMR (DMSO): δ = 5.36 (s, 2H), 6.23 (dd, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H).

5-[[6-Chlor-4,4-dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-8-fluor-chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 250 g 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 137 mg 5-Amino-8-fluorchinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Die Titelverbindung wird analog Beispiel 3 durch Umsetzung des gebildeten Imins mit 1.4 ml Titantetrachlorid-Lösung (1M in Dichlormethan) erhalten.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.53 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.14 (s, 1H), 6.51-6.61 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H).

Beispiel 251

2-Amino-5-[[6-chlor-4,4-dimethyl-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-8-fluor-chinolin

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 250 g 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 137 mg 2,5-Diamino-8-fluorchinolin das entsprechende Imin hergestellt. Die Titelverbindung wird analog Beispiel 3 durch Umsetzung des gebildeten Imins mit 1.0 ml Titantetrachlorid-Lösung (1M in Dichlormethan) erhalten.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.54 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.11 (s, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H).

Beispiele 252 und 253

5-[[4,4-Dimethyl-6-fluor-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-8-fluor-chinolin-2(1H)-on und 2-Amino-5-[[4,4-

dimethyl-6-fluor-2-hydroxy-5-methoxy-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-8-fluor-chinolin

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 237 g 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 137 mg eines Gemisches aus 5-Amino-8-fluorchinolin-2(1H)-on und 2,5-Diamino-8-fluorchinolin ein Gemisch der entsprechenden Imine hergestellt. Analog zu Beispiel 3 wird das Gemisch der Imine mit 2.5 ml Titantetrachlorid-Lösung (1M in Dichlormethan) umgesetzt und die beiden Titelverbindungen nach Chromatographie an Kieselgel erhalten.

Fraktion A: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.53 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.08 (d, 1H), 2.23 (d, 1H), 3.95 (d, 3H), 5.11 (s, 1H), 6.50-6.61 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H).

Fraktion B: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.52 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.08 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.09 (s, 1H), 6.40-6.57 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.02-7.20 (m, 2H), 8.18 (t, 1H).

Beispiel 254

5-[(7-Fluor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclobutan-1,1'-naphthalin-4-yl)amino)-chinolin-2(1H)-on

3-[(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclobutyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal

Analog der Synthese von 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal in Beispiel 3 wird 3-[(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclobutyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal ausgehend von 2,6-Difluoranisol und Cyclobutancarbonitril erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.75-1.90 (m, 1H), 2.10-2.40 (m, 3H), 2.48-2.57 (m, 2H), 2.83 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 3.94 (d, 3H), 6.75 (dt, 1H), 6.83-7.02 (m, 2H), 8.94 (s, 1H).

5-[(7-Fluor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclobutan-1,1'-naphthalin-4-yl)amino)-chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 350 g 3-[(3-Fluor-2-methoxyphenyl)cyclobutyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)pentanal und 200 mg 5-Amino-chinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Analog zu Beispiel 3 wird das Imin mit 1.6 ml Titantetrachlorid-Lösung (1M in Dichlormethan) umgesetzt und 35 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 2.10-2.29 (m, 4H), 2.40-2.56 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 1H), 4.09 (d, 3H), 5.14 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 8.20 (d, 1H).

Beispiel 255

5-[(3,8-Dihydroxy-7-fluor-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclobutan-1,1'-naphthalin-4-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 20 mg 5-[(7-Fluor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclobutan-1,1'-naphthalin-4-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on mit 0.22 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) bei Raumtemperatur 12 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.81-1.94 (m, 1H), 2.08-2.27 (m, 3H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.75 (d, 1H), 3.08 (q, 1H), 3.44 (q, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.37 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

Beispiel 256

5-[(7-Fluor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclopentan-1,1'-naphthalin-4-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

3-[(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopentyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal

Analog der Synthese von 4-(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentanal in Beispiel 3 wird 3-[(3-Fluor-2-methoxyphenyl)-cyclopentyl]-2-hydroxy-2-trifluormethyl-pentanal ausgehend von 2,6-Difluoranisol und Cyclopentancarbonitril erhalten.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.15-2.26 (m, 8H), 2.33 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.98 (d, 3H), 6.82-6.93 (m, 2H), 6.94-7.05 (m, 1H), 8.98 (s, 1H).

5-[(7-Fluor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclopentan-1,1'-naphthalin-4-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 350 g 3-[(3-Fluor-2-methoxyphenyl)cyclobutyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)pentanal und 190 mg 5-Amino-chinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Analog zu Beispiel 3 wird das Imin mit 5.25 ml Titantetrachlorid-Lösung (1M in Dichlormethan) umgesetzt und 193 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53-1.67 (m, 1H), 1.73-2.15 (m, 6H), 2.28-2.48 (m, 3H), 3.95 (d, 3H), 4.81 (bs, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 6.47-6.58 (m, 3H), 6.82 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 8.18 (d, 1H).

Beispiel 257

5-[(3,8-Dihydroxy-7-fluor-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclopentan-1,1'-naphthalin-4-yl)amino]-chinolin-2(1H)-on

Analog Beispiel 3 werden ausgehend von 60 mg 5-[[7-Fluor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclopentan-1,1'-naphthalin-4-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on mit 0.25 ml BBr_3 Lösung (1M in Dichlormethan) bei Raumtemperatur 17 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.45-1.57 (m, 1H), 1.72-1.88 (m, 2H), 1.90-2.12 (m, 3H), 2.18-2.43 (m, 3H), 2.70-2.85 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.38 (t, 1H), 8.22 (d, 1H).

Beispiel 258

5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-7-fluor-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 1.0 g 4-(4-Fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 560 mg 5-Amino-2-methylphthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 wird das gebildete Imin durch Reaktion mit 10 ml Bortribromid-Lösung (1M in Dichlormethan) umgesetzt und 45 mg der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1.47 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.07 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

Beispiele 259 und 260

(-)-5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-7-fluor-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on und

(+)-5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-7-fluor-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

Trennung von (+/-)-5-[[2,5-Dihydroxy-4,4-dimethyl-7-fluor-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on:

Das Enantiomerengemisch wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan / Ethanol (90 : 10, vvv) getrennt. Man erhält so das

(-)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 451, $[\alpha]_D$ –34.6° (c = 1.3, $CHCl_3$) und das

(+)-Enantiomer: MS (EI): M^+ = 451 , $[\alpha]_D$ +35.4° (c = 1.3, $CHCl_3$).

Beispiele 261 und 262

5-[[7-Brom-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer B und 5-[[7-Brom-2,5-dihydroxy-4,4-

dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2-methylphthalazin-1-on, Diastereomer A

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 800 mg 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 380 mg 5-Amino-2-methylphthalazin-1-on das entsprechende Imin hergestellt. Wie in Beispiel 3 wird das gebildete Imin durch Reaktion mit 9.4 ml Bortribromid-Lösung (1M in Dichlormethan) umgesetzt und 37 mg des Diastereomers B von 5-{[7-Brom-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2-methylphthalazin-1-on als Fraktion A und 11 mg des Diastereomers A von 5-{[7-Brom-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-2-methylphthalazin-1-on als Fraktion B erhalten.

Fraktion A: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.40 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.92 (d, 1H), 2.25 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.52 (s, 1H).

Fraktion B: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.55 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.24 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

Beispiel 263

5-{[7-Chlor-3,8-dihydroxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclohexan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino}-chinolin-2(1H)-on

3-[1-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-cyclohexyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)propanal

9,57 g (30,79 mmol) 3-[1-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-cyclohexyl]-2-oxopropionsäure (diese Verbindung wurde, ausgehend von den entsprechenden Ausgangsmaterialien, analog nach den in WO 98/54159 beschriebenen Vorschriften hergestellt) werden mit 191 ml Ethanol und 3,4 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach fünfstündigem Kochen am Rückfluß wird der Ansatz bis zur Trockene einrotiert und der Rückstand mit 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen und dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Erhalten werden 7,07 g (67,8%) des gewünschten Esters.

7,07 g (20,87 mmol) Ethyl-3-[1-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-cyclohexyl]-2-oxopropionat werden in 33 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,56 g (25,04 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan versetzt. Nach Zugabe von 51,1 mg Tetrabutylammoniumfluorid wird der Ansatz über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Methyl-tert.butylether verdünnt, einmal mit Wasser und anschließend mit Sole gewaschen. Nach dem

üblichen Aufarbeiten wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Die isolierten 5,71 g (60,4%) des Produkts werden in 70 ml Tetrahydrofuran mit 3,98 g (12,61 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Versetzen der Reaktionsmischung mit Wasser wird mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 2,63 g (51,1%) der gewünschten Verbindung: Ethyl-2-[1-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-cyclohexylmethyl]-3,3,3-trifluor-2-hydroxypropionat.

1,59 g (3,89 mmol) des vorstehend beschriebenen Esters werden in 14 ml Diethylether gelöst und bei 0°C portionsweise mit 110,7 mg (2,92 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt.Nach zweistündigem Rühren zwischen 0 und 5°C werden vorsichtig 3,4 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Es wird zehn Minuten kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach mehrmaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit Methyl-tert.butylether werden die vereinigten organischen Extrakte wie üblich behandelt. Nach Chromatographie am Flashmaster werden 750 mg (52,8%) eines Gemisches erhalten, das zu zwei Drittel aus dem gewünschten Aldehyd und zu einem Drittel aus dem Ester besteht. Daneben werden 201,4 mg des entsprechenden Alkohols (verunreinigt) erhalten.

5-[2-[1-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-cyclohexylmethyl]-3,3,3-trifluor-2-hydroxy-propylidenamino]-1H-chinolin-2-on

375 mg (0,683 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Aldehyds (gemeinsam mit dem Ester) werden in 3,6 ml Xylol mit 109,4 mg (0,683 mmol) 5- Amino-1H-chinolin-2-on und 388,3 mg (1,366 mmol) Titan-IV-isopropylat drei Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumchloridlösung und Ethylacetat versetzt. Nach zehnminütigem kräftigem Rühren wird die Mischung auf Extrelut gegeben und mit 100 ml Dichlormethan eluiert. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden neben 145 mg Ester 231,6 mg (66,9%, bezogen auf den Gehalt an Aldehyd) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,15-2,18 (9H), 2,38-2,65 (2H), 2,96 (1H), 3,93 (3H), 4,61 (1H), 6,40-6,60 (2H), 6,62-6,81 (2H), 7,08 (1H), 7,29-7,59 (3H), 8,07 (1H), 12,28 (1H).

5-[[7-Chlor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclohexan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino]-chinolin-2(1H)-on

151,6 mg (0,299 mmol) des vorstehend beschriebenen Imins werden in 2,8 ml Dichlormethan gelöst. Nach dem Zutropfen von 1,96 ml (1,796 mmol) Titantetrachlorid bei -15°C werden vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Bei 0°C wird vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und die Reaktionsmischung dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Nach Chromatographie am Flashmaster werden 67,9 mg (44,6%) der gewünschten Verbindung erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,30-1,90 (8H), 2,18 (1H), 2,30 -2,50 (1H), 2,53-2,70 (1H), 2,90 (1H), 4,00 (3H), 5,19 (1H), 6,52 (1H), 6,62 (1H), 6,70 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,38 (1H), 8,23 (1H).

5-[[7-Chlor-3,8-dihydroxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclohexan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino}-chinolin-2(1H)-on
65,9 mg (0,13 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen cyclischen Ethers werden mit 2,6 ml Bortribromid (1M in Dichlormethan) versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei –5°C wird vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und der nach dem Abrotieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 51,3 mg (80,1%) des gewünschten Phenols.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,15-1,87 (8H), 2,01 (1H), 2,40 -2,90 (3H, das DMSO Signal liegt mit in diesem Bereich), 5,29 (1H), 6,02 (1H), 6,20 (1H), 6,43 (1H), 6,48-6,65 (2H), 6,75 (1H), 7,15-7,30 (2H), 8,20 (1H), 9,10 (1H), 11,58 (1H).

Beispiel 264
5-[[7-Chlor-3,8-dihydroxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclohexan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino}-2H-isochinolin-1-on
5-[[7-Chlor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclohexan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino}-2H-isochinolin-1-on
149,7 mg (0,295 mmol) des Imins (hergestellt nach der im Beispiel 263 beschriebenen Vorschrift unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien) werden mit 1,93 ml (1,772 mmol) Titantetrachlorid zyklisiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographieren werden 34,9 m (23,3%) de gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,20-1,85 (8H), 2,05-2,50 (3H), 2,69 (1H), 3,93 (3H), 5,34 (1H), 5,98 (1H), 6,13 (1H), 6,80 (1H), 6,97 (1H), 7,05 (1H), 7,18 (1H), 7,20-7,38 (2H), 7,50 (1H), 11,25 (1H).

5-[[7-Chlor-3,8-dihydroxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclohexan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino]-2H-isochinolin-1-on

26,8 mg (0,053 mmol) des zuvor beschriebenen Ethers werden einer Etherspaltung wie in Beispiel 263 beschrieben unterworfen. Nach der üblichen Reaktionsdurchführung und der Chromatographie werden 13,5 mg (51,8%) des gewünschten Phenols erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,15-1,85 (8H), 2,00 (1H), 2,40-2,90 (3H), 5,30 (1H), 5,85 (1H), 6,09 (1H), 6,73 (1H), 6,81 (1H), 7,04 (1H), 7,10-7,30 (3H), 7,50 (1H), 9,12 (1H), 11,23 (1H).

Beispiel 265

7'-Chlor-4'-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-8'-methoxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

Zu 129,8 mg (0,248 mmol) des entsprechenden Imins, gelöst in 2,4 ml Dichlormethan, werden bei –20°C 1,61 ml (1,488 mmol) Titan-IV-chlorid zugetropft. Nach anderthalbstündigem Rühren im Temperaturbereich zwischen –20°C und +5°C wird der Ansatz wie üblich aufgearbeitet. Isoliert werden nach Chromatographie am Flashmaster 11,4 mg (8,8%) der gewünschten Verbindung.

MS (CI): 524 (100%)

Beispiel 266

5-[[7-Chlor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclopropyl-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino)-chinolin-2(1H)-on

3-[1-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)propanal

15,12 g (56,27 mmol) 3-[1-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure (diese Verbindung wurde, ausgehend von den entsprechenden Ausgangsmaterialien, analog nach den in WO 98/54159 beschriebenen Vorschriften hergestellt) werden mit 350 ml Ethanol und 6,3 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach fünfstündigem Kochen am Rückfluß wird der Ansatz bis zur Trockene einrotiert und der Rückstand mit 700 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen und dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel

Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Erhalten werden 12,36 g (74%) des gewünschten Esters.

6,18 g (20,83 mmol) Ethyl-3-[1-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionat werden in 33 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,55 g (24,99 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan versetzt. Nach Zugabe von 51 mg Tetrabutylammoniumfluorid wird der Ansatz über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Methyl-tert.butylether verdünnt, einmal mit Wasser und anschließend mit Sole gewaschen. Nach dem üblichen Aufarbeiten wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Die isolierten 5,65 g (66,4%) des Produkts werden in 76 ml Tetrahydrofuran mit 4,34 g (13,75 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Versetzen der Reaktionsmischung mit Wasser wird mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 2,39 g (47,4%) der gewünschten Verbindung: Ethyl-2-[1-(3-chlor-2-methoxyphenyl)-cyclopropylmethyl]-3,3,3-trifluor-2-hydroxypropionat.

0,850 mg (2,32 mmol) des vorstehend beschriebenen Esters werden in 8 ml Diethylether gelöst und bei 0°C portionsweise mit 66 mg (1,74 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach zweistündigem Rühren zwischen 0 und 5°C werden vorsichtig 2,7 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Es wird zehn Minuten kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach mehrmaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit Methyl-tert.butylether werden die vereinigten organischen Extrakte wie üblich behandelt. Nach Chromatographie am Flashmaster werden 490 mg (65,5%) eines Gemisches erhalten, das zu knapp zwei Drittel aus dem gewünschten Aldehyd und zu einem Drittel aus dem Ester besteht.

5-{2-[1-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)-cyclopropylmethyl]-3,3,3-trifluor-2-hydroxy-propylidenamino}-1H-chinolin-2-on

490 mg (0,972 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Aldehyds (als Gemisch mit dem Ester) werden in 5,1 ml Xylol mit 155,7 mg (0,972 mmol) 5- Amino-1H-chinolin-2-on und 552,6 mg (1,944 mmol) Titan-IV-isopropylat drei Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumchloridlösung und Ethylacetat versetzt. Nach zehnminütigem kräftigem Rühren wird die Mischung auf Extrelut gegeben und mit 200 ml Dichlormethan eluiert. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden neben 93,9 mg Ester 312,8 mg (69,2%, bezogen auf den Gehalt an Aldehyd) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,63-0,75 (1H), 0,79-0,90 (1H), 1,04-1,19 (2H), 2,10 (1H), 3,10 (1H), 4,00 (3H), 4,73 (1H), 6,74 (1H), 6,64 (1H), 6,75 (1H), 6,88-7,02 (2H), 7,29-7,43 (2H), 7,70 (1H), 8,10 (1H), 12,32 (1H).

5-[[7-Chlor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclopropan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino]-chinolin-2(1H)-on

232,8 mg (0,501 mmol) des vorstehend beschriebenen Imins werden in 4,7 ml Dichlormethan gelöst. Nach dem Zutropfen von 3,3 ml (3,009 mmol) Titantetrachlorid bei -20°C wird vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Bei 0°C wird vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und die Reaktionsmischung dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Nach Chromatographie am Flashmaster werden 111,8 mg (48%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,78-1,15 (3H), 1,78-2,09 (3H), 3,75 (3H), 5,06 (1H), 6,10-6,30 (3H), 6,45 (1H), 6,60 (1H), 6,98 (1H), 7,20 (1H), 7,30 (1H), 8,23 (1H), 11,60 (1H).

Beispiel 267

5-[[7-Chlor-3,8-dihydroxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2*H*-spiro(cyclopropan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino]-2H-isochinolin-1-on

5-[[7-Chlor-3-hydroxy-8-methoxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cyclopropan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino]-2H-isochinolin-1-on

113,8 mg (0,245 mmol) des Imins (hergestellt nach der im Beispiel 263 beschriebenen Vorschrift unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien), gelöst in 2,3 ml Dichlormethan, werden mit 1,6 ml (1,472 mmol) Titantetrachlorid zyklisiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographieren werden 36,8 m (32,3%) de gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,80-1,12 (3H), 1,82-2,09 (3H), 3,76 (3H), 5,09 (1H), 5,95 (1H), 6,37 (1H), 6,68 (1H), 6,81 (1H), 6,96 (1H), 7,16-7,28 (2H), 7,30 (1H), 7,52 (1H), 11,30 (1H).

5-[[7-Chlor-3,8-dihydroxy-3-(trifluormethyl)-3,4-dihydro-2H-spiro(cycloptopan-1,1'-naphthalin-4-yl)]amino]-2H-isochinolin-1-on

22,7 mg (0,049 mmol) des zuvor beschriebenen Ethers werden einer Etherspaltung wie in Beispiel 263 beschrieben unterworfen. Nach der üblichen Reaktionsdurchführung und der Chromatographie werden 10,9 mg (45,5%) des gewünschten Phenols erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 0,55-0,63 (1H), 0,73-0,84 (1H), 1,40-1,51 (1H), 1,80 (1H), 1,95-2,10 (2H), 5,02 (1H), 6,69 (1H), 6,75 (1H), 6,80 (1H), 6,98 (1H), 7,08 (1H), 7,25 (1H), 7,59 (1H).

Beispiel 268

7'-Chlor-4'-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

7'-Chlor-4'-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-8'-methoxy-3'-(trifluormethyl)-spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3'-ol

Zu 121,3 mg (0,252 mmol) des entsprechenden Imins, gelöst in 2,4 ml Dichlormethan, werden bei –20°C 1,64 ml (1,512 mmol) Titan-IV-chlorid zugetropft. Nach anderthalbstündigem Rühren im Temperaturbereich zwischen –20°C und +5°C wird der Ansatz wie üblich aufgearbeitet. Isoliert werden nach Chromatographie am Flashmaster 7,4 mg (6,1%) der gewünschten Verbindung (leicht verunreinigt).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,84-1,10 (3H), 1,92-2,13 (3H), 2,82 (3H), 3,79 (3H), 4,90 (1H), 5,65 (1H), 6,34 (1H), 7,00 (1H), 7,16 (1H), 7,37 (1H), 9,35 (1H).

7'-Chlor-4'-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-3',4'-dihydro-3'-(trifluormethyl)spiro[cyclopropan-1,1'(2'H)-naphthalin]-3',8'-diol

40 mg (0,083 mmol) des entsprechenden Imins werden bei 0°C mit 1,1 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Nach dreiviertel Stunde Rühren bei dieser Temperatur wird vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Nach Chromatographie am Flashmaster werden 15 mg (38,6%) des gewünschten Phenols erhalten.
MS (CI): 468 (100%)

Beispiel 269

[8-Hydroxy-1-methoxy-8,8-dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-yl]-acetonitril

Methyl-2-methoxy-3-methylbenzoat (RS 2690 F2)

199,9 g (1,45 mol) Kaliumcarbonat werden in 1,5 l Dimethylformamid vorlegt. Bei Raumtemperatur werden 100 g (657,29 mmol) 2-Hydroxy-3-methylbenzoesäure, gelöst in 250 ml Dimethylformamid, zugetropft. Nach 30minütigem Rühren werden 90 ml Methyliodid zugetropft und der Ansatz über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird

auf Eiswasser gegeben und dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 70,21 g (59,3%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,32 (3H), 3,85 (3H), 3,93 (3H), 7,07 (1H), 7,35 (1H), 7,65 (1H).

2-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-propan-2-ol

Zu 311,7 ml Methylmagnesiumbromid in Diethylether (3M) werden 70,21 g (389,64 mmol) Methyl-2-methoxy-3-methylbenzoat, gelöst in 640 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Dabei erwärmt sich die Reaktionsmischung auf ca. 48°C. Der Ansatz wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eisbadkühlung werden nun ca. 1,5 l gesättigte Ammoniumchloridlösung zugetropft und eine Stunde kräftig gerührt. Nach dreimaligem Extrahieren mit Methyl-tert.butylether werden die vereinigten organischen Extrakte mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Isoliert werden 71,37 g (> 100%) der gewünschten Verbindung, die roh weiter eingesetzt werden.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,65 (6H), 2,33 (3H), 3,89 (3H), 4,55 (1H), 6,99 (1H), 7,10 (1H), 7,18 (1H).

Ethyl-4-(2-methoxy-3-methylphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat

71,37 g (395,96 mmol) 2-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-propan-2-ol und 149 g (791,92 mmol) 2-Trimethylsilanyloxyacrylsäureethylester werden in 1,1 l Dichlormethan vorgelegt. Bei –78°C werden 44,8 ml (379,91 mmol) Zinntetrachlorid zugetropft und der Ansatz anschließend drei Stunden bei dieser tiefen Temperatur gerührt. Es werden vorsichtig 1,4 l halbkonzentrierte Kaliumcarbonatlösung zugetropft und die Reaktionsmischung dadurch auf Raumtemperatur gebracht. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird mehrfach an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 45,81 g (41,6%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,50 (6H), 2,30 (3H), 3,39 (2H), 3,78 (3H), 4,17 (2H), 6,97 (1H), 7,07 (1H), 7,15 (1H).

Ethyl-2-hydroxy-4-(2-methoxy-3-methylphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanoat

20 g (71,90) Ethyl-4-(2-methoxy-3-methylphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat und 12,3 g (86,28 mmol) (Trifluormethyl)trimethylsilan werden in 117 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden180 mg Tetrabutylammoniumfluorid zugegeben (Erwärmung auf ca. 35°C). Nach dem Rühren über Nacht werden 22,7 g (71,90 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid zugegeben und der Ansatz drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Verdünnen mit Methyl-tert.butylether wird die organische Phase dreimal mit Wasser und einmal mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 16,33 g (65,2%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,19 (3H), 1,43 (3H), 1,49 (3H), 2,30-2,44 (4H), 2,82 (1H), 3,50-3,68 (2H), 3,84 (3H), 4,00-4,13 (2H), 6,92 (1H), 7,00-7,10 (2H).

4-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-4-methyl-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol

16,33 g (46,88 mmol) des vorstehend beschriebenen Esters werden in 160 ml Diethylether gelöst und bei 0°C portionsweise mit 3,56 g (93,76 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach dem Rühren übers Wochenende bei Raumtemperatur wird vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft und anschließend eine Stunde kräftig gerührt. Nach dreimaligem Extrahieren mit Methyl-tert.butylether werden die vereinigten organischen Extrakte mit Sole gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 10,76 g (74,9%) des gewünschten Diols.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (3H), 1,58 (3H), 1,84 (1H), 2,24 (1H), 2,36 (3H), 2,59 (1H), 2,88 (1H), 3,28-3,40 (2H), 3,88 (3H), 6,99 (1H), 7,10 (1H), 7,20 (2H).

4-(3-Brommethyl-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentan-1,2-diol

3 g (9,79 mmol) 4-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-4-methyl-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol werden in 22 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 1,91 g (10,60 mmol) NBS und 5 mg Benzoylperoxid versetzt und 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Succinimids über einen Glasfaserfilter wird mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand (5,42 g > 100%) wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

[2-Methoxy-3-(4,4,4-trifluor-3-hydroxy-3-hydroxymethyl-1,1-dimethylbutyl)phenyl]acetonitril

5,42 g (14,07 mmol) der vorstehend beschriebenen Bromverbindung werden in einem Gemisch aus Dimethylformamid und Wasser(14 und 10,5 ml) mit 1,37 g (14,07 mmol) Kaliumcyanid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewachen und das Lösungsmittel nach dem Trocknen abrotiert. Erhalten werden nach Chromatographie am Flashmaster 2,6 g (55,8%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (3H), 1,60 (3H), 1,72 (1H), 2,22 (1H), 2,50 (1H), 2,92 (1H), 3,20-3,45 (2H), 3,80 (2H), 3,88 (3H), 7,13 (1H), 7,30-7,42 (2H).

[2-Methoxy-3-(4,4,4-trifluor-3-hydroxy-3-formyl-1,1-dimethylbutyl)phenyl]acetonitril
0,26 ml (2,99 mmol) Oxalylchlorid werden in 6,6 ml Dichlormethan auf –78°C gekühlt. Nach Zutropfen von 0,42 ml (5,98 mmol) Dimethylsulfoxid, gelöst in 1,2 ml Dichlormethan, wird 10 Minuten nachgerührt und anschließend werden 900 mg (2,72 mmol) [2-Methoxy-3-(4,4,4-trifluor-3-hydroxy-3-hydroxymethyl-1,1-dimethylbutyl)phenyl]acetonitril in 2,6 ml Dichlormethan zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei –78°C werden 1,88 ml (13,58 mmol) Triethylamin zugetropft, der Ansatz auf Raumtemperatur kommen lassen und anschließend anderthalb Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Versetzen mit Wasser wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte weden mit 1%iger Schwefelsäure, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen und dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Es verbleiben 599,4 mg (67,1%) des gewünschten Aldehyds.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,51 (3H), 2,32 (1H), 3,20 (1H), 3,51 (1H), 3,78 (2H), 3,89 (3H), 7,09 (1H), 7,19 (1H), 7,35 (1H), 9,06 (1H).

{2-Methoxy-3-(4,4,4-trifluor-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-5-ylimino)-methyl]-butyl)-phenyl}acetonitril
200 mg (0,607 mmol) des vorstehend beschriebenen Aldehyds in 3,4 ml Xylol werden mit 97,3 mg (0,607 mmol) 5-Amino-1H-chinolin-2-on und 345,1 mg (1,214 mmol) Titan-IV-isopropylat drei Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion werden Solelösung und Ethylacetat zugegeben. Nach 30minütigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Extrelute gegeben und mit 200 ml Dichlormethan eluiert. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 228,7 mg (79,8%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,59 (3H), 2,38 (1H), 3,26 (1H), 3,34-3,55 (2H), 3,85 (3H), 4,66 (1H), 6,29 (1H), 6,69-6,80 (2H), 6,90 (1H), 7,16 (1H), 7,30-7,47 (2H), 7,51 (1H), 7,97 (1H), 12,18 (1H).

[6-Hydroxy-1-methoxy-8,8-dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-yl]-acetonitril

141,2 mg (0,299 mmol) Imin werden bei 0°C mit 4,5 ml einer 1M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und vier Stunden gerührt. Nach dem Zutropfen von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 8 mg (5,8%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,52 (3H), 1,70 (3H), 2,05 (1H), 2,19 (1H), 3,69 (2H), 3,79 (3H), 5,00-5,16 (2H), 5,64 (1H), 6,38 (1H), 6,50 (1H), 6,62 (1H), 7,05-7,19 (2H), 7,30 (1H), 8,15 (1H), 10,76 (1H).

Beispiel 270

[5-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-hydroxy-1-methoxy-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-yl]-acetonitril

(2-Methoxy-3-[4,4,4-trifluor-3-(8-fluor-2-methylchinazolin-5yl-iminomethyl)-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]phenyl)acetonitril

200 mg (0,61 mmol) des im Beispiel 269 beschriebenen Aldehyds werden mit 107,5 mg (0,61 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin und 345,1 mg (1,214 mmol) Titantetrachlorid in 3,4 ml Xylol 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographieren werden 129,5 mg (43,7%) des gewünschten Imins isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,41 (3H), 1,67 (3H), 2,35 (1H), 2,99 (3H), 3,35 (1H), 3,38-3,56 (2H), 3,85 (3H), 4,61 (1H), 6,50-6,60 (2H), 6,75 (1H), 7,17 (1H), 7,45 (1H), 7,55 (1H), 9,47 (1H).

[5-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-hydroxy-1-methoxy-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-yl]-acetonitril

100,9 mg (0,21 mmol) des vorstehend beschriebenen Imins werden mit 3,1 ml einer 1M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan bei 0°C wie üblich zyklisiert und aufgearbeitet. Isoliert werden nach Chromatographie am Flashmaster und anschließender Plattentrennung 7,5 mg (7,7%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,58 (3H), 1,74 (3H), 2,09-2,28 (2H), 2,95 (3H), 3,78 (2H), 3,83 (3H), 5,02 (1H), 5,30 (1H), 5,61 (1H), 6,69 (1H), 7,18-7,32 (2H), 7,50 (1H), 9,38 (1H).

Beispiel 271

1-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,6-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

2-Hydroxy-4-(2-methoxy-3-methylphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

2 g (6,53 mmol) des im Beispiel 269 beschriebenen 4-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-4-methyl-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol werden nach Swern analog zur Beschreibung in diesem Beipiel zum Aldehyd oxydiert. Isoliert werden nach dem üblichen Aufarbeiten und Reinigung am Flashmaster 1,20 g (60,3%) des gewünschten Aldehyds.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,46 (3H), 1,50 (3H), 2,23 (1H), 2,32 (3H), 3,38 (1H), 3,60 (1H), 3,85 (3H), 6,93(1H), 7,00 (1H), 7,10 (1H), 8,95 (1H).

1,1,1-Trifluor-2-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-methyl]-4-(2-methoxy-3-methylphenyl)-4-methylpentan-2-ol

150 mg (0,493 mmol) des beschriebenen Aldehyds werden wie üblich und schon mehrfach beschrieben mit 87,3 mg (0493 mmol) 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin und 280,3 mg (0,986 mmol) Titantetraisopropylat in 2,5 ml Xylol zum Imin umgesetzt. Nach Chromatographie werden 174,9 mg (76,6%) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,41 (3H), 1,65 (3H), 2,01 (3H), 2,29 (1H), 2,90 (3H), 3,49 (1H), 3,80 (3H), 4,55 (1H), 6,19 (1H), 6,50-6,60 (2H), 7,03 (1H), 7,40 (1H), 7,62 (1H), 9,30 (1H).

1-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,6-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

174,9 mg (0,377 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden mit Titantetrachlorid in Dichlormethan bei 0°C zyklisiert. Die Durchführung, Aufarbeitung und Chromatographie erfolgt wie schon mehrfach beschrieben. Isoliert werden 159,7 mg (91,3%) der gewünschten Verbindung als Diastereomerengemisch im Verhältnis 9:1 (die NMR-Daten beziehen sich auf das Hauptdiastereomer).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,59 (3H), 1,73 (3H), 2,10-2,28 (2H), 2,32 (3H), 2,86 (3H), 3,81 (3H), 4,99 (1H), 6,05 (1H), 6,10 (breit, 1H), 6,52 (1H), 6,89 (1H), 6,95-7,16 (2H), 9,20 (1H).

Beispiel 272

1-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,6-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

1,1,1-Trifluor-2-[(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-methyl]-4-(2-methoxy-3-methylphenyl)-4-methylpentan-2-ol

150 mg (0,493 mmol) des beschriebenen Aldehyds werden wie üblich und schon mehrfach beschrieben mit 96,2 mg (0,493 mmol) 5-Amino-7,8-difluor-2-methylchinazolin und 280,3 mg (0,986 mmol) Titantetraisopropylat in 2,5 ml Xylol zum Imin umgesetzt. Nach Chromatographie werden 155,5 mg (65,5%) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,63 (3H), 2,07 (3H), 2,28 (1H), 2,98 (3H), 3,50 (1H), 3,83 (3H), 4,49 (1H), 6,28 (1H), 6,52-6,62 (2H), 7,03 (1H), 7,62 (1H), 9,36 (1H).

1-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,6-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

155,5 mg (0,323 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden mit Titantetrachlorid in Dichlormethan bei 0°C zyklisiert. Die Durchführung, Aufarbeitung und Chromatographie erfolgt wie schon mehrfach beschrieben. Isoliert werden 101,6 mg (65,3%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (3H), 1,73 (3H), 2,08-2,28 (2H), 2,32 (3H), 2,93 (3H), 3,81 (3H), 4,93 (1H), 5,42 (1H), 5,81 (1H), 6,58 (1H), 6,95-7,09 (2H), 9,24 (1H).

Beispiel 273

5-[2,6-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-2-methyl-2H-phthalazin-1-on

2-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropannitril

50 g (339,72 mmol) 3-Methoxybenzylcyanid werden in 530 ml DMF gelöst und mit 96,4 g (6792,4 mmol) Methyliodid versetzt. Nach Kühlen auf 0°C werden zu der Reaktionsmischung innerhalb von vier Stunden 21,5 g (492,2 mmol) NaH (55%ige Suspension) portionsweise zugegeben. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf 700 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 500 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abrotiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 48,9 g (82,2%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,73 (6H), 3,85 (3H), 6,85 (1H), 7,02 (1H), 7,07 (1H), 7,31 (1H).

2-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropanal

25 g (142,67 mmol) des oben beschriebenen Nitrils werden in 570 ml Toluol gelöst. Bei –65 bis –60°C werden innerhalb von 75 Minuten 178 ml einer 1,2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wird begonnen, 815 ml einer 20%igen L-(+)-Weinsäurelösung zuzutropfen. Nach 150 Milliliter ist die Temperatur auf –10°C gestiegen. Der Rest der Weinsäurelösung wird zügig zugegeben und der Ansatz 16 Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit je 600 ml Diethylether geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der erhaltene Rückstand (25,1 g = 98,8%) wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,47 (6H), 3,83 (3H), 6,78-6,90 (3H), 7,30 (1H), 9,50 (1H).

Ethyl-E-4-(3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-enoat

33,6 g (114,3 mmol) Phosphonoessigsäuretriethylester werden in 148 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei 0°C werden 79,7 ml einer 2M Lösung von LDA in THF/Heptan/Ethylbenzol zugetropft (anderthalb Stunde). Nach einstündigem Rühren werden bei 0°C 24,3 g (136,34 mmol) 2-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropanal, gelöst in 130 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach fünftägigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf 250 ml verdünnte Ammoniumchloridlösung gegossen und zweimal mit je 400 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden wie üblich behandelt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 27,2 g (80,4%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,49 (6H), 3,81 (3H), 4,20 (2H), 5,80 (1H), 6,78 (1H), 6,85 (1H), 6,90 (1H), 7,12 (1H), 7,25 (1H).

Ethyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-methylpentanoat

27,2 g (109,5 mmol) Ethyl-E-4-(3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-enoat werden in 293 ml Ethylacetat mit 2,72 g Palladium auf Kohle versetzt (10%ig) und unter einer Wasserstoffatmosphäre 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird

durch Filtration über einen Glasfaserfilter entfernt und der nach dem Einengen verbleibende Rückstand (27,2 g = 99,2%) roh in die nächste Stufe eingesetzt.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,21 (3H), 1,32 (6H), 1,90-2,10 (4H), 3,82 (3H), 4,05 (2H), 6,74 (1H), 6,89 (1H), 6,93 (1H), 7,25 (1H).

Ethyl-4-(3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylpentanoat
27,2 g (108,65 mmol) Ethyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-methylpentanoat werden in 380 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Reaktionsmischung auf –70°C bis –65°C gekühlt. Innerhalb von zwei Stunden werden 304 ml einer 0,5 molaren Lösung von Kalium-bis-(trimethylsilylamid) in Toluol zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend 75 Minuten bei –70°C nachgerührt. 39,7 g (152,11 mmol) Davis Reagenz, gelöst in 380 ml Tetrahydrofuran, werden nun innerhalb von 90 Minuten zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei –70°C werden langsam 195 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugetropft, das Kältebad entfernt und dreißig Minuten kräftig gerührt. Nach dem Extrahieren mit Diethylether (zweimal mit je 600 ml) werden die vereinigten organischen Extrakte wie üblich mit Wasser und Sole behandelt. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 20,9 g (72,4%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,29 (3H), 1,40 (3H), 1,48 (3H), 1,85 (1H), 2,20 (1H), 2,50 (1H), 3,81 (3H), 3,99 (1H), 4,18 (2H), 6,76 (1H), 6,95 (1H), 7,00 (1H), 7,28 (1H).

Ethyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat
2019g (78,47 mmol) Ethyl 4-(3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-pentanoat werden in 820 ml Dichlormethan gelöst und mit 273 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Nach Zugabe von 39,7 g (392,36 mmol) Triethylamin wird der Ansatz portionsweise mit 31,2 g (196,18 mmol) SO_3/Pyridinkomplex versetzt und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ca. 400 ml Dichlormethan werden am Rotationsverdampfer abgezogen. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei leichter Kühlung mit 312 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und 20 Minuten kräftig gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Diethylether (je 600 ml) werden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und Sole gewaschen. Der nach dem Abrotieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 15,59 g (75,3%,) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,28 (3H), 1,48 (6H), 3,18 (2H), 3,80 (3H), 4,12 (2H), 6,74 (1H), 6,90 (1H), 6,95 (1H), 7,25 (1H).

Ethyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-(trimethylsilyloxy)-pentanoat

15,59 g (58,98 mmol) Ethyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat werden in 96 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 10,1 g (70,78 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan versetzt. Nach Zugabe von 144,5 mg Tetrabutylammoniumfluorid wird zweidreiviertel Stunden bei 0 bis 5°C gerührt. Der Ansatz wird auf 150 ml Eiswasser gegeben, zweimal mit Diethylether (je 300 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wie üblich behandelt. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Es werden 17,10 g (71,3%) des gewünschten Produkts (verunreinigt) isoliert, die so in die nächste Stufe eingesetzt werden.

4-(3-Methoxyphenyl)-2-(trifluormethyl)-penten-1,2-diol

6,77 g (16,65 mmol) (rac.) Ethyl-4-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-(trimethylsilyloxy)-pentanoat werden in 61 ml Diethylether gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1,26 g (33,31 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 5°C und anderthalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Hydrolyse wird die Mischung bei Eisbadkühlung tropfenweise mit mit 30 ml gesättigter $NaHCO_3$ Lösung versetzt. Es wird eine Stunde bei Eisbadkühlung und über Nacht bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 5,64 g (71,2%) eines Gemisches, bei dem die Trimethylsilylgruppe zum Teil auf der primären, zum Teil auf der sekundären Hydroxylgruppe sitzt. Daher wird das Gemisch (5,64 g) ohne weitere Reinigung in 72 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 4g (12,79 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat versetzt und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der vereinigten organischen Phase mit Wasser und Sole wird das Lösungsmittel getrocknet und abrotiert. Das Rohprodukt (5,8 g) wird gemeinsam mit einem weiteren durchgeführten Ansatz (7,97 g Einsatz; 10,4 g Ausbeute an Rohprodukt) an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden aus beiden Ansätzen 10,07 g des gewünschten Diols.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,53 (3H), 2,10-2,25 (1H), 2,80 (1H), 3,29-3,48 (2H), 3,83 (3H), 6,78 (1H), 6,97 (1H), 7,00 (1H), 7,28 (1H).

4-(3-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal

10,07 g (34,45 mmol) des vorstehend beschriebenen Diols werden wie schon mehrfach beschrieben nach Swern zum entsprechendne Aldehyd oxydiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 7,16 g (71,6%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,48 (3H), 2,32 (1H), 2,69 (1H), 3,69 (1H), 3,82 (3H), 6,78 (1H), 6,88 (1H), 6,93 (1H), 7,25 (1H), 8,88 (1H).

5-[4-(3-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylidenamino)-2-methyl-2H-phthalazin-1-on

300 mg (1,033 mmol) des oben beschriebenen 4-(3-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanals werden mit 180,9 mg (1,033 mmol) 5-Amino-2-methyl-2H-phthalazin-1-on zum Imin umgesetzt. Nach Reaktion, üblicher Aufarbeitung und Chromatographie werden 318,2 mg (68,8%) des gewünschten Imins erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,36 (3H), 1,55 (3H), 2,49 (1H), 2,78 (1H), 3,50 (3H), 3,90 (3H), 4,72 (1H), 6,40 (1H), 6,59 (1H), 6,78 (1H), 6,90 (1H), 7,05 (1H), 7,28 (1H, praktisch unter dem Chloroform), 7,53 (1H), 8,30 (1H), 8,43 (1H).

5-(2-Hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino-2-methyl-2H-phthalazin-1-on

100 mg (0,223 mmol) Imin werden wie im Beispiel 146 beschrieben mit Titantetrachlorid in Dichlormethan zyklisiert. Isoliert werden 43,4 mg (43,4%) der gewünschten Verbindung, und zwar als Diastereomerengemisch.

MS (ES+): 448 (100%)

5-[2,6-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-2-methyl-2H-phthalazin-1-on

37 mg (0,082 mmol) des im vorigen Abschnitt beschriebenen Ethers werden wie im Beispiel 146 beschrieben mit Bortribromid umgesetzt. Nach Durchführen der Reaktion und dem üblichen Aufarbeiten werden 20,9 mg (58,4%) der gewünschten Verbindung erhalten, und zwar als Diastereomerengemisch.

MS (ES+): 434 (100%)

Beispiel 274

1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

4-(3-Methoxyphenyl)-1,1,1-trifluor-2-[[8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino]-methyl]-4-methyl-pentan-2-ol

400 mg (1,722 mmol) 4-(3-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal werden wie in Beispiel 146 beschrieben mit 305,1 mg (1,722 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin zum Imin umgesetzt. Isoliert werden nach Chromatographie 494,4 mg (79,8%) des gewünschten Imins.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,34 (3H), 1,58 (3H), 2,40 (1H), 2,79 (1H), 3,00 (3H), 3,48 (3H), 4,78 (1H), 6,29-6,42 (2H), 6,74 (1H), 6,90 (1H), 7,00 (1H), 7,28-7,40 (2H), 9,64 (1H).

1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol (AM 2016)

150 mg (0,347 mmol) Imin werden in 2,5 ml Dichlormethan 0°C mit 1 ml Titantetrachlorid wie im Beispiel 146 beschrieben zyklisiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) werden 87,1 mg (58,1%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,42 (3H), 1,58 (3H), 2,08-2,23 (2H), 2,87 (3H), 3,79 (3H), 5,28 (1H), 6,73 (1H), 6,82 (1H), 6,99 (1H), 7,23 (1H), 7,68 (1H), 9,68 (1H).

1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

60 mg (0,133 mmol) 4-(3-Methoxyphenyl)-1,1,1-trifluor-2-[[8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino]-methyl]-4-methylpentan-2-ol werden unter Eisbadkühlung mit 1,3 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Nach 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Eis versetzt und tropfenweise gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, bis ein pH von 8 erreicht ist. Das Kältebad wird entfernt und die Mischung 15 Minuten kräftig gerührt. Nach dem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und anschließend mit Sole gewaschen.Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Erhalten werden letztlich 19,5 mg (33,5%) der gewünschten Verbindung .

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,41 (3H), 1,58 (3H), 2,07-2,21 (2H), 2,89 (3H), 5,24 (1H), 6,60 (1H), 6,78-6,91 (2H), 7,13 (1H), 7,59 (1H), 9,68 (1H).

Beispiel 275

5-(2,6-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-isochinolin-1-on

5-[2-Hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentylidenamino]-2H-isochinolin-1-on

271 mg (0,936 mmol) 4-(3-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal werden, wie schon mehrfach beschrieben, mit 150 mg (0,936 mmol) 5-Amino-2H-isochinolin-1-on zum Imin umgesetzt. Isoliert werden nach Chromatographie 341,1 mg (84,5%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,33 (3H), 1,55 (3H), 2,39 (1H), 2,79 (1H), 3,56 (3H), 4,95 (1H), 6,38-6,55 (2H), 6,78 (1H), 6,79-6,95 (2H), 7,09 (1H), 7,12-7,35 (3H), 8,31 (1H), 11,09 (1H).

5-(2-Hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-isochinolin-1-on

150 mg (0,347 mmol) des vorstehend beschriebenen Imins werden wie im Beispiel 274 beschrieben mit Titantetrachlorid in Dichlormethan zur gewünschten Verbindung zyklisiert. Nach Chromatographie werden 18,8 mg (12,5%) isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,42 (3H), 1,58 (3H), 2,05-2,24 (2H), 3,79 (3H), 5,15 (1H), 6,73 (1H), 6,89 (1H), 6,96 (1H), 7,05 (1H), 7,10-7,25 (2H), 7,49 (1H), 7,70 (1H).

5-(2,6-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-isochinolin-1-on

90 mg (0,208 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden wie in Beispiel 274 beschrieben direkt mit Bortribromid zum freien Phenol zyklisiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographieren werden 53,8 mg (61,7%) der gewünschten Verbindung als Diastereomerengemisch im Verhältnis 3:2 erhalten.

MS (ES+): 419 (100%)

Beispiel 276

5-(2,6-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on

5-[2-Hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentylidenamino]-1H-chinolin-2-on

300 mg (1,033 mmol) 4-(3-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-2-(trifluormethyl)-pentanal werden, wie schon mehrfach beschrieben, mit 165,4 mg (1,033 mmol) 5-Amino-1H-chinolin-2-on zum Imin umgesetzt. Isoliert werden nach Chromatographie 414,3 mg (92,7%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,33 (3H), 1,53 (3H), 2,40 (1H), 2,78 (1H), 3,58 (3H), 4,85 (1H), 6,08 (1H), 6,49 (1H), 6,72-6,83 (2H), 6,90 (1H), 7,08 (1H), 7,28-7,38 (3H), 8,18 (1H), 12,53 (1H).

5-(2-Hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on

150 mg (0,347 mmol) des vorstehend beschriebenen Imins werden wie im Beispiel 274 beschrieben mit Titantetrachlorid in Dichlormethan zur gewünschten Verbindung zyklisiert. Nach Chromatographie werden 35,8 mg (23,8%) des Diastereomers A isoliert und weitere 14,3 mg (9,5%) als Diastereomerengemisch. Die spektroskopischen Daten beziehen sich auf das reine Diastereomer.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,42 (3H), 1,59 (3H), 2,05-2,24 (2H), 3,80 (3H), 5,18(1H), 6,52 (1H), 6,61 (1H), 6,65-6,79 (2H), 6,95 (1H), 7,20 (1H), 7,39 (1H), 8,23 (1H).

5-(2,6-Dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-1H-chinolin-2-on

90 mg (0,208 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden wie in Beispiel 274 beschrieben direkt mit Bortribromid zum freien Phenol zyklisiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographieren werden 37,6 mg (43,1%) der gewünschten Verbindung als Diastereomerengemisch im Verhältnis 4:1 erhalten.

MS (ES+): 419 (100%)

Beispiel 277

7-Fluor-1-(6-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

4-Brommethyl-1-fluor-2-methoxybenzen

41,7 g (297,54 mmol) 2-Fluor-5-methylanisol werden mit 59,9 g (327,48 mmol) N-Bromsuccinimid und 145 mg Benzoylperoxid in 945 ml Tetrachlorkohlenstoff über Nacht am Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird Glasfaserfilter filtriert und der Rückstand (72,85 g > 100%) nach dem Abrotieren des Lösungsmittels roh in die nächste Stufe eingesetzt.

(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-acetonitril

72,85 g der zuvor beschriebenen Bromverbindung in ein Gemisch aus 330 ml Dimethylformamid und 209 ml Wasser gegeben. Nach Zugabe von 32,5 g (498,86 mmol) Kaliumcyanid bei Raumtemperatur (leichte Erwärmung) wird der Ansatz über

Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen und dasLösungsmittel nach dem Trocknen abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmitel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 33,34 g (61,4%) des gewünschten Nitrils.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,72 (2H), 3,93 (3H), 6,83 (1H), 6,93 (1H), 7,09 (1H).

2-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropionitril

16,67 g (100,93 mmol) (4-Fluor-3-methoxyphenyl)-acetonitril werden mit 30,1 g (211,96 mmol) Methyliodid in 158 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei 0°C werden portionsweise 8,50 g (211,96 mmol) einer 55-60%igen Natriumhydridsuspension zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und anschließend dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen und Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 5,11 g (26,2%) der gewünschten Verbindung und 6,18 g der Monomethylverbindung, die nachalkyliert wird.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,72 (6H), 3,92 (3H), 6,95 (1H), 7,00-7,12 (2H).

2-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropionaldehyd

9,37 g (48,50 mmol) 2-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-methylpropionitril werden mit 39,98 ml (72,48 mmol) einer 1,2 M Lösung von DIBAL in Toluol bei –78°C reduziert, und zwar so, wie in einigen vorstehenden Beispielen beschrieben. Zur Hydrolyse werden Isopropanol und Weinsäure benutzt. Isoliert wird 9,31 g eines Gemisches, das zu einem Drittel aus dem Ausgangsmaterial und zu zwei Dritteln aus dem gewünschten Aldehyd entsteht. Dieses gemisch wird nochmals einer DIBAL Reaktion bei –78°C unterworfen und ergibt nach Aufarbeitung ein Gemisch (9,18g) , das aus dem Nitril , dem Aldehyd und dem entsprechenden Alkohol besteht. Dieses Gemisch wird ein weiteres Mal mit DIBAL reduziert, diesmal aber bei einer Temperatur von –10 bis 0°C. Nach dem Hydrolysieren mit Isopropanol werden 1,45 g des gewünschten Aldehyds und 5,68 g des entsprechenden Alkohols isoliert. Dieser Alkohol wird wie schon mehrfach beschrieben unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd oxydiert. Isoliert werden nach dem üblichen Aufarbeiten und Aufreinigen 5,09 g des gewünschten Aldehyds.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,48 (6H), 3,90 (3H), 6,75-6,87 (2H), 7,09 (1H), 9,49 (1H).

Ethyl-(E)-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-enoat

6,10 g 27,23 mmol) Triethylphosphonoacetat werden in 16,5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C werden 14,9 ml (29,12 mmol) LDA zugetropft und der Ansatz 30 Minuten bei 0°C gerührt. Nach Zutropfen von 5,34 g (27,22 mmol) des zuvor beschriebenen Aldehyds, gelöst in 16,5 ml Tetrahydrofuran, wird die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0°C wird vorsichtig Wasser zugetropft, zehn Minuten kräftig gerührt und anschließend dreimal mit Methyl-tert.butylether geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen und getrocknet. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 5,75 g (79,3%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,29 (3H), 1,48 (6H), 3,90 (3H), 4,20 (2H), 5,80 (1H), 6,79-6,90 (2H), 7,02 (1H), 7,10 (1H).

Ethyl-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methylpentanoat

5,75 g (21,59 mmol) Ethyl-(E)-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methylpent-2-enoat werden in 80 ml Ethanol mit Hilfe von 307,3 mg Pd/C (10%ig) über Nacht in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Die Reaktionsmischung wird über einen Glasfalterfilter abgesaugt und das Lösungsmittel abrotiert. Isoliert werden 5,69 g (98,3%) der gewünschten Verbindung, die roh weiter eingesetzt wird.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,22 (3H), 1,31 (6H), 1,90-2,10 (4H), 3,90 (3H), 4,08 (2H), 6,83 (1H), 6,91 (1H), 7,00 (1H).

Ethyl-4-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylpentanoat

5,69 g (21,21 mmol) Ethyl-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methylpentanoat werden wie in Beispiel 273 beschrieben mit 7,76 g (26,70 mmol) Davis Reagenz umgesetzt. Nach dem dort beschriebenen Aufarbeiten und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 2,98 g (49,5%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,29 (3H), 1,40 (3H), 1,48 (3H), 1,83 (1H), 2,20 (1H), 2,56 (1H), 3,85-3,99 (4H), 4,13 (2H), 6,90 (1H), 6,95-7,08 (2H).

Ethyl-4-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat

2,78 g (9,78 mmol) Ethyl-4-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylpentanoat werden wie in Beispiel 273 mit SO_3/Py in Dichlormethan zum entsprechenden α Ketoester oxydiert. Nach der Chromatographie am Flashmaster werden 2,48 g (89,9%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,28 (3H), 1,48 (6H), 3,15 (2H), 3,90 (3H), 4,12 (2H), 6,88 (1H), 6,90-7,03 (2H).

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

2,48 g (8,79 mmol) Ethyl-4-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxopentanoat werden über die im Beispiel 273 beschriebene Sequenz Trifluormethylierung mit Rupperts Reagenz, Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol und anschließender Oxydation des Alkohols nach Swern in den Aldehyd überführt. Isoliert werden letzlich über die drei Stufen 382,3 mg des gewünschten Aldehyds.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,48 (3H), 2,32 (1H), 2,66 (1H), 3,68 (1H), 3,90 (3H), 6,80-6,92 (2H), 7,02 (1H), 8,88 (1H).

1,1,1-Trifluor-4-(4-fluor-3-methoxyphenyl)-2-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylimino)-methyl]-4-methylpentan-2-ol

127,4 mg (0,413 mmol) 4-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methylphenyl-2-(trifluormethyl)-pentanal werden mit 73,2 mg (0,413 mmol) 8-Fluor-2-methychinazolin und 235,1 mg (0,827 mmol) Titan-IV-isopropylat in 2,2 ml Xylol wie schon mehrfach beschrieben zum entsprechenden Imin umgesetzt. Nach Chromatographie am Flashmaster werden 138,5 mg (71,7%) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H), 1,56 (3H), 2,44 (1H), 2,72 (1H), 2,99 (3H), 3,68 (3H), 4,77 (1H), 6,38 (1H), 6,70-6,90 (3H), 7,38-7,48 (2H), 9,65 (1H).

7-Fluor-1-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,6-diol

20 mg (0,043 mmol) des zuvor beschriebenen Imins werden mit 0,6 ml Bortribromid (1M Lösung in Dichlormethan) bei 0°C umgesetzt und so in das zyklisierte Phenol überführt. Isoliert werden nach Chromatographie am Flashmaster 7,1 mg (36,6%).

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,41 (3H), 1,56 (3H), 2,08-2,22 (2H), 2,89 (3H), 5,24 (1H), 6,84 (1H), 6,89-7,04 (2H), 7,59 (1H), 9,69 (1H).

Beispiel 278

5-[7-Fluor-2-hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1H-chinolin-2-on

5-[4-(4-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentylidenamino]-1H-chinolin-2-on

127 mg (0,413 mmol) des im Beispiel 277 beschriebenen Aldehyds werden wie dort beschrieben mit 66,32 mg (0,413 mmol) 5-Amino-1H-chinolin-2-on zum Imin umgesetzt.

Nach Chromatographie am Flashmaster werden 89,2 mg (47,9%) der gewünschten Verbindung isoliert.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,37 (3H), 1,53 (3H), 2,43 (1H), 2,71 (1H), 3,71 (3H), 4,85 (1H), 6,10 (1H), 6,70-6,92 (4H), 7,30-7,42 (3H), 8,15 (1H), 12,42 (1H).

5-[7-Fluor-2-hydroxy-6-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1H-chinolin-2-on

89,2 mg (0,198 mmol) des vorstehend beschriebenen Imins werden in 1,9 ml Dichlormethan mit 1,3 ml (1,188 mmol) Titantetrachlorid zum cyclischen Ether umgesetzt. Nach Chromatographie am Flashmaster werden 5,7 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,60 (3H), 2,00-2,29 (2H), 3,88 (3H), 5,00 (1H), 5,07 (1H), 5,68 (1H), 6,45-6,60 (3H), 6,85-7,02 (2H), 7,32 (1H), 8,20 (1H), 10,05 (1H).

Beispiel 279

6-Fluor-1-[(2-methylchinolin-5-yl)amino]-4-ethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0.97 (s, 3H), 1.79 (qdd, 1H), 1.96 (qdd, 1H), 2.19 (dd, 1H), 2.36 (dd, 1H), 2,73 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 8.11 (d, 1H).

Beispiele 280 und 281

5-[[7-Brom-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on, Diastereomer A und 5-[[7-Brom-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on, Diastereomer B

Analog Beispiel 10 wird ausgehend von 800 mg 4-(4-Brom-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und 348 mg 5-Amino-chinolin-2(1H)-on das entsprechende Imin hergestellt. Man erhält durch Reaktion von 800 mg des Imins mit 7.9 ml Bortribromid-Lösung (1H in Dichlormethan) 16 mg des Diastereomers A von 5-[[7-Brom-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on (Fraktion A) und 79 mg des Diastereomers B von 5-[[7-Brom-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

Fraktion A: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.40 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.90 (d, 1H), 2.25 (d, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 3H), 8.20 (d, 1H).

Fraktion B: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1.54 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.05 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 8.22 (d, 1H).

Beispiel 282

1,6-Dihydroxy-8,8-dimethyl-5-(1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

75 mg (0,166 mmol) 5-(6-Chlor-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino)-2H-isochinolin-1-on werden in 1,3 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon gelöst und mit 16,27 mg (0,332 mmol) Natriumcyanid und 36,27 mg (0,166 mmol) Nickel-II-bromid, wie in Beipiel 160 beschrieben, in der Mikrowelle umgesetzt. Die schwarze Reaktionsmischung wird über einen Glasfaserfilter gegeben. Nach dem Waschen mit Ethylacetat wird das Filtrat noch mit zusätzlich 60 ml Ethylacetat versetzt. Es wird mit Wasser und mit Sole geschüttelt. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Aminplatte; Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert werden16,2 mg (22,1%) des gewünschten Nitrils

MS (ES+): 444 (100%); IR (Mikroskop, Matrix: Diamant): 2230.

Beispiel 283

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

5-Amino-isochinolin-1(2H)-on

2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester

30 g (165,6 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäure werden in 150 ml Methanol gegeben und nach Zugabe von 2,9 ml konzentrierter Schwefelsäure zwei Tage am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Kristallisat (25,55 g = 79%) abgesaugt und so in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.50 (3H), 3.85 (3H), 7.56 (1H), 8.00 (1H), 8.05 (1H).

2-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester

25,55 g (130,9 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester werden in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben, mit 25,6 Gramm (141,7 mmol) N-Bromsuccinimid und
62,8 mg Benzoylperoxid versetzt. Nach sieben Tagen Kochen am Rückfluß wird nach dem Abkühlen das Succinimid abgesaugt und anschließend das Filtrat zur Trockene einrotiert. Zurück bleibt die gewünschte Verbindung, die roh in die nächste Stufe eingesetzt wird.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.00 (3H), 5,66 (2H), 7.55 (1H), 7.95 (1H), 8.10 (1H).

5-Nitroisocoumarin
16,4 g (84,03 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester werden mit 26,8 g (225,1 mmol) N, N-Dimethylformamiddimethylacetal in 85 ml Dimethylformamid 12 Stunden bei 130°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in Methyl-, tert.-butylether aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung wird die organische Phase getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abrotieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 8,73 g (54,4%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.39 (1H), 7.45 (1H), 7.68 (1H), 8.49 (1H), 8.65 (1H).

5-Nitroisochinolin-1(2H)-on
2,51 g (13,13 mmol) 5- Nitroisocoumarin werden in 100 ml Ethanol gegeben. Unter Druck wird im Autoklaven Ammoniak eingedrückt. Das Produkt fällt aus und wird abgesaugt. Isoliert werden 1,98 g (79,7%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.97 (1H), 7.45 (1H), 7.65 (1H), 8.43 (1H), 8.57 (1H), 11.5 (1H).

5-Aminoisochinolin-1(2H)-on

268,3 mg (1,51 mmol) 5-Nitroisochinolin-1(2H)-on werden mit 376,5 mg Ammoniumchlorid und 2,6 ml Wasser in 14 ml Ethanol und 5,4 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach portionsweiser Zugabe von 1,23 g Zinkpulver (Erwärmung auf 30 bis 35°C) werden zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Glasfaserfilter abgesaugt und mit Ethylacetat nachgewaschen. Nach dem Waschen des Filtrats mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung wird die organische Phase wie üblich getrocknet. Abfiltrieren des Trockenmittels und Abrotieren des Lösungsmittels ergeben 196,5 mg (88,1%) des gewünschten Amins.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.6 (2H), 6.68 (1H), 6.87.45 (1H), 7.00 (1H), 7.17 (1H), 7.39 (1H), 11.7 (1 H).

2-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-methylpropannitril

14,48 g (91,56 mmol) 2,6-Difluor-3-methylanisol werden in 800 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 272, 2 ml (137,35 mmol) einer 0,5 molaren Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol werden 25,31 g (366,26 mmol) Isobutyronitril zugetropft. Der Ansatz wird 10 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf eine 1 M HCl Lösung gegeben. Nach dreimaligem Extrahieren mit Methyl-tert. butylether werden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Einrotieren und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 10,32 g (49,5%) der gewünschten Verbindung erhalten.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.77 (6H), 2,29 (3H), 4.09 (3H), 6.86 (1H), 6.95 (1H).

2-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-methylpropanal

10,32 g (45, 33 mmol) des oben beschriebenen Nitrils werden in 138 ml Toluol gelöst. Unter Schutzgas werden bei -70°C 37,4 ml einer 1,2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol zugetropft. Nach dreistündigem Rühren werden 7,92 ml Isopropanol und nach kurzem Rühren 516 ml einer 10%igen L-(+)-Weinsäurelösung zugetropft. Die Temperatur steigt an, und der Ansatz wird über Nacht kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit Methyl-tert. butylether geschüttelt. Die vereinigten organischen

Extrakte werden mit Sole geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Da der erhaltene Rückstand (11,61 g > 100%) noch etwa 30% Aushangsmaterial enthält, wird er noch einmal den Reduktionsbedingungen unterworfen mit dem Unterschied, daß beim Aufarbeiten auf das Isopropanol verzichtet wird. Isoliert werden 9,94 g eines Produkts, das neben dem gewünschten Aldehyd noch das Ausgangsmaterial und den entsprechenden Alkohol enthält. Dieses Gemisch wird nochmals mit einer 1,2 M DIBAH Lösung in Toluol versetzt, diesmal allerdings bei –20° C und Nachrühren bei –10 bis 0°C, um eine einheitliche Verbindung zu erhalten. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden letztlich 5,82 g des entsprechenden Alkohols und 1,50 g des Aldehyds erhalten. Der Alkohol (5,82 g = 27,42 mmol) wird nach Swern bei –78°C zum Aldehyd oxydiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 5,22 g (90,6%) des gewünschten Aldehyds isoliert.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38 (6H), 2,29 (3H), 3.85 (3H), 6.83-6,98 (2H), 9.59 (1H).

(E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methylpent-2-ensäureethylester

Zu einer Lösung von 8,62 g (32,96 mmol) 2-Ethoxy-phosphonoessigsäuretriethylester in 20 ml absolutem THF werden bei 0°C 17,1 ml einer 2 molaren LDA-lösung in THF zugetropft. Nach 40minütigem Rühren bei 0°C werden 6,72 g (31,96 mmol) 2-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-methylpropanal, gelöst in 20 ml THF, bei 0°C zugetropft. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 80 ml Wasser versetzt und dreimal mit Methyl-tert. butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 8,74 g (84,3%) einer Mischung , die neben der gewünschten Verbindung auch noch Ausgangsmaterial (Aldehyd) enthält, der in der nächsten Stufe abgetrennt wird.

(E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methylpent-2-ensäure

8,74 g (26,95 mmol) (E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methylpent-2-ensäureethylester werden mit 245 ml einer 1 N NaOH in Ethanol/Wasser (2:1) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Wasser verdünnt und zweimal mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte enthalten den nicht umgesetzten Aldehyd aus der vorab beschriebenen Reaktion. Die Wasserphasen werden unter Eisbadkühlung vorsichtig mit conc. Salzsäure bis pH 3 angesäuert und dreimal mit je 300 ml Methyl-tert. butylether extrahiert. Diese Etherextrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand (6,41 g = 80,3%) roh in die nächste Stufe eingesetzt. Der wiedergewonnene Aldehyd wird nochmals der Sequenz Horner-Wittig Reaktion und anschließender Verseifung unterworfen. Dadurch werden weitere 2,29 g der gewünschten Verbindung (E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methylpent-2-ensäure erhalten. Da es sich bei der Verbindung um ein E/Z Gemisch (kein 1:1 Verhältnis) handelt, ist beim NMR Spektrum nur die Lage der Signale angegeben.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,98, 1,40, 1.53, 2,21, 3,38, 3.75-3,88, 6.72-6,85, 7,00.

4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure

8,70 g (29,36 mmol) der aus dem vorigen Ansatz erhaltenen (E/Z)-4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methylpent-2-ensäure werden mit 139 ml einer 1 molaren Schwefelsäure und 13,9 ml Eisessig versetzt und zwei Tage bei 90°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit festem Kaliumcarbonat basisch gestellt (Vorsicht, schäumt). Es wird dreimal mit Methyl-tert. butylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte nach DC Kontrolle verworfen. Die wässrige Phase wird mit conc. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Methyl-tert. butylether geschüttelt. Die Etherextrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der verbleibende Rückstand

(6,04 g = 76,6%) wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (6H), 2,25 (3H), 3.50 (2H), 3.93 (3H), 6.82 (1H),
6,95 (1H).

4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester
6,04 g (22,52 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure werden in 140 ml Ethanol gelöst, mit 2,5 ml Schwefelsäure versetzt und sechs Stunden am Rückfluß gekocht. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand vorsichtig mit 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Sole gewaschen. Nach Trocknen, Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einrotieren des Lösemittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 5,58 g (83,7%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (3H), 1.47 (6H), 2,23 (3H), 3.40 (2H), 3.95 (3H), 4,17 (2H), 6.79 (1H), 6.90 (1H).

4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-trifluormethyl-2-trimethylsilyloxy-pentansäureethylester
5,58 g (18,83 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester werden in 30 ml THF gelöst und bei 0°C mit 3,21 g (22,6 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan und 46,1 mg Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach sechsstündigem Rühren zwischen 0 und 5°C wird der Ansatz auf Eiswasser gegeben. Es wird dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Sole gewaschen. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 7,5 g (90,8%) der gewünschten Verbindung erhalten.

4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol
7,5 g (17,1 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-trimethylsilyloxy-pentansäureethylester werden in 60 ml Diethylether gelöst und bei 0 bis 5°C portionsweise mit 1,3 g (34,2 mmol) $LiAlH_4$

versetzt. Nach fünfstündigem Rühren bei Raumtemperatur werden zu der Reaktionsmischung unter Eisbadkühlung vorsichtig 60 ml gesättigte $NaHCO_3$ zugetropft. Eine Stunde wird kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Extrahieren mit Methyl-tert. butylether werden die organischen Phasen mit Sole geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 3,65 g (65,8%) des gewünschten Diols erhalten.
MS (CI): 342 (100%), 181 (18%).

4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal
1,57 g (12,31 mmol) Oxalylchlorid werden in 27 ml Dichlormethan vorgelegt und auf -78°C gekühlt . Nach Zutropfen von 1,93 g DMSO, gelöst in 5,2 ml Dichlormethan, wird der Ansatz fünf Minuten nachgerührt. Anschließend werden 3,65 (11,26 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)- 4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol, gelöst in 11,5 Milliliter Dichlormethan zugetropft. Nach zweistündigem Rühren wird der Ansatz vorsichtig mit 6,61 ml (56,28 mmol) Triethylamin versetzt. Nach anderthalbstündigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird Wasser zugegeben und der Ansatz zweimal mit Dichlormethan geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 1%iger Schwefelsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase wird das Lösungsmittel abrotiert. Zurück bleiben 2,79 g (76,9%) des Aldehyds erhalten, der roh weiter eingesetzt wird.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (3H), 1.45 (3H), 2.15-2,30 (5H), 3.29 (1H), 3.60 (1H), 4.02 (3H), 6.70-6,82 (2H), 9.10 (1H).

(rac.)-5-[[4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino]isochinolin-1(2H)-on
150 mg (0,465 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal, 74,5 mg (0,465 mmol) 5-Amino-isochinolin-1(2H)-on und 264,4 mg (0,930 mmol) Titantetraisopropylat werden in 2,5 ml Xylol fünf Stunden bei 120°C gerührt. Die Mischung wird mit Ethylacetat

verdünnt und einmal mit Sole gewaschen. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 98,6 mg (45,6%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (3H), 1.58 (3H), 1,89 (3H), 2.29 (1H), 3,30 (1H),
4.00 (3H), 4,79 (1H), 6,38 (1H), 6.67-6,78 (2H), 6,80 (1H), 7,20 (1H), 7,38 (1H), 7,55 (1H),
8,32 (1H), 11,0 (1H).

(rac.) 5-[[6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-1(2H)-on)

Zu 98,6 mg (0,212 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung rac-5-[[4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino}isochinolin-1(2H)-on werden bei 0°C 1,39 ml (1,27 mmol) Titantetrachlorid vorsichtig zugetropft und anschließend drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach dreimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte werden gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 63,3 mg (64,2%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.52 (3H), 1.87(3H), 2,05-2.20 (5H), 3.98 (3H), 5,10 (1H), 6,80-6,95 (2H), 7,08 (1H), 7,19 (1H), 7,40 (1H), 7,70 (1H).

(rac.) 5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-1(2H)-on

59,7 mg (0,128 mmol) (rac.) 5-[[6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-1(2H)-on werden bei 0° C mit einer 1,3 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und eine Stunde bei 0 bis 5°C gerührt. Bei –10°C wird nun vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Nach 10minütigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz dreimal mit

Methyl-tert. butylether extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 46,5 mg (80,3 %) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.56 (3H), 1.70 (3H), 2,00-2.20 (5H), 5,09 (1H), 6,65 (1H), 6,85 (1H), 7,05 (1H), 7,18 (1H), 7,39 (1H), 7,68 (1H).

Beispiel 284

(rac.) 5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-chinolin-2(1H)-on

5-Aminochinolin-2(1H)-on

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

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

rac-5-[[4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino}isochinolin-2(1H)-on

150 mg (0,465 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal (beschrieben in Beispiel 1), 74,5 mg (0,465 mmol) 5-Amino-Isochinolin-2(1H)-on und 264,4 mg (0,930 mmol) Titantetraisopropylat werden in 2,5 ml Xylol fünf Stunden bei 120° C gerührt. Die Mischung wird mit Ethylacetat verdünnt und einmal mit Sole gewaschen. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 132,2 mg (81,2%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (3H), 1.56 (3H), 1,82 (3H), 2.29 (1H), 3,28 (1H),
3.98 (3H), 4,70 (1H), 6,30-6,45 (2H), 6.70–6,80 (2H), 7,30 (1H), 7,40 (1H), 7,63 (1H), 8,07 (1H), 12,27 (1H).

(rac.) 5-[[6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-isochinolin-2(1H)-on

Zu 132,2 mg (0,285 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung rac-5-[[4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]isochinolin-2(1H)-on werden bei 0°C 1,86 ml (1,708 mmol) Titantetrachlorid vorsichtig zugetropft und anschließend drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach dreimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte werden gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden
106,7 mg (80,7%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52 (3H), 1.68(3H), 1,98-2.25 (5H), 3.95 (3H), 4,60 (1H), 4,99 (1H), 5,49 (1H), 6,49-6,62 (3H), 6,80 (1H), 7,35 (1H), 8,16 (1H), 10,40 (1H).

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

101,4 mg (0,218 mmol) (rac.) 5-[[6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-isochinolin-2(1H)-on werden bei 0°C mit einer 2,2 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und eine Stunde bei 0 bis 5°C gerührt. Bei –10°C wird nun vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Nach 10minütigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz dreimal mit Methyl-tert. butylether extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels am Flashmaster

chromatographiert. Isoliert werden 93,7 mg (95,3 %) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.58 (3H), 1.69 (3H), 2,00-2.20 (5H), 5,10 (1H), 6,51 (1H), 6,55-6,74 (3H), 7,39 (1H), 8,22 (1H).

Beispiel 285

(rac.)6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin

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

überschüssiges Essigsäureanhydrid azeotrop mit Toluol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 40 ml einer 25%igen Ammoniaklösung versetzt und 72 Stunden gerührt. Man verdünnt mit Wasser und säuert mit Essigsäure an. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Die so erhaltenen 1,03 g (5.25 mmol) 5,8-Difluor-2-methyl-3H-chinazolin-4-on und 6 g Phosphorpentachlorid werden in 20 ml Phosphoroxichlorid über 12 h auf 125°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ges. $NaHCO_3$ Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält quantitativ 1.7 g 4-Chlor-5,8-difluor-2-methylchinazolin, die in 60 ml Ethylacetat und 5 ml Triethylamin gelöst werden. Man gibt 600 mg Palladium auf Kohle zu und schüttelt 2 h (480 ml Wasserstoffaufnahme) unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Lösung wird mittels Filtration über Celite vom Katalysator befreit, wobei mit 100 ml Ethanol nachgewaschen wird, und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester-Ethanol (0-40 %) werden 550 mg 5,8-Difluor-2-methylchinazolin erhalten. Zu 240 mg (1.3 mmol) 5,8-Difluor-2-methylchinazolin, 300 mg (1.13 mmol) 18-Krone-6 in 10 ml DMF werden 890 mg (13.7 mmol) Natriumazid gegeben und man erhitzt die Mischung über 8 h auf 125°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man chromatographiert an Kieselgel mit Ethylacetat und erhält 52 mg Produkt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2.92 (s, 3H), 4.31 (br., 2H), 6.67 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H).

1,1,1-Trifluor-4-(3-fluor-2-methoxy-3-methylphenyl)-2-[(8-fluor-2-methyl-chinazolyl-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

150 mg (0,465 mmol) 4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal (beschrieben in Beispiel 1), 83,7 mg (0,465 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin und 264,4 mg (0,930 mmol) Titantetraisopropylat werden in 2,5 ml Xylol fünf Stunden bei 120° C gerührt. Die Mischung wird mit Ethylacetat verdünnt und einmal mit Sole gewaschen. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand am Flashmaster

chromatographiert. Isoliert werden 152,8 mg (68,2%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (3H), 1.55–1,66 (6H), 2.29 (1H), 3,00 (3H), 3,30 (1H), 3.98 (3H), 4,60 (1H), 6,29 (1H), 6,67 (1H), 6,78 (1H), 7,43 (1H), 7,71 (1H), 9,49 (1H).

(rac.)6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Zu 152,8 mg (0,317 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung 1,1,1-Trifluor-4-(3-fluor-2-methoxy-3-methylphenyl)-2-[(8-fluor-2-methyl-chinazolyl-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol werden bei 0°C 2,1 ml (1,902 mmol) Titantetrachlorid vorsichtig zugetropft und anschließend drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach dreimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte werden gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 121,8 mg (79,7%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): □= 1.57 (3H), 1.72 (3H), 2,05-2.29 (5H), 2,95 (3H), 3.97 (3H), 4,93 (1H), 5,63 (1H), 5,90 (1H), 6,68 (1H), 6,90 (1H), 7,50 (1H), 9,35 (1H).

(rac.)6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2, 5-diol

111,2 mg (0,231 mmol) (rac.)6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol werden bei 0° C mit einer 3,2 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und anderthalb Stunde bei 0 bis 5°C gerührt. Bei 0°C wird nun vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft. Nach 10minütigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels am Flashmaster

chromatographiert. Isoliert werden 66,4 mg (61,5 %) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1.59 (3H), 1.70 (3H), 2,00-2.20 (5H), 2,88 (3H), 5,20 (1H), 6,68 (1H), 6,85 (1H), 7,58 (1H), 9,65 (1H).

Beispiel 286

(rac.) 5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

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

3-Brom-4-nitro-phthalid

5,37 g 4-Nitrophthalid (Tetrahedron Lett. (2001), 42, pp. 1647-50), 8,04 g *N*-Bromsuccinimid und 196 mg Benzoylperoxyd werden in 80 ml Benzotrifluorid unter Rückfluß und Lichteinwirkung bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt. Es wird auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, mehrfach mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 7,24 g 3-Brom-4-nitro-phthalid als Feststoff.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 7,26 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,30(d, 1H), 8,56 (d, 1H)

5-Nitro-phthalazin-1-on:

18,25 g Hydrazinsulfat und 14,88 g Natriumcarbonat werden in 300 ml DMF bei 100°C für eine Stunde gerührt. Dann werden 7,24 g 3-Brom-4-nitro-phthalid in 100 ml DMF zugegeben und es wird weitere 4 h bei 100°C gerührt. Es wird auf Wasser gegeben, mit Essigester mehrfach extrahiert und die org. Phase mit Wasser und Sole gewaschen. Es wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus Essigester erhält man 2,35 g 5-Nitro-phthalazin-1-on als Feststoff.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 8,05 (t, 1H), 8,57-8,66 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 13,13 (bs, 1H)

2-Methy-5-nitro-phthalazin-1-on

1,6 g 5-Nitro-phthalazin-1-on und 2,31 g Kaliumcarbonat werden 10 min. bei Raumtemperatur in 60 ml DMF gerührt. Es werden 1,1 ml Methyliodid zugegeben und man rührt über Nacht. Es wird auf Wasser gegeben, mit Essigester mehrfach extrahiert und die organische Phase mit Wasser und Sole gewaschen. Es wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.57 g 2-Methy-5-nitro-phthalazin-1-on als gelben Feststoff.
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 3,73 (s, 3H), 8,05 (t, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,75 (s, 1H)

5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on
1,57 g 2-Methyl-5-nitro-phthalazin-1-on und 130 mg Palladium auf Aktivkohle werden in
45 ml Ethylacetat suspendiert und mit Wasserstoff unter Normaldruck hydriert. Es wird durch Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1,26 g 5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on als gelben Feststoff.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 3,81 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,16 (s, 1H)

(rac.)-5-[[4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino]2-methyl-phthalazinon-1-on
400 mg (1,241 mmol) (rac.) 4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal, 271,4 mg (1,241 mmol) 5-Amino-2-methyl-phthalazin-1-on und 705,5 mg (2,482 mmol) Titantetraisopropylat werden in sieben ml Xylol fünf Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit Ethylacetat verdünnt und einmal mit Sole gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigen organischen Extrakte werden getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 40,9 mg (68,5%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,39 (3H), 1,60 (3H), 1,78 (3H), 2,28 (1H), 3,31 (1H), 3,90 (3H), 3,99 (3H), 4,58 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 6,89 (1H), 7,58-7,68 (2H), 8,27-8,35 (2H).

(rac.) 5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on und (rac.) 5-[[6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

100 mg (0,208 mmol) (rac.)-5-[[4-(3-Fluor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino]2-methyl-phthalazinon-1-on werden bei 0°C mit 2,1 ml einer 1M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und zwei Stunden bei 0 bis 5°C gerührt. Nach dem vorsichtigen Versetzen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird der Ansatz dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet und der nach dem Einrotieren verbleibende Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 38,1 mg eines Gemisches, das aus der gewünschten Verbindung und dem entsprechenden Ether besteht. Zunächst erfolgt eine Trennung des Ethers vom Phenol, und zwar mittels HPLC (Chiralcel OD 20µ, Eluenten: Hexan/Ethanol). Die jeweiligen Racemate werden anschließend mittels chiraler HPLC (Chiralpak AD 20µ, Eluenten: Hexan/2-Propanol bzw. Hexan/Ethanol) in ihre jeweiligen Enantiomere getrennt, so daß folgende vier Verbindungen resultieren:

(+)-5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

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

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,59 (3H), 1,70 (3H), 2,03-2,20 (5H), 3,86 (3H), 5,20 (1H), 6,63 (1H), 7,23 (1H), 7,60-7,72 (2H), 8,58 (1H).

(+)-5-[[6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,40 (3H), 1,59 (3H), 2,09 (1H), 2,20-2,35 (4H), 3,52 (3H), 3,80 (3H), 5,34 (1H), 7,08 (1H), 7,52 (1H), 7,62-7,78 (2H), 8,60 (1H).

(-)-5-[[6-Fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-2-methylphthalazin-1-on

Beispiel 287

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

2-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-methylpropannitril

17,6 g (100,8 mmol) 2-Chlor-6-fluor-3-methylanisol werden in 880 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 27,8 g (403,2 mmol) Isobuttersäurenitril werden 302,4 ml (151,2 mmol) einer 0,5 molaren Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol innerhalb von 40 Minuten zugetropft (Temperaturanstieg auf 27°C). Nach 19 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit 300 ml Wasser und 400 ml Ethylacetat versetzt und anschließend mit 10%iger Schwefelsäure bis pH 4 angesäuert. Die wässrige Phase wird mit 200 ml Ethylacetat geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und zweimal mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen und anschließend getrocknet. Nach Einrotieren und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden

12,01 g (53,4%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,75 (6H), 2,40 (3H), 4,09 (3H), 6,99 (1H), 7,09 (1H).

2-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-methylpropanal

11 g (49, 17 mmol) des oben beschriebenen Nitrils werden in 196 ml Toluol gelöst. Bei -65°C bis -60°C werden unter Stickstoff 61,5 ml einer 1,2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei -65°C werden 280 ml einer 20%igen

L-(+)-Weinsäurelösung zugetropft. Die Temperatur steigt bis auf 0°C an. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz zwei Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit Diethylether geschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und mit Sole geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) ergeben 6,12 g der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (6H), 2,39 (3H), 3,79 (3H), 7,03 (1H), 7,13 (1H),
9,59 (1H).

(E/Z)-4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-ethoxy-4-methylpent-2-ensäureethylester

Zu einer Lösung von 7,45 g (27,79 mmol) 2-Ethoxy-phosphonoessigsäuretriethylester, gelöst in 30 ml absolutem THF, werden bei 0°C 14,9 ml einer 2 molaren LDA-lösung in THF innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nach 45minütigem Rühren bei 0°C werden 6,3 g (27,79 mmol) 2-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-methylpropanal, gelöst in 18 ml THF, bei 0°C zügig zugetropft. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 100 ml Wasser gegossen und zweimal mit mit je 250 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 8,4 g, die neben der gewünschten Verbindung auch noch Ausgangsmaterial (Aldehyd) enthalten, der in der nächsten Stufe abgetrennt wird.

(E/Z)-4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-ethoxy-4-methylpent-2-ensäure

8,4 g (24,65 mmol) (E/Z)-4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-ethoxy-4-methylpent-2-ensäureethylester werden mit 246 ml einer 1 N NaOH in Ethanol/Wasser (2:1) versetzt und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand (nicht umgesetzter Aldehyd aus der vorher beschriebenen Reaktion) beträgt 2 g und wird nochmals in die Horner Wittig Reaktion mit anschließender Verseifung eingesetzt. Die vereinigten Wasserphasen werden unter Eisbadkühlung vorsichtig mit conc. Salzsäure bis pH 3 angesäuert und zweimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Diese

Etherextrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand (5,62 = 72,9%) roh in die nächste Stufe eingesetzt. Da es sich bei der Verbindung um ein E/Z Gemisch in einem nicht 1:1 Verhältnis handelt, ist beim NMR Spektrum nur die Lage der Signale angegeben.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,98, 1,40, 1.57, 2,31, 2,38, 3,39, 3.78, 3,80-3,90, 5,79, 6,79, 6,88-6,98, 7,18.

4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure

7,30 g (23,34 mmol) der aus dem vorigen Ansatz erhaltenen (E/Z)-4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-ethoxy-4-methylpent-2-ensäure werden bei Raumtemperatur mit 143 ml einer 1 molaren Schwefelsäure und 20 ml Eisessig versetzt und dreißig Stunden bei 90°C Badtemperatur gerührt. Nach dreitägigem Rühren bei Raumtemperatur werden weitere zwei Tage bei 90°C kräftig gerührt. Der Ansatz wird unter Eisbadkühlung mit festem Kaliumcarbonat basisch (pH 9) gestellt (Vorsicht, schäumt). Es wird zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte nach DC Kontrolle verworfen. Die wässrige Phase wird unter Eisbadkühlung mit conc. Salzsäure bis pH 4 angesäuert und zweimal mit Diethylether geschüttelt. Die Etherextrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der verbleibende Rückstand (5,37 g = 80,8%) wird roh in die nächste Stufe eingesetzt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,50 (6H), 2,34 (3H), 3,50 (2H), 3,89 (3H), 6,97 (1H),
7,15 (1H).

4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester

5,37 g (18,86 mmol) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure werden in 112 ml Ethanol gelöst, mit 2 ml conc. Schwefelsäure versetzt und fünf Stunden am Rückfluß gekocht. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand nach Zugabe von 50 ml Wasser vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und mit Sole gewaschen. Nach Trocken, Abfiltrieren des

Trocknungsmittels und Einrotieren des Lösemittels wird der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 4,81 g (81,6%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,48 (6H), 2,36 (3H), 3,40 (2H), 3,90 (3H),
4,18 (2H), 6,92 (1H), 7,10 (1H).

(rac.) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-trimethylsilyloxy-pentansäureethylester

4,8 g (15,35 mmol) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester werden in 25 ml THF gelöst, bei 0°C mit 2,62 g (18,41 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan und 37,6 mg Tetrabutylammoniumfluorid versetzt und anderthalb Stunde zwischen 0 und 5°C gerührt. Der Ansatz wird auf 50 ml Eiswasser gegeben und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und mit Sole gewaschen. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 4,4 g (63%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,03 (9H), 1,22 (3H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 2,35 (3H), 2,52 (1H), 2,69 (1H), 3,78 (1H), 3,99 (3H), 4,03 (1H), 6,90 (1H), 7,00 (1H).

(rac.) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-hydroxy-pentansäureethylester

4,4 g (9,67 mmol) (rac.) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-trimethylsilyloxy-pentansäureethylester werden in 56 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit
3,05 g (9,67 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid trihydrat versetzt und anderthalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 1,26 g der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,20 (3H), 1,40 (3H), 1,49 (3H), 2,29-2,40 (4H), 2,82 (1H), 3,55 (1H), 3,65 (1H), 3,98 (3H), 4,08 (1H), 6,90 (1H), 7,02 (1H).

(rac.) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und (rac.) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-pentan-1,2-diol

1,05 g (2,74 mmol) (rac.) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-hydroxy-pentansäureethylester werden in 10 ml Diethylether gelöst und bei 0°C portionsweise mit 78 mg (2,06 mmol) $LiAlH_4$ versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 0°C und einer weiteren Stunde Rühren zwischen 0 und 10°C wird die Reaktionsmischung unter Eisbadkühlung tropfenweise mit 2,4 ml gesättigter $NaHCO_3$ Lösung versetzt. Es werden 30 Minuten bei Eisbadkühlung und anderthalb Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 425 mg (45,8%) des Aldehyds und 420,4 mg (44,9%) des Diols erhalten.

Aldehyd: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,46 (3H), 1,49 (3H), 2,28 (1H), 2,39 (3H),
3,30 (1H), 3,59 (1H), 4,00 (3H), 6,89-7,00 (2H), 9,06 (1H)

Alkohol: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (3H), 1,57 (3H), 1,82 (1H), 2,20 (1H),
2,38 (3H), 2,55 (1H), 2,91 (1H), 3,29-3,46 (2H), 4,00 (3H), 6,96 (1H), 7,16 (1H).

(rac.)-5-[[4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]isochinolin-1(2H)-on

225 mg (0,664 mmol) (rac.) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal, 106,3 mg (0,664 mmol) 5-Amino-isochinolin-1(2H)-on und
0,39 ml (1,328 mmol) Titantetraisopropylat werden in 3,6 ml o-Xylol zweieinhalb Stunden bei 120° C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf 15 ml gesättigte Sole gegossen und mit Ethylacetat verdünnt.Nach 20 minütigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird über eine Säule, gefüllt mit

Extrelute, filtriert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan). Isoliert werden 224,7 mg (70,3%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,49 (3H), 1,52 (3H), 1,89 (3H), 2,25 (1H), 3,04 (1H), 3,89 (3H), 6,15 (1H), 6,65 (1H), 6,72 (1H), 6,79 (1H), 6,99 (1H), 7,20 (1H), 7,37 (1H), 7,57 (1H), 8,06 (1H), 11,35 (1H).

(rac.) 5-[[6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-1(2H)-on

130 mg (0,27 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung (rac.)-5-{[4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino}isochinolin-1(2H)-on werden in 1,8 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 0,8 ml (0,81 mmol) Titantetrachlorid versetzt und anschließend zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt (pH 8). Es wird mit Ethylacetat verdünnt, das Kältebad entfernt und 15 Minuten kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Isoliert werden 71,3 mg (54,8%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ= 1;55 (3H), 1,65 (3H), 2,05-2.28 5H), 3,95 (3H), 5,14 (1H), 6,85 (1H), 7,00-7,12 (2H), 7,19 (1H), 7,40 (1H), 7,70 (1H).

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

40 mg (0,083 mmol) (rac.) 5-[[6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-1 (2H)-on werden bei Raumtemperatur mit 0,8 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da noch Ausgangsmaterial vorhanden ist, werden weitere 0,8 ml Bortribromid Lösung zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wird bei -30°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt (pH 8). Der Ansatz wird mit Ethylacetat versetzt und das Kältebad entfernt. Nach 10minütigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und mit Sole gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert werden 19,9 mg (51,2 %) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,50 (3H), 1,65 (3H), 1,92-2,20 (5H), 5,28 (1H), 5,90 (1H), 6,09 (1H), 6,69 (1H), 6,80 (1H), 7,03 (1H), 7,18 (1H), 7,25 (1H), 7,50 (1H), 8,90 (1H), 11,24 (1H).

Beispiel 288

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

(rac.)-5-[[4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino]isochinolin-2(1H)-on

225 mg (0,664 mmol) (rac.) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal (beschrieben in Beispiel 287) und106,3 mg (0,664 mmol) 5-Amino-isochinolin-2(1H)-on (beschrieben in Beispiel 2) werden mit 3,6 ml Xylol versetzt. Nach Zugabe von 0,39 ml (1,328 mmol) Titantetraisopropylat wird der Ansatz zweieinhalb Stunden bei 120°C gerührt. Die Mischung wird auf 15 ml gesättigte Sole gegeben und mit 20 ml Ethylacetat verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird über Extrelute filtriert und mit 300 ml eines Gemisches aus Ethylacetat/Dichlormethan gewaschen. Die erhaltene Lösung wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 248,5 mg (77,8%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ= 1,38 (3H), 1,53 (3H), 1,85 (3H), 2,20 (1H), 3,05 (1H), 3,85 (3H), 6,18 (1H), 6,32 (1H), 6,52 (1H), 6,65 (1H), 7,00 (1H), 7,18 (1H), 7,39 (1H), 7,58 (1H), 8,09 (1H), 11,78 (1H).

(rac.) 5-[[6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-2(1H)-on

Zu 130 mg (0,270 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung (rac.)-5-[[4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl)pentyliden]amino}isochinolin-2(1H)-on, gelöst in 1,6 ml Dichlormethan, werden bei 0°C 0,8 ml (0,81 mmol) Titantetrachlorid tropfenweise zugegeben und der Ansatz anschließend zwei Stunden bei 0°C und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Ethylacetat versetzt. Nach dem Entfernen des Kältebads werden weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat(Hexan) chromatographiert. Isoliert werden
82 mg (63,1%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,53 (3H), 1,66(3H), 2,00-2,25 (5H), 3,96 (3H), 4,80 (1H), 5,01 (1H), 5,58 (1H), 6,49-6,62 (3H), 6,92 (1H), 7,35 (1H), 8,19 (1H), 10,25 (1H).

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

43 mg (0,089 mmol) (rac.) 5-[[6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino}-isochinolin-2(1H)-on werden bei Raumtemperatur mit 0,9 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und zweieinviertel Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Bei -30°C wird nun tropfenweise gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Nach dem Verdünnen mit Ethylacetat wird das Kältebad entfernt und der Ansatz nach 10minütigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels an

Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert werden 37,8 mg (90,6 %) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,58 (3H), 1,70 (3H), 2,00-2,24 (5H), 5,12 (1H), 6,51 (1H), 6,62 (1H), 6,70 (1H), 6,80 (1H), 7,39 (1H), 8,22 (1H).

Beispiel 289

(rac.) 6-Chlor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

(rac.) 1,1,1-Trifluor-4-(3-chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-[(8-fluor-2-methyl-chinazolyl-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

225 mg (0,664 mmol) (rac.) 4-(3-Chlor-2-methoxy-4-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal (beschrieben in Beispiel 287) und 117,8 mg (0,664 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin werden mit 3,6 ml o-Xylol versetzt. Nach Zugabe von 0,39 ml (1,328 mmol) Titantetraisopropylat wird der Ansatz zwei Stunden bei 120°C gerührt. Die Mischung wird auf 15 ml gesättigte Sole gegeben und mit 20 ml Ethylacetat verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird über Extrelute filtriert und mit 300 m eines Gemisches aus Ethylacetat/Dichlormethan gewaschen. Die erhaltene Lösung wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 217,5 mg (65,7%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,52 (3H), 1,65 (3H), 2,29 (1H), 3,00 (3H), 3,35 (1H), 3,92 (3H), 4,59 (1H), 6,48 (1H), 6,77 (1H), 7,00 (1H), 7,44 (1H), 7,78 (1H), 9,39 (1H).

(rac.) 6-Chlor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

110 mg (0,221 mmol) der im vorigen Absatz beschriebenen Verbindung (rac.) 1,1,1-Trifluor-4-(3-chlor-2-methoxy-3-methylphenyl)-2-[(8-fluor-2-methyl-chinazolyl-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol werden in 1,3 ml Dichlormethan gelöst und vorsichtig bei 0°C mit 0,66 ml (0,663 mmol) Titantetrachlorid versetzt. Anschließend wird zwei Stunden bei 0°C und zwei

weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C tropfenweise mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach dem Verdünnen mit Ethylacetat wird das Kältebad entfernt und der Ansatz kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert werden 76,5 mg (69,5%) der gewünschten Verbindung als Diastereomerengemisch 9:1. Angegeben sind die Signale des Hauptdiastereomeren.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,57 (3H), 1,69 (3H), 2,08-2,29 (5H), 2,89 (3H), 3,95 (3H), 5,28 (1H), 6,87 (1H), 7,05 (1H), 7,59 (1H), 9,65 (1H).

(rac.) 6-Chlor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

40 mg (0,08 mmol) (rac.) 6-Chlor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol werden bei Raumtemperatur mit 0,8 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da keine Umsetzung erfolgte, wurden weitere 0,8 ml der Bortribromidlösung zugegeben. Nach 16stündigem Rühren bei Raumtemperatur war die Reaktion vollständig. Bei -30°C wird nun vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft und der Ansatz mit Ethylacetat verdünnt. Nach dem Entfernen des Kältebads wird 10 Minuten kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit Sole gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels an Kieselgel (Laufmittel Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Isoliert werden 38,2 mg (98,4%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,60 (3H), 1,72 (3H), 2,05-2,25 (5H), 2,88 (3H), 5,22 (1H), 6,80-6,90 (2H), 7,59 (1H), 9,68 (1H).

Beispiel 290

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

2-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropannitril

16,78 g (93,97 mmol) 3-Chlor-2,6-difluor-anisol werden in 800 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 25,97 g (375,88 mmol) Isobutyronitril werden 283,97 ml (140,95 mmol) einer 0,5 molaren Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid in Toluol zugetropft. Die Temperatur steigt dabei auf 28°C. Der Ansatz wird sieben Tage bei 60°C gerührt. Nach dem Versetzen mit Wasser und Ethylacetat wird die Reaktionsmischung mit 1M Schwefelsäure auf pH 4 gebracht. Nach zweimaligem Extrahieren mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Einrotieren und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 7,46 g (21,4%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,75 (6H), 4,10 (3H), 6,95-7,14 (2H).

2-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropanal

7,46 g (32,78 mmol) des oben beschriebenen Nitrils werden in 131 ml Toluol gelöst. Bei -65°C bis -60°C werden unter Stickstoff 41,1 ml einer 1,2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei -65°C werden 374 ml einer 10%igen L-(+)-Weinsäurelösung zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und mit Sole geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Es werden 7,35 g (97,2%) der gewünschten Verbindung erhalten, die als Rohprodukt in die nächste Stufe eingesetzt werden.

(E/Z)-4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-ethoxy-4-methylpent-2-ensäureethylester

Zu einer Lösung von 10,3 g (38,83 mmol) 2-Ethoxy-phosphonoessigsäuretriethylester, gelöst in 34 ml absolutem THF, werden bei 0°C 19,9 ml einer 2 molaren LDA-lösung in THF (1,25 Äquvalente) zugetropft. Nach 45minütigem Rühren bei 0°C werden 7,35 g (31,86 mmol) 2-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-methylpropanal, gelöst in 21 ml THF, bei 0°C zügig zugetropft. Nach dem Rühren übers Wochenende bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels abrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 8,41 g, die neben der gewünschten Verbindung auch noch das Ausgangsmaterial (Aldehyd) enthalten, der in der nächsten Stufe abgetrennt wird.

(E/Z)-4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-ethoxy-4-methylpent-2-ensäure

8,41 g (24,39 mmol) (E/Z)-4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-ethoxy-4-methylpent-2-ensäureethylester werden mit 222 ml einer 1 N NaOH in Ethanol/Wasser (2:1) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand nach dem Versetzen mit Wasser dreimal mit Methyl-tert.-butylether extrahiert. Da die organischen Extrakte neben nicht umgesetztem Aldehyd noch die gewünschte Säure enthalten, wird mit 1M NaOH extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Extrakte wird das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand (nicht umgesetzter Aldehyd aus der vorher beschriebenen Reaktion) beträgt 1,59 g und wird nochmals in die Horner Wittig Reaktion mit anschließender Verseifung eingesetzt. Die vereinigten Wasserphasen werden unter Eisbadkühlung vorsichtig mit conc. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Diese Etherextrakte werden mit Sole gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand (5,99 = 77,5%) roh in die nächste Stufe eingesetzt. Da es sich bei der Verbindung um ein E/Z Gemisch in einem nicht 1:1 Verhältnis handelt, ist beim NMR Spektrum nur die Lage der Signale angegeben.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,98, 1,40, 1,49-1,59, 3,40, 3,78-3,90, 5,72, 6,70, 6,92-7,09.

4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure

6,06 g (19,13 mmol) der aus dem vorigen Ansatz erhaltenen (E/Z)-4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-ethoxy-4-methylpent-2-ensäure werden bei Raumtemperatur mit 126 ml einer 1 molaren Schwefelsäure und 12,6 ml Eisessig versetzt und neun Tage bei 90°C Badtemperatur gerührt. Der Ansatz wird unter Eisbadkühlung mit festem Kaliumcarbonat basisch (pH 9) gestellt (Vorsicht, schäumt) und dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die wässrige Phase wird unter Eisbadkühlung mit conc. Salzsäure bis pH 4 angesäuert und dreimal mit Methyl-tert.butylether geschüttelt. Die Etherextrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der verbleibende Rückstand beträgt 2,23 g. Da die erste Etherphase noch Produkt enthält, wird diese eingeengt und der feste Rückstand in Wasser und Methyl-tert.butylether aufgenommen. Nach dem Ansäuern wird die wässrige Phase noch zweimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte ergeben nach dem üblichen Aufarbeiten weitere 3,21 g des gewünschten Produkts. Insgesamt werden 5,44g (98,5%) Säure erhalten, die roh in die nächste Stufe eingesetzt werden.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (6H), 3,55 (2H), 3,97 (3H), 6,95-7,10 (2H).

4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester

5,44 g (18,84 mmol) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäure werden in 117 ml Ethanol gelöst, mit 2,1 ml conc. Schwefelsäure versetzt und sechs Stunden am Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird auf 250 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Sole gewaschen. Nach Trocken, Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einrotieren des Lösemittels werden 5,19 g (87%) der gewünschten Verbindung erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,45 (6H), 3,40 (2H), 3,98 (3H), 4,20 (2H), 6,92-7,50 (2H).

(rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-trimethylsilyloxy-pentansäureethylester

5,19 g (16,38 mmol) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pentansäureethylester werden in 26 ml THF gelöst, bei Raumtemperatur mit 2,79 g (19,66 mmol) (Trifluormethyl)-trimethylsilan und 40,1 mg Tetrabutylammoniumfluorid versetzt und zwei Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Methyl-tert.butylether versetzt und mit Wasser und Sole gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Es werden 4,71 g (62,6%) der gewünschten Verbindung erhalten.

(rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-hydroxy-pentansäureethylester

4,71 g (10,26 mmol) (rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-trimethylsilyloxy-pentansäureethylester werden in 57 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,24 g (10,26 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid trihydrat versetzt: Nach dem Rühren übers Wochenende bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und dreimal mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Sole gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel abrotiert und der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) chromatographiert. Isoliert werden 3,07 g (77,4%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,25 (3H), 1,38 (3H), 1,47 (3H), 2,45 (1H), 2,75 (1H),
3,50 (1H), 3,75 (1H), 4,03 (3H), 4,13 (1H), 6,89 (1H), 7,00 (1H).

(rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal

1,00 g (2,59 mmol) (rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-hydroxy-pentansäureethylester werden in 9,5 ml Diethylether gelöst und bei 0°C portionsweise mit 73,7 mg (1,94 mmol) $LiAlH_4$ versetzt. Es wird bei 0°C weitergerührt und jede viertel Stunde eine DC gezogen. Nach vierzig Minuten Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung unter Eisbadkühlung tropfenweise mit 2,4 ml gesättigter $NaHCO_3$ Lösung versetzt. Es werden 30 Minuten bei Eisbadkühlung und über Nacht kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Chromatographie des Rückstandes am Flashmaster werden 560,2 mg erhalten. Dabei handelt es sich um ein 3:2 Gemisch des Aldehyds mit dem Ausgangsester.

(rac.)-5-[[4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino]isochinolin-1(2H)-on

560 mg des Gemisches aus (rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und (rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-hydroxy-pentansäureethylester (da der Aldehyd im Gemisch zwei Drittel ausmacht, entsprechen die 560,2 mg Gemisch 336,1 mg (0,981 mmol) Aldehyd) werden mit 157,1 mg (0,981mmol) 5-Amino-Isochinolin-1(2H)-on und 0,557 mg (1,962 mmol) Titantetraisopropylat in 6 ml o-Xylol zwei Stunden auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Ethylacetat verdünnt und mit Sole versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie am Flashmaster werden 144,7 mg (30,4%) der gewünschten Verbindung erhalten (berechnet auf den Anteil Aldehyd im Gemisch).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,58 (3H), 2,38 (1H), 3,19 (1H), 4,03 (3H), 4,78 (1H), 6,65 (1H), 6,70-6,83 (3H), 7,20 (1H), 7,44 (1H), 7,62 (1H), 8,35 (1H), 10,95 (1H).

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

80,3 mg (0,166 mmol) (rac.) 5-{[4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentyliden]amino}isochinolin-1(2H)-on werden bei Raumtemperatur mit 1,7 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Eis versetzt und anschließend gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugetropft (pH 8). Nach der Zugabe von Ethylacetat und zehnminütigem kräftigem Rühren bei Raumtemperatur wird die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und mit Sole gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 24,6 mg (31,6 %) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,50 (3H), 1,60 (3H), 1,90-2,14 (2H), 5,31 (1H), 5,92 (1H), 6,18 (1H), 6,70 (1H), 6,80 (1H), 7,05 (1H), 7,19 (1H), 7,27 (1H), 7,52 (1H), 10,05 (1H), 11,25 (1H).

Beispiel 291

(rac.) 7-Chlor-6-fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

(rac.) 1,1,1-Trifluor-4-(4-chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-[(8-fluor-2-methylchinazolyl-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

457 mg des Gemisches aus (rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und (rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-hydroxy-pentansäureethylester (beschrieben in Beispiel 290) (da der Aldehyd im Gemisch zwei Drittel ausmacht, entsprechen die 457 mg Gemisch 305,3 (0,891 mmol) Aldehyd) und 158 mg (0,891 mmol) 5-Amino-8-fluor-2-methylchinazolin werden mit 5,5 ml o-Xylol versetzt. Nach Zugabe von 506,6 mg (1,782 mmol) Titantetraisopropylat wird der Ansatz zwei Stunden bei 120°C gerührt. Die Mischung wird mit Ethylacetat verdünnt und mit Sole versetzt. Nach zehnminütigem kräftigem Rühren wird das Reaktionsgemisch über Extrelute filtriert und mit Dichlormethan eluiert. Die erhaltene Lösung wird einrotiert und der Rückstand am Flashmaster

chromatographiert. Isoliert werden 295,8 mg (66,1%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,52 (3H), 2,34 (1H), 3,00 (3H), 3,21 (1H), 4,00 (3H), 4,59 (1H), 6,58 (1H), 6,70 (1H), 6,85 (1H), 7,49 (1H), 7,78 (1H), 9,49 (1H).

(rac.) 7-Chlor-6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

295,8 mg (0,589 mmol) (rac.) 1,1,1-Trifluor-4-(4-chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-[(8-fluor-2-methyl-chinazolyl-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol werden bei 0°C mit 6,1 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und zwei Stunden bei 0 bis 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis versetzt. Nach dem vorsichtigen Zutropfen von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird mit Ethylacetat verdünnt und zehn Minuten kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels mehrfach am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 38 mg (13,2%) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,60 (3H), 1,70 (3H), 2,05-2,21 (2H), 2,83 (3H), 5,23 (1H), 6,80-6,92 (2H), 7,59 (1H), 9,68 (1H).

Beispiel 292

(rac.) 7-Chlor-6-fluor-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin

17 g (70,5 mmol) 3,6-Difluor-2-N-pivaloylaminobenzaldehyd (L. Florvall, I. Fagervall, L.-G- Larsson, S.B. Ross, *Eur.J. Med. Chem.* 34 (1999) *137-151*), 9,2 g Acetamidin Hydrochlorid, 13,4g Kaliumcarbonat und 10,4 g Molekularsieb (4A) werden in 70 ml Butyronitril zusammengegeben. Man erhitzt unter heftigem Rühren 17 Stunden auf 145°C und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach

Chromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (0-70%) erhält man 4,5 g 7-Fluor-5-N-pivaloylamino-2-methychinazolin.

1g (3,82 mmol) 7-Fluor-5-N-pivaloylamino-2-methychinazolin werden in 74 ml Toluol gelöst und auf -70°C gekühlt. Über 30 min werden 9,5 ml (11,4 mmol) einer 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid Lösung in Toluol zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung auf -40°C erwärmen und rührt vier Stunden bei -40°C. Es wird langsam Wasser zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis sich ein Niederschlag bildet, der mittels Filtration durch Celite entfernt wird. Man trennt die Phasen, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Hexan) werden 64 mg des Produkts erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2,83 (s, 3H), 4,67 (br., 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H).

(rac.) 1,1,1-Trifluor-4-(4-chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-[(7-fluor-2-methyl-chinazolyl-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol

400 mg des Gemisches aus (rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-(trifluormethyl)pentanal und (rac.) 4-(4-Chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-2-hydroxy-pentansäureethylester (beschrieben in Beispiel 8) (da der Aldehyd im Gemisch zwei Drittel ausmacht, entsprechen die 400 mg Gemisch 266,6 (0,778 mmol) Aldehyd) und 137,8 mg (0,778 mmol) 5-Amino-7-fluor-2-methylchinazolin werden mit fünf ml o-Xylol versetzt. Nach Zugabe von 442,3 mg (1,56 mmol) Titantetraisopropylat wird der Ansatz zwei Stunden bei 120°C gerührt. Die Mischung wird mit Ethylacetat verdünnt und mit Sole versetzt. Nach zehnminütigem kräftigem Rühren wird das Reaktionsgemisch über Extrelute filtriert und mit Dichlormethan eluiert. Die erhaltene Lösung wird einrotiert und der Rückstand am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 312,4 mg (80%) der gewünschten Verbindung. Die Ausbeute bezieht sich auf den in dem Gemisch enthaltenen Aldehyd.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,60 (3H), 2,36 (1H), 2,92 (3H), 3,23 (1H),

4,01 (3H), 4,49 (1H), 6,49 (1H), 6,65 (1H), 6,89 (1H), 7,45 (1H), 7,79 (1H), 9,32 (1H).

(rac.) 7-Chlor-6-fluor-1-[(7-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

312,4 mg (0,622 mmol) (rac.) 1,1,1-Trifluor-4-(4-chlor-3-fluor-2-methoxyphenyl)-2-[(7-fluor-2-methyl-chinazolyl-5-yl)iminomethyl]-4-methylpentan-2-ol werden bei 0°C mit 6,4 ml einer
1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt und zwei Stunden bei 0 bis 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis versetzt. Nach dem vorsichtigen Zutropfen von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird mit Ethylacetat verdünnt und zehn Minuten kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach dem Abrotieren des Lösungsmittels mehrfach am Flashmaster chromatographiert. Isoliert werden 51 mg (16,7%) der gewünschten Verbindung.
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,60 (3H), 1,70 (3H), 2,15 (2H), 2,79 (3H), 5,31 (1H), 6,70-6,88 (3H), 9,58 (1H).

Analog den im Detail vor allem in den Beispielen 283-292 beschriebenen Verbindungen wurden unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien folgende Strukturen synthetisiert.

Beispiel 293

1-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-fluor-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Beispiel 294

5-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-3,8,8-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

Beispiele 295 und 296

1-(2-Ethylchinazolin-5-ylamino)-6-fluor-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol, Diastereomer A und

1-(2-Ethylchinazolin-5-ylamino)-6-fluor-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol, Diastereomer B

Beispiel 297

5-(2-Ethylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-3,8,8-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol, Diastereomer A

Beispiel 298

5-(2-Ethylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-3,8,8-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol, Diastereomer B

Beispiele 299 und 300

5-(2-Methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-3,8,8-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol, Diastereomer A und
5-(2-Methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-3,8,8-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol, Diastereomer B

Beispiele 301 und 302

(+)-5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on und
(-)-5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on

83 mg racemisches 5-[[6-Fluor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl]amino]-chinolin-2(1H)-on werden an einer chiralen Säule (Chiralpak AD-H 5µEluenten: Hexan/Ethanol) in seine Enantiomeren getrennt. Erhalten werden 34 mg des (+)-Enantiomers und 33 mg des (-)-Enantiomers.

$[a]_D$ = +41,1 ±0,5 (c = 0,51, Methanol)

$[a]_D$ = -41,8 ±0,4 (c = 0,505, Methanol)

Beispiele 303 und 304

(+)-6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol und

(-)-6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol

50,8 mg racemisches 6-Fluor-1-[(8-fluor-2-methylchinazolin-5-yl)amino]-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,5-diol werden an einer chiralen Säule (Chiralpak AD-H 5µ, Eluenten: Hexan/Ethanol) in seine Enantiomeren getrennt. Isoliert werden 25,3 mg des (+)-Enantiomers und und 23,8 mg des (-)-Enantiomers.

$[a]_D$ = +57,8 ±1,1 (c = 0,50, Methanol)

$[a]_D$ = -53,3 ±0,3 (c = 0,50, Methanol)

Beispiel 305

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

Beispiel 306

5-[7-Chlor-6-fluor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1,3 dihydroindol-2-on

Beispiel 307

5-[7-Chlor-6-fluor-2,5-dihydroxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1,3 dihydroindol-2-on

Beispiel 308

7-Chlor-1-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-fluor-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Beispiel 309

3-Chlor-5-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

Beispiele 310 und 311

7-Chlor-1-(2-ethylchinazolin-5-ylamino)-6-fluor-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol, Diastereomer A und

7-Chlor-1-(2-ethylchinazolin-5-ylamino)-6-fluor-5-methoxy-4,4-dimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol, Diastereomer B

Beispiel 312

3-Chlor-5-(2-ethylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

Beispiele 313 und 314

3-Chlor-5-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol, Enantiomer A und
3-Chlor-5-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol, Enantiomer B

22,5 mg der racemischen Verbindung 3-Chlor-5-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol werden an einer chiralen Säule (Chiralpak AD-H 5□, Eluenten: Hexan/Ethanol) in ihre Enantiomeren getrennt. Isoliert werden 10,5 mg des Enantiomeren A (Retentionszeit 5,28 min) und 9,9 mg des Enantiomeren B (Retentionszeit 10,79 min).

Beispiele 315 und 316

(+)-3-Chlor-5-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol, Enantiomer A und
(-)-3-Chlor-5-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol, Enantiomer B

40 mg der racemischen Verbindung (+)-3-Chlor-5-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-fluor-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol werden an einer chiralen Säule (Chiralpak AD 10□, Eluenten: Hexan/Ethanol) in ihre Enantiomeren getrennt. Es werden jeweils 16 mg der beiden Enantiomeren erhalten.

$[\alpha]_D$ = +53,1 ±,6 (c = 0,555, Methanol)

$[\alpha]_D$ = -46,0 ±0,6 (c = 0,58, Methanol)

Beispiel 317

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-8-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-5-ylamino)-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

IR (Mikroskop, Matrix: Diamant): 2232

Beispiel 318

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-8-(2-oxo-1,3-dihydroindol-4-ylamino)-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

IR (Mikroskop, Matrix: Diamant): 2238

Beispiel 319

6-Chlor-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Beispiel 320

2-Chlor-5-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-3,8,8-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

Beispiel 321

6-Chlor-1-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Beispiel 322

2-Chlor-5-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-3,8,8-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

Beispiel 323

4-[6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1,3-dihydroindol-2-on

Beispiel 324

4-[6-Chlor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1,3-dihydroindol-2-on

Beispiel 325

6-Chlor-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-1-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

Beispiel 326

2-Chlor-3,8,8-trimethyl-5-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

Beispiele 327 und 328

(+)-6-Chlor-1-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol und

(-)-6-Chlor-1-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

88 mg racemisches 6-Chlor-1-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol werden an einer chiralen Säule (Chiralpak AD-H 5□, Eluenten: Hexan/Ethanol) getrennt. Es werden 42,6 mg des (+)-Enantiomers und 41,3 mg des (-)-Enantiomers erhalten.

$[a]_D$ = +36,9 ±,6 (c = 0,50, Methanol)

$[a]_D$ = -32,8 ±0,3 (c = 0,51, Methanol)

Beispiel 329

(+)-2-Chlor-5-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

33,9 mg des in Beispiel 45 beschriebenen Ethers ((+)-Enantiomer werden wie üblich mit Bortribromid behandelt. Isoliert werden 30,1 mg (91,4%) des enantiomerenreinen Phenols.

$[a]_D$ = +49,1 ±,3 (c = 0,55, Methanol)

Beispiel 330

(-)-2-Chlor-5-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

37,2 mg des in Beispiel 45 beschriebenen Ethers ((-)-Enantiomer)werden wie üblich mit Bortribromid behandelt. Isoliert werden 30,9 mg (85,6%) des enantiomerenreinen Phenols.

$[a]_D$ = -44,7 ±0,4 (c = 0,55, Methanol)

Beispiele 331 und 332

(+)-6-Chlor-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol und

(-)-6-Chlor-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol

143 mg racemisches 6-Chlor-1-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-ol werden an einer chiralen Säule (Chiralcel OD-H 5□, Eluenten: Hexan/Ethanol) getrennt. Es werden 58,4 mg des (+)-Enantiomers und 51,2 mg des (-)-Enantiomers erhalten.

$[a]_D$ = +30,5 ±,7 (c = 0,50, Methanol)

$[a]_D$ = -27,3 ±0,8 (c = 0,51, Methanol)

Beispiel 333

(+)-2-Chlor-5-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

51 mg des in Beispiel 49 beschriebenen Ethers ((+)-Enantiomer) werden wie üblich mit Bortribromid behandelt. Isoliert werden 47,3 mg (95,5%) des enantomerenreinen Phenols.

$[a]_D$ = +41,6 ±,8 (c = 0,55, Methanol)

Beispiel 334

(-)-2-Chlor-5-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

44,5 mg des in Beispiel 49 beschriebenen Ethers ((-)-Enantiomer werden wie üblich mit Bortribromid behandelt. Isoliert werden 41,4 mg (95,8%) des enantiomerenreinen Phenols.

$[a]_D$ = -40,2 ±,6 (c = 0,57, Methanol)

Beispiele 335 und 336

(+)-5-[6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1H-chinolin-2-on und

(-)-5-[6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1H-chinolin-2-on

124 mg racemisches 5-[6-Chlor-2-hydroxy-5-methoxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1H-chinolin-2-on werden an einer chiralen Säule (Chiralcel OJ-H 5□, Eluenten: Hexan/Ethanol) getrennt. Es werden 54,7 mg des (+)-Enantiomers und 47,8 mg des (-)-Enantiomers erhalten.

$[a]_D$ = +37,0 ±,6 (c = 0,57, Methanol)

$[a]_D$ = -46,6 ±0,4 (c = 0,54, Methanol)

Beispiel 336

(+)-5-[6-Chlor-2,5-dihydroxy-4,4,7-trimethyl-2-(trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-ylamino]-1H-chinolin-2-on

47,3 mg des in Beispiel 334 beschriebenen Ethers ((+)-Enantiomer) werden wie üblich mit Bortribromid behandelt. Isoliert werden 42,6 mg (92,8%) des enantiomerenreinen Phenols.

$[a]_D$ = +53,3 ±,4 (c = 0,52, Methanol)

Beispiel 337

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

42,4 mg des in Beispiel 334 beschriebenen Ethers ((-)-Enantiomer) werden wie üblich mit Bortribromid behandelt. Isoliert werden 39,4 mg (95,8%) des enantiomerenreinen Phenols.

$[a]_D$ = -56,3 ±,4 (c = 0,54, Methanol)

Beispiel 338

1,6-Dihydroxy-3,8,8-trimethyl-5-(2-oxo-2,3-dihydroindol-4-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

IR (Mikroskop, Matrix: Diamant): 2235

Beispiel 338

5-(7-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-1,6-dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

IR (Mikroskop, Matrix: Diamant): 2228

Analog zu den beschriebenen Verbindungen 283-292 können unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien folgende Strukturen synthetisiert werden:

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-8-(1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-5-ylamino)-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-8-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-5-ylamino)-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-8-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-5-ylamino)-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-8-(1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-5-ylamino)-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-8-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-8-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-8-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-8-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-8-(2-ethylchinazolin-5-ylamino)-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-8-(2-methylchinolin-5-ylamino)-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-8-(2,6-dimethylchinolin-5-ylamino)-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl--7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-8-(6-chlor-2-methylchinolin-5-ylamino)-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-8-(6-fluor-2-methylchinolin-5-ylamino)-4,7-dihydroxy-5,5-dimethyl-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-4,7-dihydroxy-8-(1H-Indazol-4-ylamino)-5,5-dimethyl-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5,-dimethyl-8-(naphthalin-1-ylamino)-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5,-dimethyl-8-(naphthalin-2-ylamino)7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5,-dimethyl-8-(6-hydroxynaphthalin-1-ylamino)-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Fluor-4,7-dihydroxy-5,5,-dimethyl-8-(5-hydroxynaphthalin-1-ylamino)-7-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

3-Chlor-2-fluor-5-(6-hydroxynaphthalin-1-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

3-Chlor-2-fluor-5-(5-hydroxynaphthalin-1-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

3-Chlor-2-fluor-5-(naphthalin-1-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

3-Chlor-2-fluor-5-(naphthalin-2-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

3-Chlor-2-fluor-5-(1H-indazol-4-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

3-Chlor-2-fluor-5-(5-chlor-1H-indazol-4-ylamino)-8,8-dimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

5-(7,8-Difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-1,6-dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

5-(8-Fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-1,6-dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

5-(2-Methylchinazolin-5-ylamino)-1,6-dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

5-(2-Ethylchinazolin-5-ylamino)-1,6-dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8-trimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8-trimethyl-5-(1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8-trimethyl-5-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8-trimethyl-5-(1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8-trimethyl-5-(2-methyl-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-5-(2-methylchinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-5-(2,6-dimethylchinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-5-(6-chlor-2-methylchinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-5-(6-fluor-2-methylchinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-5-(1H-indazolyl-4-ylamino)-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-5-(5-chlor-1H-indazolyl-4-ylamino)-3,8,8,-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-5-(naphthalin-1-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-5-(naphthalin-2-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-5-(6-hydroxy-naphthalin-1-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-3,8,8,-trimethyl-5-(5-hydroxy-naphthalin-1-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

2-Chlor-5-(1H-indazol-4-ylamino)-3,8,8-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

2-Fluor-5-(1H-indazol-4-ylamino)-3,8,8-trimethyl-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

2-Chlor-3,8,8-trimethyl-5-(naphthalin-1-ylamino 6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

2-Fluor-3,8,8-trimethyl-5-(naphthalin-1-ylamino 6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

2-Chlor-3,8,8-trimethyl-5-(6-hydroxynaphthalin-1-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

2-Fluor-3,8,8-trimethyl-5-(6-hydroxynaphthalin-1-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

2-Chlor-3,8,8-trimethyl-5-(5-hydroxynaphthalin-1-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

2-Fluor-3,8,8-trimethyl-5-(5-hydroxynaphthalin-1-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1,6-diol

1,6-Dihydroxy-8,8-dimethyl-5-(2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-8,8-dimethyl-5-(2-ethylchinazolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-8,8-dimethyl-5-(7-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

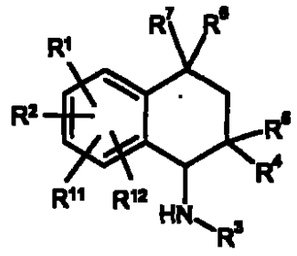
1,6-Dihydroxy-8,8-dimethyl-5-(7,8-difluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-8,8-dimethyl-5-(8-fluor-2-methylchinazolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

1,6-Dihydroxy-8,8-dimethyl-5-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-5-ylamino)-6-(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-carbonitril

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe,
oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring–Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder (CO)-C_1-C_6-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hyroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_6)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen, die selbst gegebenenfalls substituiert sein können durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen, wobei R^{13} Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet, (C_1-C_6)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Hydroxygruppen, NR^8R^9-Gruppen, Exomethylengruppen, Sauerstoff substituierte, gegebenenfalls 1-4 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

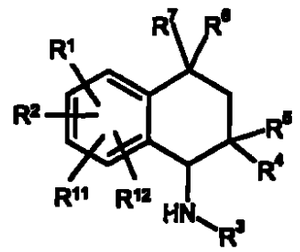
R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe , eine Heterocyclylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)-Alkenylheterocyclylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, eine (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkinylarylgruppen, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2 (C_1-C_5)-Alkylgruppen,

1-2 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte, 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheteroarylgruppe oder eine (C_2-C_8)Alkenylheteroarylgruppe, eine (C_2-C_8)Alkinylheteroarylgruppe wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Tetrahydronaphthalinsystem verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^8 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring bedeuten.

2. Stereoisomere der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

R^1 und R^2, unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_6)-Perfluor-alkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder

R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}-$, $-N(C_1$-C_3-alkyl$)-(CH_2)_{n+1}-$, $-NH-N=CH-$,

wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,

oder NR^8R^9,

wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder(CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch eine Gruppe ausgewählt aus 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, oder 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen ,
eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_5)-Alkylgruppen, die gegebenenfalls selbst substituiert sein können durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen, wobei R^{13} Wasserstoff oder (C_1-C_5)-Alkyl bedeutet,
(C_1-C_5)-Alkoxygruppen,
Halogenatomen,
Exomethylengruppen substituierte,
gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe,
wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^6 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe,

eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe , eine Heterocyclylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheterocyclylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylheterocyclylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkinylarylgruppe

eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_5)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte, 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylheteroarylgruppe oder eine (C_2-C_8)Alkenylheteroarylgruppe

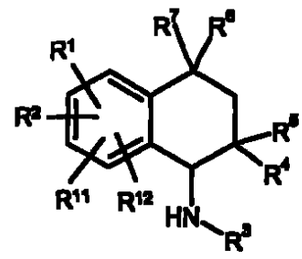
wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Tetrahydronaphthalinsystem verknüpft sein können und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein können,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_8)-Cycloalkylring

bedeuten,

mit der Maßgabe, dass mindestens drei der Reste R^1, R^2, R^{11} und R^{12} nicht Wasserstoff sind.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_6)- Perfluoralkylgruppe, eine

Cyanogruppe, eine Nitrogruppe,
oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(C_1-C_3\text{-alkyl})-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder(CO)-C_1-C_6-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_6)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe,
eine
gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus
(C_1-C_6)-Alkylgruppen, die gegebenenfalls substituiert sein können durch
1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen,
wobei R^{13} Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet,
(C_1-C_6)-Alkoxygruppen,
Halogenatome,
Hydroxygruppen,
NR^8R^9-Gruppen,
Exomethylengruppen, Sauerstoff

substituierte,
gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe,
wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

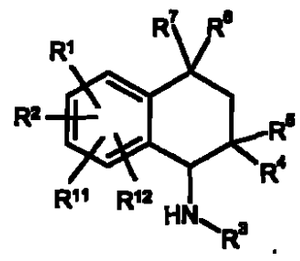
R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10} oder eine $O(CO)R^{10}$-Gruppe wobei R^{10} eine beliebige Hydroxyschutzgruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine gegebenenfalls substituierte(C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen -O-$(CH_2)_n$-O-, –O-$(CH_2)_n$-CH_2-, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$-, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, N(C_1-C_3-alkyl)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-

Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder (CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)-Perfluoralkylgruppe,

R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls substituierte (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe,

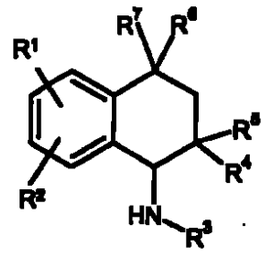
R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls unabhängig voneinander durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus
(C_1-C_5)-Alkylgruppen, die selbst gegebenenfalls substituiert sein können
durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen,
wobei R^{13} Wasserstoff oder (C_1-C_5)-Alkyl bedeutet
(C_1-C_5)-Alkoxygruppen,
Halogenatome,
Exomethylengruppen, Sauerstoff
substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe,
wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10}
wobei R^{10} eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring bedeuten.

5. Stereoisomere der allgemeinen Formel (II),



(II)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkythiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}-$,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,
wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder (CO)-C_1-C_6-Alkyl sein können,

R^3 eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1-2 Ketogruppen, 1-2-(C_1-C_6)-Alkylgruppen, 1-2-(C_1-C_6)-Alkoxygruppen, 1-3 Halogenatome, 1-2 Exomethylengruppen substituierte 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2-Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppen über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein

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

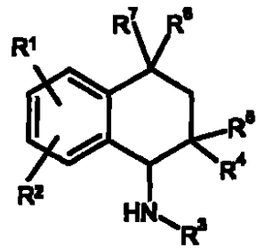
R^4 eine Hydroxygruppe

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkylarylgruppe, (C_2-C_8)Alkenylarylgruppe, eine (C_3-C_7)Cycloalkylgruppe, eine (C_1-C_8)Alkyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe, (C_2-C_8)Alkenyl(C_3-C_7)cycloalkylgruppe

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_8)-Cycloalkylring

bedeuten.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



(II)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, ein Halogenatom, eine (C_1-C_{10})-Alkylgruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkoxygruppe, eine (C_1-C_{10})-Alkylthiogruppe, eine (C_1-C_5)- Perfluoralkyl gruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder R^1 und R^2 zusammen eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, -O-CH=CH-, $-(CH_2)_{n+2}-$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $N(C_1$-C_3-alkyl$)-(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,
wobei n = 1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome und/oder Stickstoffatome mit direkt benachbarten Ring-Kohlenstoffatomen verknüpft sind,
oder NR^8R^9,

wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_5-Alkyl oder(CO)-C_1-C_5-Alkyl sein können,

R^3 eine gegebenenfalls durch 1-3 Hydroxygruppen, Halogenatome, 1-3 (C_1-C_5)-Alkoxygruppen substituierte C_1-C_{10}-Alkylgruppe,
eine gegebenenfalls substituierte (C_3-C_7)-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus (C_1-C_6)-Alkylgruppen (welche gegebenenfalls substituiert sein kann durch 1-3 Hydroxy oder 1-3 $COOR^{13}$-Gruppen), (C_1-C_5)-Alkoxygruppen, Halogenatome, Exomethylengruppen substituierte, gegebenenfalls 1-3 Stickstoffatome und/oder 1-2 Sauerstoffatome und/oder 1-2 Schwefelatome und/oder 1-2 Ketogruppen enthaltende mono- oder bizyklische Heteroarylgruppe, wobei diese Gruppe über eine beliebige Position mit dem Amin des Tetrahydronaphthalinsystems verknüpft sein kann und gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen hydriert sein kann,

R^4 eine Hydroxygruppe, eine Gruppe OR^{10}
wobei R^{10} eine C_1-C_{10}-Alkylgruppe bedeutet,

R^5 eine (C_1-C_5)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte (C_1-C_5)-Alkylgruppe,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Tetrahydronaphthalinsystems einen (C_3-C_6)-Cycloalkylring

bedeuten.

7. Stereoisomere der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1-6, wobei der Rest R^5 für die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe steht.

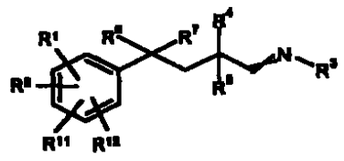
8. Stereoisomere der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1-6 in Form der Salze mit physiologisch verträglichen Anionen.

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

10. Verwendung der Stereoisomere der Ansprüche 1-5 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen

11. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens ein Stereoisomeres nach Anspruch 1-5 oder deren Gemische sowie pharmazeutisch verträgliche Träger.

12. Verfahren zur Herstellung der Stereoisomere der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass Stereoisomere der allgemeinen Formel III



(III)

worin die Reste R^1, R^{11}, R^{12}, R^3, R^4, R^5, R^6, und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, gegebenenfalls unter Zugabe von anorganischen oder organischen Säuren oder Lewissäuren zu Verbindungen der allgemeinen Formel I zyklisiert werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter vel Application No
PCT/EP2004/011370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4035 A61K31/404 A61K31/472 A61K31/416 A61K31/4709
A61K31/517 A61K31/4406 A61K31/502 C07D209/48 C07D217/24
C07D231/56 C07D209/34 C07D215/38 C07D239/74 C07D213/74

297

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D C07C A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/16318 A (PACIFIC CORP (KR)) 28 February 2002 (2002-02-28) page 6, line 5 pages 193-198; examples 182-188 pages 228-231; claim 1	1-12
A	US 5 489 584 A (ALLERGAN INC (US)) 6 February 1996 (1996-02-06) column 3, lines 16,43 claim 1	1-12
A	EP 0 439 265 A (PFIZER (US)) 31 July 1991 (1991-07-31) page 2, line 3 page 18; examples 40-42 page 19; claim 1	1-12

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 January 2005	31/01/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int[illegible]nal Application No
PCT/EP2004/011370 298

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

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

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011370 299

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0216318 A	28-02-2002	AU 8022901 A	04-03-2002
		AU 8023001 A	04-03-2002
		CA 2417507 A1	28-02-2002
		CN 1418191 T	14-05-2003
		EP 1303483 A1	23-04-2003
		EP 1311478 A1	21-05-2003
		JP 2004506713 T	04-03-2004
		JP 2004506714 T	04-03-2004
		WO 0216318 A1	28-02-2002
		WO 0216319 A1	28-02-2002
		KR 2002039226 A	25-05-2002
		KR 2002030009 A	22-04-2002
		NZ 523882 A	26-11-2004
		US 2003153596 A1	14-08-2003
		US 2003212140 A1	13-11-2003
US 5489584 A	06-02-1996	AU 698527 B2	29-10-1998
		AU 4520496 A	24-07-1996
		CA 2208844 A1	11-07-1996
		EP 0800517 A1	15-10-1997
		JP 2002504066 T	05-02-2002
		WO 9620930 A1	11-07-1996
EP 0439265 A	31-07-1991	JP 1984315 C	25-10-1995
		JP 3220165 A	27-09-1991
		JP 7017589 B	01-03-1995
		AT 103270 T	15-04-1994
		CA 2034546 A1	23-07-1991
		DE 69101449 D1	28-04-1994
		DE 69101449 T2	14-07-1994
		DK 439265 T3	02-05-1994
		EP 0439265 A1	31-07-1991
		ES 2062678 T3	16-12-1994
		FI 910300 A	23-07-1991
		IE 910185 A1	31-07-1991
		PT 96529 A ,B	15-10-1991
		US 5166161 A	24-11-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen
PCT/EP2004/011370 300

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4035 A61K31/404 A61K31/472 A61K31/416 A61K31/4709
A61K31/517 A61K31/4406 A61K31/502 C07D209/48 C07D217/24
C07D231/56 C07D209/34 C07D215/38 C07D239/74 C07D213/74

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D C07C A61P

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/16318 A (PACIFIC CORP (KR)) 28. Februar 2002 (2002-02-28) Seite 6, Zeile 5 Seiten 193-198; Beispiele 182-188 Seiten 228-231; Anspruch 1	1-12
A	US 5 489 584 A (ALLERGAN INC (US)) 6. Februar 1996 (1996-02-06) Spalte 3, Zeilen 16,43 Anspruch 1	1-12
A	EP 0 439 265 A (PFIZER (US)) 31. Juli 1991 (1991-07-31) Seite 2, Zeile 3 Seite 18; Beispiele 40-42 Seite 19; Anspruch 1	1-12

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechercheribericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Rechercheberichts
21. Januar 2005	31/01/2005

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

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intes Aktenzeichen
PCT/EP2004/011370 301

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

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

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen
PCT/EP2004/011370

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0216318	A	28-02-2002	AU	8022901 A	04-03-2002
			AU	8023001 A	04-03-2002
			CA	2417507 A1	28-02-2002
			CN	1418191 T	14-05-2003
			EP	1303483 A1	23-04-2003
			EP	1311478 A1	21-05-2003
			JP	2004506713 T	04-03-2004
			JP	2004506714 T	04-03-2004
			WO	0216318 A1	28-02-2002
			WO	0216319 A1	28-02-2002
			KR	2002039226 A	25-05-2002
			KR	2002030009 A	22-04-2002
			NZ	523882 A	26-11-2004
			US	2003153596 A1	14-08-2003
			US	2003212140 A1	13-11-2003
US 5489584	A	06-02-1996	AU	698527 B2	29-10-1998
			AU	4520496 A	24-07-1996
			CA	2208844 A1	11-07-1996
			EP	0800517 A1	15-10-1997
			JP	2002504066 T	05-02-2002
			WO	9620930 A1	11-07-1996
EP 0439265	A	31-07-1991	JP	1984315 C	25-10-1995
			JP	3220165 A	27-09-1991
			JP	7017589 B	01-03-1995
			AT	103270 T	15-04-1994
			CA	2034546 A1	23-07-1991
			DE	69101449 D1	28-04-1994
			DE	69101449 T2	14-07-1994
			DK	439265 T3	02-05-1994
			EP	0439265 A1	31-07-1991
			ES	2062678 T3	16-12-1994
			FI	910300 A	23-07-1991
			IE	910185 A1	31-07-1991
			PT	96529 A ,B	15-10-1991
			US	5166161 A	24-11-1992

(12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 21 de abril de 2005 (21.04.2005)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2005/034939 A1**

(51) **Clasificación internacional de patentes: A61K 31/4035, 31/404, 31/472, 31/416, 31/4709, 31/517, 31/4406, 31/502, C07D 209/48, 217/24, 231/56, 209/34, 215/36, 239/74, 213/74**
(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2004/011370
(22) **Fecha de presentación internacional:** 6 de octubre de 2004 (6.10.2004)
(25) **Idioma de la presentación:** alemán
(26) **Idioma de la publicación:** alemán
(30) **Antecedentes de prioridad:**
103 47 386.6 del 8 de octubre 2003 (08.10.2003) DE
103 47 383.1 del 8 de octubre 2003 (08.10.2003) DE
10 2004 017 662.0 del 5 de abril de 2004 (05.04.2004) DE
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventor/Solicitante: REHWINKEL, Hartmut**; Blücherstrasse 13, 10961 Berlin (DE). **BÄURLE, Stefan**; Bootsbauerstrasse 18, 10245 Berlin (DE). **BERGER, Markus**; Malplaquetstrasse 35, 13347 Berlin (DE). **SCHMEES, Norbert**; Alt-Wittenau 38G, 13437 Berlin (DE). **SCHÄCKE, Heike**; Gartenstrasse 105, D-10115 Berlin (DE). **KROLIKIEWICZ, Konrad**; Ehrenpreisweg 33, 12357 Berlin (DE). **MENGEL, Anne**; Bredowstrasse 33, 10551 Berlin (DE). **NGUYEN, Duy**; Heinrich-Heine-Strasse 27, 10179 Berlin (DE). **JAROCH, Stefan**; Mattersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE). **SKUBALLA, Werner**; Mattersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE).
(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- con el informe de búsqueda internacional

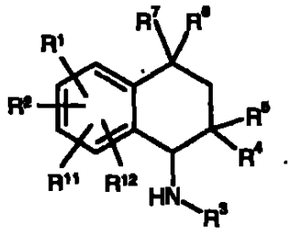
Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations") al comienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

---

(54) Título: Derivados del tetrahidronaftaleno, procedimiento para su preparación y su uso como antiinflamatorio

(57) Resumen

Esta invención se relaciona con derivados de tetrahidronaftaleno polisustituidos de la fórmula (I), con un procedimiento para su preparación y con su uso como antiinflamatorios.



(I)

WO 2005/034939 A1

DERIVADOS 1-AMINO-2-OXI SUSTITUIDOS DEL TETRAHIDRONAFTALENO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO ANTIINFLAMATORIO

La invención se relaciona con derivados del tetrahidronaftaleno, con un procedimiento para su preparación y con su uso como antiinflamatorio.

En el estado de la técnica (DE 100 38 639 y W002/10143) se conocen antiinflamatorios no esteroides de cadena abierta. En experimentos, estos compuestos presentan disociaciones entre efectos antiinflamatorios y efectos metabólicos no deseados y son superiores a los glucocorticoides no esteroides o por lo menos presentan un efecto igualmente bueno.

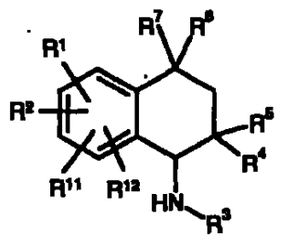
Sin embargo, la selectividad y los parámetros farmacocinéticos de los compuestos del estado de la técnica aún necesitan ser mejorados.

De allí que el objeto de la presente invención haya sido crear compuestos cuya selectividad con respecto a los demás receptores esteroides y sus propiedades farmacocinéticas sean por lo menos igualmente buenas o mejores que las de los compuestos del estado de la técnica.

Este objeto se alcanza con los compuestos de la pre-

sente invención que se describen en las reivindicaciones.

La presente invención se refiere, por lo tanto, a estereoisómeros de la fórmula general (I),



(I)

donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(alquilo-C_1-C_3)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de

halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5 ,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre si por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5)(el cual puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos NR^8R^9, grupos exometileno, oxígeno, que pueden contener 1-4 átomos de nitrógeno, y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$ donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_{10}), o un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser parcial o totalmente fluorado, un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo (C_3-C_7), un grupo alquenilo-(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo heterociclilo, un grupo alquilheterociclilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilheterociclilo-(C_2-C_8), un grupo arilo, un grupo alquilarilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilarilo-(C_2-C_8), grupos alquinilarilo-(C_2-C_8),

un grupo heteroarilo mono- o biciclico, un grupo alquilheteroarilo-(C_1-C_8) o un grupo alquenilheteroarilo-(C_2-C_8), un grupo alquinilheteroarilo-(C_2-C_8) que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-(C_1-C_5), 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contiene 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2-átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con el sistema tetrahidronaftaleno y que pueden estar hidrogenados en uno o varios lugares,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6).

Otro objeto de la presente invención son estereoisómeros de la fórmula general (I) de la reivindicación 2, donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(alquilo-C_1-C_3)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos al-

coxi-C_1-C_5 ,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre si por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5)(el cual puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$), donde R^{13} es hidrógeno o es alquilo-C_1-C_5), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos NR^8R^9, grupos exometileno, oxígeno, que puede contener 1-3 átomos de nitrógeno, y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$ donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-$C1_{10}$), o un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser parcial o totalmente fluorado

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6.

Otro objeto de la presente invención son estereoisóme-

ros de la fórmula general (1), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(alquilo-C_1-C_3)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5 ,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre si por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5)(el cual puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos exometileno que pueden contener 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$ donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado, un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquenilo-(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo heterociclilo, un grupo alquilheterociclilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilheterociclilo-(C_2-C_8), un grupo alquinilarilo-(C_2-C_8), un grupo arilo, un grupo alquilarilo-C_1-C_8, un grupo alquenilarilo-C_2-C_8,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo alquil-

heteroarilo-(C_1-C_8) o un grupo alquenilheteroarilo-(C_2-C_8) que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-(C_1-C_5), 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contiene 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2-átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con el sistema tetrahidronaftaleno y pueden estar hidrogenados en uno o varios lugares

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6.

Otro objeto de la presente invención son estereoisómeros de la fórmula general (1), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(alquilo-C_1-C_3)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre sí por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5)(el cual puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos exometileno que pueden contener 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios

lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$ donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6.

Otro objeto de la presente invención son estereoisómeros de la fórmula general (1), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(alquilo-C_1-C_3)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre si por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5)(los cuales pueden ser sustituidos por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$ donde R^{13} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$ donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado, un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquenilo-(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo heterociclilo, un grupo alquilheterociclilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilheterociclilo-(C_2-C_8), un grupo alquenilarilo-(C_2-C_8), grupos alquinilarilo-(C_2-C_8), un grupo arilo, un grupo alquilarilo-C_1-C_8, un grupo alquenilarilo-C_2-C_8,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo alquilheteroarilo-(C_1-C_8) o un grupo alquenilheteroarilo-(C_2-C_8) que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-(C_1-C_5), 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contiene 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con el sistema tetrahidronaftaleno y pueden estar hidrogenados en uno o varios lugares

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la presente invención son estereoisómeros de la fórmula general (I), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(\text{alquilo-}C_1\text{-}C_3)-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,
un grupo cicloalquilo que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5)(el cual puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,
R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$ donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado, un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquenilo-(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo heterociclilo, un grupo alquilheterociclilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilheterociclilo-(C_2-C_8), un grupo alquenilarilo-(C_2-C_8), grupos alquinilarilo-(C_2-C_8), un grupo arilo, un grupo al-

quilarilo-C_1-C_8, un grupo alquenilarilo-C_2-C_8,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico o un grupo alquilheteroarilo-(C_1-C_8) o un grupo alquenilheteroarilo-(C_2-C_8)que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-(C_1-C_5), 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contiene 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con el sistema tetrahidronaftaleno y pueden estar hidrogenados en uno o varios lugares

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la presente invención son estereoisómeros de la fórmula general (I), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro,o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, $-NH-$

$(CH_2)_{n+1}$, -N(alquilo-C_1-C_3)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5 ,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5)(los cuales pueden ser sustituidos por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno,

grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$

donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general (I), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro,o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los gru-

pos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5 ,

un grupo fenilo o naftilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_5, 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pue-

den ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado, un grupo arilo, un grupo alquilarilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilarilo-(C_2-C_8), un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo alquenilo(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7)

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6,

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general (I), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro,o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5 , un grupo fenilo que puede ser sustituido,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_5, 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado, un grupo arilo, un grupo alquilarilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilarilo-(C_2-C_8), un

grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo alquenilo(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7)

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general (I), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_5, un grupo alcoxi-C_1-C_5, un grupo perfluoralquilo, un grupo ciano, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10})

que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o átomos de halógeno, un grupo fenilo, ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo o indolilo que puede ser sustituido por alquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_5,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser mono o polisustituidos con 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_3, 1-2 grupos alcoxi-C_1-C_3, 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6

con la condición que por lo menos tres de los radica-

les R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general (I), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_5, un grupo alcoxi-C_1-C_5, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo alcoxi-C_1-C_5 o juntos son un grupo alquilendioxi-C_1-C_2, donde R^1 y R^2 deben ser directamente adyacentes,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5,

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo fenilo, ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo o indolilo que puede ser sustituido con alquilo-C_1-C_5, halógeno,hidroxi, alcoxi-C_1-C_5,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier

posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser mono o polisustituidos con 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_3, 1-2 grupos exometileno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general (1), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por un grupo seleccionado de 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo fenilo o naftilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o biciclico que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_5, 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxigeno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado, un grupo arilo, un grupo alquilarilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilarilo-(C_2-C_8), un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo alquenilo(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7)

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general (I), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o es NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por un grupo seleccionado de 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo fenilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o biciclico que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_5, 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxí-

geno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado, un grupo arilo, un grupo alquilarilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilarilo-(C_2-C_8), un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo alquenilo(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7)

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general (I), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_5, un grupo alcoxi-C_1-C_5, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición

final y/o átomos de carbono están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno,

un grupo fenilo-, ftalidilo-, isoindolilo-, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7 o 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo- o indolilo que puede ser sustituido con alquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_5,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser mono o polisustituidos con 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_3, 1-2 grupos alcoxi-C_1-C_3, 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno y pueden estar hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6,

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general (I), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_5, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo alcoxi-C_1-C_5 o juntos son un grupo alquilendioxi-C_1-C_2, donde R^1 y R^2 deben ser directamente adyacentes,

R^3 es un grupo fenilo, ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo o indolilo que puede ser sustituido con alquilo-C_1-C_5, halógeno,hidroxi, alcoxi-C_1-C_5,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser mono o polisustituidos con 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_3, 1-2 grupos exometileno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

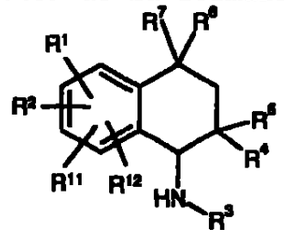
R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6,

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sean hidrógeno.

Otro objeto de la presente invención se refiere a estereoisómeros de la fórmula general (I),



(I)

donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro,o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(\text{alquilo-}C_1\text{-}C_3)-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxigeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están

unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre si por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5)(el cual puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos exometileno, oxígeno, que pueden contener 1-3 átomos de nitrógeno, y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este

grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10}

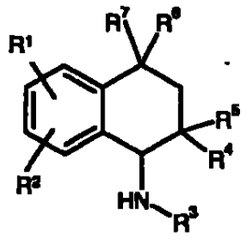
donde R^{10} es un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) que puede ser parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6).

Los estereoisómeros de la fórmula II están comprendidos en la fórmula general 1.

Otro objeto de la presente invención se refiere a estereoisómeros de la fórmula general (II),



(II)

donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo

nitro,o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(\text{alquilo-}C_1\text{-}C_3)-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5) (el cual puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos CO-OR^{13}), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos exometileno, que pueden contener 1-3 átomos de nitrógeno, y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pue-

den ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10}

donde R^{10} es un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) que puede ser parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6).

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general (II), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, un grupo fenilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_5, 1-2 grupos alcoxi-C_1-C_5, 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) que puede ser parcial o totalmente fluorado, un grupo arilo, un grupo alquilarilo-C_1-C_8), un grupo alquenilarilo-C_2-C_8, un grupo cicloalquilo-C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo-C_3-C_7, un grupo alquenil-(C_2-C_8)cicloalquilo-(C_3-C_7),

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6).

Otro objeto de la presente invención son estereoisómeros de la fórmula general (II), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de

hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro,o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o átomos de halógeno, un grupo fenilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_5, 1-2 grupos alcoxi-C_1-C_5, 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxigeno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) que puede ser parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-C_3-C_6.

Otro objeto de la presente invención son estereoisómeros de la fórmula general (II), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_5, un grupo alcoxi-C_1-C_5, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o átomos de halógeno, un grupo fenilo, ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo o indolilo que puede ser sustituido por alqui-

lo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_5,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser mono o polisustituidos con 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_3, 1-2 grupos alcoxi-C_1-C_3, 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6.

Otro objeto de la presente invención son estereoisómeros de la fórmula general (II), donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_5, un grupo alcoxi-C_1-C_5, o juntos son un grupo alquilendioxi-C_1-C_2 donde R^1 y R^2 deben ser directamente adyacentes,

R^3 es un grupo fenilo, ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo, ben-

zotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo o indolilo que puede ser sustituido por alquilo-C_1-C_5, halógeno,hidroxi, alcoxi-C_1-C_5,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser mono o polisustituidos con 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_3, 1-2 grupos exometileno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno son un anillo cicloalquilo-C_3-C_6.

Un objeto particular de la invención son estereoisómeros de la reivindicación 1, que en el anillo aromático del sistema tetrahidronaftaleno llevan sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo-C_1-C_5, alcoxi-C_1-C_5-, CO-OR^{13}, NR^8R^9, perfluoralquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, O-$(CH_2)_n$-O, O-$(CH_2)_nCH_2$, O-CH=CH, $(CH_2)_{n+2}$, NH-$(CH_2)_{n+1}$, N(C_1-C_3-alquilo)-$(CH_2)_{n+1}$, NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están

unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes. Por lo tanto los radicales de dos enlaces de la invención deben contarse como dos sustituyentes,

R^{13} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_{10}- o C_1-C_5. Cuando R^1/R^2 es $COOR^{13}$, R^{13} es preferentemente ter-butilo.

Un objeto particular es que R^3 esté formado por un radical que contiene $COOR^{13}$ como sustituyente, donde R^{13} es alquilo-C_1-C_{10}- o C_1-C_5.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la reivindicación 2 que llevan tres sustituyentes en el anillo del sistema tetrahidronaftaleno, seleccionados del grupo alquilo-C_1-C_5-, alcoxi-C_1-C_5, perfluoralquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano-, nitro, O-$(CH_2)_n$-O, O-$(CH_2)_n$-CH_2, O-CH=CH, $(CH_2)_{n+2}$, NH-$(CH_2)_{n+1}$, N(C_1-C_3-alquilo)-$(CH_2)_{n+1}$, NH-N=CH-, donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes. Con lo cual, los radicales con dos enlaces de la invención deben contarse como dos sustituyentes.

Un subgrupo de estos estereoisómeros son los estereoisómeros de la fórmula I o II de la reivindicación 2, donde R^1 y R^2 juntos son los radicales O-$(CH_2)_n$-O, O-$(CH_2)_n$-CH_2, O-CH=CH, $(CH_2)_{n+2}$, NH-$(CH_2)_{n+1}$-, N(C_1-C_3-alquilo)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH. Los átomos que en cada caso están en posición final de los grupos con dos enlaces mencionados más arriba están uni-

dos con átomos de carbono directamente vecinos del sistema tetrahidronaftaleno.

Un subgrupo son los estereoisómeros de la reivindicación 2, en los cuales R^1, R^2, R^{11} o R^{12} se seleccionan del grupo formado por alquilo-C_1-C_5, alcoxi-C_1-C_5, perfluoralquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano, nitro.

Otro subgrupo son los estereoisómeros de la reivindicación 1 o 2, en los cuales R^1, R^2, R^{11} o R^{12} se seleccionan del grupo formado por alquilo-C_1-C_5 que puede ser sustituido, alcoxi-C_1-C_5 que puede ser sustituido, perfluoralquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano.

Otro subgrupo son los estereoisómeros de la fórmula I o II de la reivindicación 2, en los cuales los radicales alquilo R^1 y R^2 significan $(CH_2)_{n+2}$ y forman así con el átomo de carbono de la cadena un anillo de 5 a 6 miembros.

Un objeto particular de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I o II, que llevan uno o dos sustituyentes en el anillo aromático del sistema tetrahidronaftaleno, seleccionados del grupo alquilo-C_1-C_5, alcoxi-C_1-C_5, perfluoralquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, nitro, $O-(CH_2)_n-O$, $O(CH_2)_n-CH_2$, $O-CH=CH$, $(CH_2)_{n+2}$, $NH-(CH_2)_{n+1}$, $N(C_1-C_3\text{-alquilo})-(CH_2)_{n+1}$, $-NHN=CH-$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adya-

centes.

Un subgrupo son estereoisómeros de la fórmula general 1, que llevan dos sustituyentes en el anillo aromático del sistema tetrahidronaftaleno, seleccionados del grupo alquilo-C_1-C_5, alcoxi-C_1-C_5, perfluoralquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, ciano-, nitro, O-$(CH_2)_n$-O, O-$(CH_2)_n$-CH_2-, O-CH=CH, $(CH_2)_{n+1}$, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, N(C_1-C_3-alquilo)-$(CH_2)_{n+1}$, NH-N=CH-, donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes. Con lo cual los radicales de dos enlaces de la invención deben contarse como dos sustituyentes.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I o II de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituida por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-(C_1-C_5),

un grupo cicloalquilo-C_3-C_7) que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituida por uno o varios grupos alquilo-(C_1-C_5), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2-átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema y puede

ser hidrogenado en uno o varios lugares.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula I o II, donde R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10}, que puede ser sustituida por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, un grupo fenilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituida por uno o varios grupos alquilo-(C_1-C_5), grupos alcoxi-(C_1-C_5), átomos de halógeno, grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2-átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema y puede ser hidrogenado en uno o varios lugares.

Un objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I o II, donde R^3 es un grupo fenilo o naftilo que puede ser sustituido por uno o varios radicales del grupo alquilo-C_1-C_5, alcoxi-C_1-C_5, hidroxi, halógeno, ciano, CF_3, nitro, $COOR^{13}$, NR^8R^9.

Un objeto preferido de la presente invención son compuestos de la fórmula general I o II de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, donde R^3 significa un grupo que puede ser sustituido por uno o varios grupos, independientemente entre si, seleccionados de grupos alquilo-C_1-C_5, que a su vez pueden ser sustituidos por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$, donde R^{13} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico sustituido por

grupos alcoxi-C_1-C_5, átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos NR^8R^9, grupos exometileno, oxígeno, que pueden contener 1-4 átomos de nitrógeno y/o 1-2-átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y puede ser hidrogenado en uno o varios lugares.

Otro objeto preferido de la presente invención son compuestos de la fórmula general I o II de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, donde R^3 significa un grupo que puede ser sustituido por uno o varios grupos seleccionados independientemente de grupos alquilo-C_1C_5, que a su vez pueden ser sustituidos por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$, donde R^{13} significa hidrógeno o alquilo-C_1C_5,

es grupos heteroarilo mono- o bicíclicos sustituidos con alcoxi-C_1C_5, átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos NR^8R^9, grupos exometileno, oxígeno, que contienen 1-4 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y puede ser hidrogenado en uno o varios lugares y R^5 puede ser un grupo alquilo-C_1-C_5 parcial o totalmente fluorado.

Un objeto preferido de la invención son estereoisómeros de la fórmula general 1, donde R^3 es un grupo alquilo-

C_1-C_{10} que puede ser sustituida con 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, un grupo fenilo, naftilo, ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8 naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo o indolilo que puede ser sustituido con alquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_5.

Un objeto particular de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I o II, donde R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10}, que puede ser sustituida por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, un grupo fenilo, ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7 o 1,8 naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazol o indolilo que puede ser sustituido con alquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_5.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula (I), donde R^3 es un grupo ftalidilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, tioftalidilo, indazoli-

lo, benzotiazolilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo o indolilo.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula (I), donde R^3 es un grupo dihidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7 o 1,8-naftiridinilo.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I donde R^3 es un grupo isoquinolonilo quinolonilo, quinazolinilo o ftalazinilo.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I o 11 donde R^3 es un grupo isoquinolonilo, quinolonilo, quinazolinilo, ftalazinilo-, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoquinolonilo, dihidroindolonilo, dihidroindolilo, dihidroindolonilo, naftilo, piridilo. ftalidilo, que puede ser sustituido.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general 1 donde R^3 es un grupo isoquinolin-1(2H)-on-5-il, quinolin-2(1H)-on-5-il-, 8- o 7-flúor-2-metil-quinazolina, 7,8-diflúor-4-metil-quinazolina, 7,8-diflúor-2-metilquinazolina o 2-metil-ftalazin-1-ona.

El radical R^3 está unido al sistema tetrahidronaftaleno a través de la amina. Cuando el radical R^3 tiene varias posiciones químicamente posibles para estar enlazadas al

sistema de anillo, la presente invención abarca todas esas posibilidades.

El radical R^3 también es abarcado por la presente invención cuando está hidrogenado en uno o varios lugares.

Los sustituyentes del grupo heteroarilo mono- o bicíclico (grupos heterocíclicos) R^3 que se han definido más arriba, pueden ser, en posiciones químicamente apropiadas, por ejemplo hidroxi, átomos de halógeno, particularmente fluoro y cloro, grupos alquilo-C_1-C_5 (que a su vez pueden ser sustituidos por grupos hidroxi, grupos alcoxi-C_1-C_5 o grupos $COOR^{13}$, donde R^{13} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5), particularmente metilo, grupos alquenilo-C_2-C_5, grupos alquilo-C_1-C_5 parcial o completamente fluorados, particularmente CF_3, CFH_2, o C_2F_5, grupos alcoxi-C_1-C_5, particularmente metoxi y etoxi, grupos NR^8R^9, particularmente NH_2, $N(CH_3)_2$ o $NH(CH_3)$, grupos ciano y grupos ceto que se forman con un átomo de carbono de un anillo del grupo heteroarilo y oxígeno, y que forma un N-óxido con un átomo de nitrógeno del anillo que puede estar presente. Por lo tanto, los grupos preferidos de sustituyentes del radical R^3, tal como se ha definido en la reivindicación 1 y para todas las demás reivindicaciones, son flúor, cloro, OH, CH_3, CF_3, CFH_2, o C_2F_5, OCH_3, OC_2H_5, NH_2, $N(CH_3)_2$ y $N(CH_3)_2$ y $NH(CH_3)$, ciano, ceto, oxígeno.

Como sustituyentes de los grupos heterocíclicos R^3, como se han definido más arriba en los objetos de la inven-

ción, se usan en posiciones apropiadas, por ejemplo átomos de halógeno, grupos alquilo-C_1-C_5 (que a su vez están sustituidos por grupos hidroxi o $COOR^{13}$, donde R^{13} es hidrógeno o alquilo-C_1-C_5), grupos alquenilo-C_2-C_5, grupos alquilo-C_1-C_5 fluorados, grupos alcoxi-C_1-C_5 o grupos ciano.

Un objeto igualmente preferido son estereoisómeros de la fórmula general I o II, donde R^3 es un grupo fenilo o naftilo, ftalidilo, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo- o indolilo que puede ser sustituida con alquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_5.

Un objeto particularmente preferido son estereoisómeros de la fórmula general I, donde R^3 es un grupo fenilo-, ftalidilo-, tioftalidilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo indazolilo benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, dihidroindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzimidazolilo o indolilo que puede ser sustituido con alquilo-C_1-C_5, halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_5.

El grupo heterociclilo R^3 no es aromático y puede ser, por ejemplo, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, pipe-

ridina.

El grupo hidroxi de R^4 puede estar presente en forma protegida por uno de los grupos protectores de hidroxi, conocidos para el técnico, como por ejemplo, sililéter o éster de ácidos orgánicos C_1-C_{10}, o como éter-C_1-C_5 o éter bencílico, preferentemente en forma de uno de los grupos de protección de hidroxi habituales o como éter-C_1-C_5. El grupo hidroxi es particularmente preferido como radical R^4.

Los grupos de protección de hidroxi habituales se describen detalladamente en T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.Ed., John Wiley & Sons, 1991).

Los grupos de protección son preferentemente grupos sililo sustituidos con alquilo-, arilo- o mixtos alquilarilo, por ejemplo los grupos trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), ter-butildimetilsililo (TBDMS), ter-butildifenilsililo (TBDPS) o triisopropilsililo (TIPS) u otro grupo protector de hidroxi corriente (grupos metoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo.

El radical R^5 está enlazado directamente al sistema tetrahidronaftaleno. Cuando el radical R^5 tiene varias posiciones químicamente posibles para estar enlazado al sistema de anillo, la presente invención abarca todas esas posibilidades.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I donde R^5 es un grupo alquilo-C_1-C_5 o un grupo alquilo-C_1-C_5 que puede ser parcial o totalmente fluorado, un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo alquenilo(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo heterociclilo, un grupo alquilheterociclilo-C_1-C_8, un grupo alquenilheterociclilo-C_2-C_8, un grupo arilo, un grupo alquilarilo-C_1-C_8, un grupo alquenilarilo-C_2-C_8).

Otro subgrupo de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I de la reivindicación 1, donde R^5 es un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, un grupo alquilo-C_1-C_8-cicloalquilo-C_3-C_7, un grupo alquenilo-C_2-C_8-cicloalquilo-C_3-C_7, un grupo heterociclilo, un grupo alquilheterociclilo--C_1-C_8, un grupo alquenilheterociclilo-C_2-C_8, un grupo arilo, un grupo alquilarilo-C_1-C_8, un grupo alquenilarilo-C_2-C_8, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico, un grupo alquilheteroarilo-C_1-C_8 o un grupo alquenilheteroarilo-C_1-C_8, un grupo alquinilheteroarilo-C_2-C_8 que puede estar sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_5, 1-2 grupos alcoxi- C_1-C_5, 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno que contienen 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con el sistema tetrahidronaftaleno y pueden estar hidrogenados en uno o varios lugares.

Un objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I, donde R^5 es un grupo alquilo-C_1-C_5 o un grupo alquilo-C_1-C_5 que puede ser parcial o totalmente fluorado, un grupo arilo, un grupo alquilarilo-C_1-C_8, un grupo alquenilarilo-C_2-C_8, un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, un grupo alquilo-C_1-C_8-cicloalquilo-C_3-C_7, un grupo (C_2-C_8)alquenilo-C_2-C_8-cicloalquilo-C_3-C_7

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I o II de las reivindicaciones 1 a 6, en las cuales R^5 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} o un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser parcial o totalmente fluorado, preferentemente un grupo alquilo-C_1-C_5 o un grupo alquilo-C_1-C_5 que puede ser parcial o totalmente fluorado, con particular preferencia un grupo alquilo-C_1-C_3 o un grupo alquilo-C_1-C_3 que puede ser parcial o totalmente fluorado, muy especialmente CF_3 o C_2F_5.

Otro objeto de la invención son estereoisómeros de la fórmula general I o II de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6 donde R^5 es un grupo alquilo-C_1-C_5 o un grupo alquilo-C_1-C_5 que puede ser parcial o totalmente fluorado. Preferentemente R^5 representa el grupo trifluorometilo o pentafluoroetilo.

Son preferidos estereoisómeros de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, cuyo radical R^5 puede ser un grupo alquilo-C_1-C_5 parcial o totalmente fluorado, particularmente un grupo alquilo-C_1-C_3 parcial o totalmente fluorado.

Un subgrupo especialmente preferido, como los que se revelan en la presente invención, son los radicales y todas sus subcombinaciones que se documentan con ejemplos.

La denominación de átomo de halógeno o halógeno significa un átomo de fluoro, cloro, bromo o yodo. Se prefiere un átomo de fluoro, cloro o bromo.

Los grupos alquilo-C_1-C_{10} o C_1-C_5 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{11}, R^{12} y R^{13} pueden der de cadena lineal o ramificada y pueden representar por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, ter-butilo o n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo o 3-metilbutilo y el grupo hexilo, heptilo, nonilo, decilo y cualquiera de sus derivados ramificados. Se prefiere un grupo metilo o etilo.

Los grupos alquilo que se mencionan más arriba pueden ser sustituidos por 1-5 grupos seleccionados, independientemente de hidroxi, ciano, nitro, $COOR^{13}$, grupos alcoxi-C_1-C_5, halógeno, NR^8R^9, un grupo alquilo-C_1-C_3 parcial o totalmente fluorado;

un subgrupo son los sustituyentes 1-3 átomos de halógeno y/o 1-3 grupos hidroxi y/o 1-3 grupos ciano y/o 1-3 grupos $COOR^{13}$. Un subgrupo preferido son un átomo de fluoro, grupos hidroxi, metoxi y/o ciano.

Los grupos alquilo pueden ser sustituidos solamente por 1-3 grupos hidroxi y/o 1-3- grupos $COOR^{13}$. En ese caso son preferidos los grupos hidroxi.

Como grupo alquilo-C_1-C_3 parcial o totalmente fluorado se pueden usar los siguientes grupos parcial o totalmente fluorados: fluorometilo, diflúorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo. De estos se prefieren los grupos trifluorometilo o pentafluoroetilo. Con lo cual, el grupo totalmente fluorado también se denomina grupo perfluoralquilo. Los reactivos que se pueden usar durante la síntesis se encuentran en el comercio y la síntesis publicada de los respectivos reactivos pertenece al estado de la técnica o se pueden usar en forma análoga.

Los grupos alcoxi-C_1-C_{10} o C_1-C_5 pueden ser de cadena lineal o ramificada y representar por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, ter-butoxi o n-pentoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 2-metilbutoxi o 3-metilbutoxi. Se prefiere el grupo alcoxi-C_1-C_5. Se prefiere particularmente un grupo metoxi o etoxi.

Los grupos alcoxi mencionados más arriba pueden ser sustituidos con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, particularmente flúor, cloro, hidroxi y ciano.

Los grupos alquiltio-C_1-C_5 pueden ser de cadena lineal o ramificada y representar por ejemplo un grupo metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, iso-butiltio, ter-butiltio o n-pentiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 2-metilbutiltio o 3-metilbutiltio. Se prefiere un grupo me-

tiltio o etiltio.

El sustituyente NR^8R^9 significa por ejemplo, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(C_2H_5)$, $N(C_2H_5)_2$, $NH(C_3H_7)$, $N(C_3H_7)_2$, $NH(C_4H_9)$, $N(C_4H_9)_2$, $NH(C_5H_{11})$, $N(C_5H_{11})_2$, $NH(CO)CH_3$, $NH(CO)C_2H_5$, $NH(CO)C_3H_7$, $NH(CO)C_4H_9$, $NH(CO)C_5H_{11}$.

El grupo cicloalquilo significa un grupo cíclico saturado con 3 a 7 átomos de carbono en el anillo como p. ej., ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, ciclohexilo metilciclohexilo cicloheptilo, metilcicloheptilo que puede ser sustituida por uno o varios grupos hidroxi, átomos de halógeno, grupos alquilo-C_1-C_5, grupos alcoxi-C_1-C_5, grupos NR^8R^9, grupos $COOR^{13}$, CHO, ciano.

Se entiende por un grupo alquilo-C_1-C_8-cicloalquilo-C_3-C_7) R^5 un grupo cicloalquilo que está enlazado con el sistema de anillo por medio de una unidad alquilo-C_1-C_8 lineal o ramificada.

Se entiende por un grupo alquenilo-C_2-C_8-cicloalquilo-C_3-C_7, R^5, un grupo cicloalquilo que está enlazado con el sistema de anillo por medio de una unidad alquenilo-C_2-C_8 lineal o ramificada.

El grupo heterociclilo no es aromático y puede ser, por ejemplo, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina. También están comprendidos en los grupos heterociclilo, los grupos perhidroquinolina y perhidroisoquinolina.

Los sustituyentes que se pueden usar para los grupos heterociclilo y heteroarilo pueden ser, por ejemplo, sustituyentes del grupo alquilo-C_1C_5, hidroxi, alcoxi-C_1-C_5, NR^8R^9, halógeno, ciano, $COOR^{13}$, CHO que pueden ser sustituidos. Los sustituyentes también pueden estar unidos al átomo de nitrógeno; en ese caso también los N-óxidos están incluidos en la definición.

Los grupos arilo que se describen en la invención son grupos carbocíclicos aromáticos o semiaromáticos con 6 a 14 átomos de carbono que presentan un anillo como por ejemplo fenilo o fenileno o varios anillos condensados como por ejemplo naftilo o antranilo. Mencionaremos como ejemplos, fenilo, naftilo, tetralinilo, antranilo,indanilo e indenilo.

Los grupos arilo pueden estar sustituidos en cualquier lugar apropiado que conduzca a un estereoisómero estable, por uno o varios radicales del grupo formado por hidroxi, halógeno, por alquilo-C_1-C_5, alcoxi-C_1-C_5, ciano, CF_3, nitro que en caso dado pueden ser sustituidos por 1-3 grupos hidroxi o grupos $COOR^{13}$. Se prefieren los grupos fenilo y naftilo sustituidos.

Un grupo alquilarilo-C_1-C_8 es un grupo arilo como se ha descrito más arriba, que está enlazado con el sistema de anillo a través de una unidad alquilo-C_1-C_8 lineal o ramificada.

Un grupo alquenilarilo-C_2-C_8 es un grupo arilo como se

ha descrito más arriba, que está enlazado con el sistema de anillo a través de una unidad alquenilo-C_2-C_8 lineal o ramificada.

Un grupo alquinilarilo-C_2-C_8 es un grupo arilo como se ha descrito más arriba, que está enlazado con el sistema de anillo a través de una unidad alquinilo-C_2-C_8 lineal o ramificada.

El grupo heteroarilo mono- o bicíclico puede estar sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo-C_1-C_5, alcoxi-C_1-C_5, halógeno, exometileno que pueden estar sustituidos por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos COOR[13]. Los sustituyentes también pueden estar unidos directamente en el heteroátomo. También los N-óxidos están incluidos en la presente invención.

El grupo heteroarilo mono- o bicíclico puede contener 0-9 grupos de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, átomos de azufre o grupos ceto, de los cuales por lo menos puede contener max. 3 (4?) átomos de nitrógeno, max. 2 átomos de oxígeno, max. 2 átomos de azufre y max. 2 grupos ceto. Es posible cualquier subcombinación de estos grupos. El grupo heteroarilo puede estar hidrogenado en uno o varios lugares.

Los grupos heteroarilo monocíclicos pueden ser por ejemplo piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, azaindolizina, 2H- y 4H-pirano, 2H- y 4H-tiopirano, furano, tiofeno, 1H- y 4H-pirazol, 1H- y 2H-pirrol, oxazol,

tiazol, furazano, 1H- y 4H-imidazol, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, tiazol, tetrazol, tiadiazol.

Los grupos heteroarilo biciclicos pueden ser por ejemplo grupos ftalidilo, tioftadililo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, benzotiazolilo, indolonilo, dihidroindolonilo, isoindolonilo, dihidroisoindolonilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, benzoxazinonilo, ftalazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolonilo, isoquinolonilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, cumarinilo, isocumarinilo, indolizinilo, isobenzofuranilo, azaindolilo, azaisoindolilo, furanopiridilo, furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridilo, dihidrofuranopirimidinilo, dihidrofuranopirazinilo, dihidrofuranopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo.

Si los grupos heteroarilo son parcial o totalmente hidrogenados, entonces los estereoisómeros de la fórmula I o II, donde R^3 es tetrahidropiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, piperidilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, 1H-piridin-2-onilo, 1H-piridin-4-onilo, 4-aminopiridilo, 1H-piridin-4-onilo, 4-aminoipiridilo, 1H-piridin-4-ilidenaminilo, cromanilo, isocromanilo, tiocromanilo, decahidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-4-onilo, decahidroisoqui-

nolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, 3,4-dihidro-2H-benz[1,4]oxazinilo, 1,2-dihidro[1,3]benzoxazin-4-onilo, 3,4-dihidrobenz[1,4]oxazin-4-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinilo, 4H-benzo[1,4]tiazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, 1H-cinolin-4-onilo, 3H-quinazolin-4-onilo, 1H-quinazolin-4-onilo, 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-onilo, 2,3-1,2,3,4-tetrahidro[1,5]naftiridinilo, dihidro-1H-[1,5]naftiridilo, 1H-[1,5]naftirid-4-onilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-naftiridin-4-onilo, 1,2-dihidropirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-onilo, octahidro-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, octahidro-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, 1,2-dihidroindazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridil, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, 2,2-dihidro-1H-pirrolo[2,3]piridin-3-onilo están incluidos en la presente invención.

Un grupo alquilheteroarilo-C_1-C_8 es un grupo heteroarilo como se ha descrito más arriba, que está enlazado con el sistema de anillo a través de una unidad alquilo-C_1-C_8 lineal o ramificada.

Un grupo alquenilheteroarilo-C_2-C_8 es un grupo heteroarilo como se ha descrito más arriba, que está enlazado con el sistema de anillo a través de una unidad alquenilo-C_2-C_8 lineal o ramificada.

Un grupo alquinilheteroarilo-C_2-C_8 es un grupo heteroarilo como se ha descrito más arriba, que está enlazado

con el sistema de anillo a través de una unidad alquinilo-C_2-C_8 lineal o ramificada.

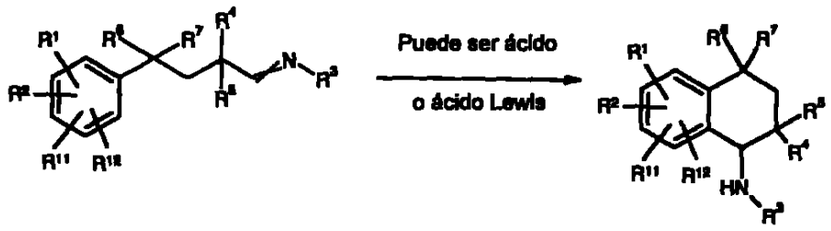
Un grupo alquilheterociclilo-C_1-C_8 es un grupo heterociclilo como se ha descrito más arriba, que está enlazado con el sistema de anillo a través de una unidad alquilo-C_1-C_8 lineal o ramificada.

Un grupo alquenilheterociclilo-C_1-C_8 es un grupo heterociclilo como se ha descrito más arriba, que está enlazado con el sistema de anillo a través de una unidad alquenilo-C_2-C_8 lineal o ramificada.

Los estereoisómeros de la fórmula general I o II de la invención pueden estar presentes como estereoisómeros gracias a la presencia de centros de asimetría. Son objeto de la presente invención, todos los diastereómeros posibles (p. ej.: RR, RS, SR, SS), así como racematos y en forma libre de enantiómeros. El término estereoisómeros comprende todos los diastereómeros, regioisómeros y tautómeros posibles (p. ej. tautómeros ceto-enol), en los cuales pueden estar presentes los estereoisómeros de la invención, y que por lo tanto también son objeto de la invención.

Los estereoisómeros de la invención también pueden estar presentes en forma de sales con aniones fisiológicamente tolerables, p.ej. en forma de clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, pivalatos, maleatos, fumaratos, tartratos, benzoatos, mesilatos, citratos o succinatos.

Los estereoisómeros de la invención se preparan generando los compuestos previos de cadena abierta de la fórmula general III según procedimientos conocidos en el estado de la técnica,



(III) (I)

los que luego se ciclizan, ya sea sin otro reactivo, en un solvente, preferentemente hidrocarburos clorados como p.ej. cloruro de metileno o dicloroetano o ácidos orgánicos concentrados, preferentemente ácido acético, o agregando ácidos inorgánicos u orgánicos o ácidos Lewis a temperaturas de entre -70°C y +80°C (preferentemente entre -30°C y +80°C), para obtener los estereoisómeros de la fórmula general I o II.

Cuando se usa un compuesto IIIa que se diferencia de un compuesto III en que sólo lleva dos sustituyentes en el anillo tetrahidronaftaleno, se obtiene un compuesto de la fórmula II.

Por lo tanto, también es objeto de la presente invención un procedimiento para preparar los estereoisómeros de la fórmula general I o 11, que se caracteriza porque se ciclizan iminas de la fórmula general III, ya sea sin otro re-

activo, en un solvente o ácidos orgánicos concentrados o agregando ácidos inorgánicos u orgánicos o ácidos Lewis a temperaturas de entre -70°C y +80°C (preferentemente entre -30°C y +80°C) para obtener los estereoisómeros de la fórmula general I o II así como sus compuestos previos de la fórmula III.

Las nuevas iminas para la ciclización son igualmente objeto de la presente invención, particularmente aquellas que se revelan por medio de ejemplos.

La unión de las sustancias al receptor glucocorticoide (GR) y otros receptores de hormonas esteroides (receptor de corticoides minerales (MR), receptor de progesterona (PR) y receptor andrógeno (AR)) se analiza con ayuda de receptores preparados en forma recombinante. Para los análisis de enlace se usan preparaciones de citosol de células Sf9 previamente infectadas con baculovirus recombinante que codifican para el GR. En comparación con la sustancia de referencia [^{3}H]-dexametasona, las sustancias presentan gran afinidad con el GR. Así p.ej., para el compuesto del ejemplo 285 se comprobó que IC_{50}(GR) = 86 nM y IC_{50}(PR) = >1000 y para el compuesto del ejemplo 49, IC_{50}(GR) = 95 nM y IC_{50}(PR) = 460.

Se considera que el mecanismo molecular esencial que es responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides es la inhibición de la transcripción de citoquinas, moléculas de adhesión, enzimas y otros factores pro-

inflamatorios por medio del GR. Esta inhibición es provocada por una interacción del GR con otros factores de transcripción, por ejemplo AP-1 y NF-cappa-B (para un resumen véase Cato ACB & Wade E, BioEssays 18, 371-378 1996).

Los estereoisómeros de la fórmula general I de la invención inhiben la secreción iniciada por lipopolisacárido (LPS) de la citoquina IL-8 en la línea de células monocíticas humanas THP-1. La concentración de la citoquina se determinó en el sobrenadante con conjuntos ELISA que se obtienen en el comercio. El compuesto del ejemplo 285 presenta una inhibición IC_{50}(IL8) = 40 nM (79% ef), el compuesto del ejemplo 49 presenta una inhibición IC_{50}(IL8) = 19 nM.

El efecto antiinflamatorio de los estereoisómeros de la fórmula general I se comprobó en experimentos con animales por medio de ensayos de inflamación inducida con aceite de crotón en la rata y el ratón. (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108). Para ello se aplicó tópicamente aceite de crotón en solución etanólica en las orejas de los animales. Simultáneamente o dos horas antes de aplicar el aceite de crotón, las sustancias de ensayo se aplicaron en forma tópica o sistémica. Al cabo de 16-24 horas se comprobó el peso de la oreja como medida del edema inflamatorio, la actividad de peroxidasa como medida de la invasión de granulocitos y la actividad de la elastasa como medida de la invasión de granulocitos neutrófilos. En este ensayo, los estereoisómeros

de la fórmula general I inhibieron los tres parámetros de inflamación mencionados más arriba, tanto después de aplicación tópica como sistémica.

Uno de los efectos no deseados más frecuentes de una terapia de glucocorticoides es la denominada "diabetes esteroide" [véase, Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. El origen de esto es la estimulación de la gluconeogénesis en el hígado por inducción de las enzimas responsables de ello y los aminoácidos libres que resultan de la desintegración de proteínas (efecto catabólico de los glucocorticoides). La tirosinaminotranferasa (TAT) es una enzima clave del metabolismo catabólico en el hígado. La actividad de esta enzima puede ser determinada por fotometría a partir de homogeneizados de hígado y constituye una buena medida para los efectos metabólicos no deseados de los glucocorticoides. Para medir la inducción de TAT se sacrifican los animales 8 horas después de administrarles la sustancia de ensayo, se retira el hígado y se mide la actividad de la TAT en el homogeneizado. En este ensayo,los estereoisómeros de la fórmula general I,en dosis efectivas como antiinflamatorios,no inducen la tirosinaminotransferasa o sólo lo hacen en poca medida.

A raíz de su efecto antiinflamatorio y además antialérgico, inmunosupresivo y antiproliferativo, los estereoi-

sómeros de la fórmula general I de la invención se pueden usar como medicamento para el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades en mamíferos y humanos. El término „enfermedad" se aplica a las siguientes indicaciones:

(i) Enfermedades pulmonares que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier génesis, sobre todo asma bronquial
- Bronquitis de diferentes orígenes
- Todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo alveolitis alérgica,
- Todas las formas de edema pulmonar, sobre todo edema pulmonar tóxico
- Sarcoidosis y granulomatosis, particularmente Enfermedad de Boeck

(ii) Enfermedades reumáticas / enfermedades autoinmunes / enfermedades articulares que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Todas las formas de enfermedades reumáticas, particularmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática
- Artritis reactiva
- Enfermedades de partes blandas inflamatorias de otros orígenes
- Síntomas artríticos en enfermedades articulares degenera-

tivas (artrosis)

- Artritis traumáticas
- Colagenosis de cualquier génesis, por ejemplo Lupus erythematodes sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, Síndrome de Sjögren, Síndrome de Still, Síndrome de Felty

(iii) Alergias que se manifiestan con procesos inflamatorios y/o proliferativos:

- Todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo Edema de Quincke, fiebre de heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, derivados de sangre, medios de contraste etc., shock anafiláctico, urticaria, dermatitis de contacto

(iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis)

- Panarteritis nudosa, arteritis temporal, eritema nudoso

(v) Enfermedades dermatológicas que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Dermatitis atópica (sobre todo en niños)
- Psoriasis
- Pitiriasis rubra pilaris
- Enfermedades eritematosas iniciadas por diferentes noxas, p.ej. radiaciones, productos químicos, quemaduras etc.
- Dermatosis bullosas
- Enfermedades de tipo liquenoide,
- Prurito (p. ej. de origen alérgico)

- Eczema seborreico
- Rosácea
- Pénfigo vulgar
- Eritema exsudativo multiforme
- Balanitis
- Vulvitis
- Caída de cabello como alopecia areata
- Linfomas cutaneos de células T

(vi) Enfermedades renales que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Síndrome nefrótico
- Todas las nefritis

(vii) Enfermedades hepáticas que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Destrucción aguda de células hepáticas
- Hepatitis aguda de diferentes orígenes, por ejemplo viral, tóxico, inducida por medicamentos
- Hepatitis crónica agresiva y/o hepatitis intermitente crónica

(viii) Enfermedades gastrointestinales que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Enteritis regional (Enfermedad de Crohn)
- Colitis ulcerosa
- Gastritis

- Esofagitis de reflujo
- Gastroenteritis de otros orígenes por ejemplo esprue celíaco

(ix) Enfermedades proctológicas que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Eczema anal
- Fisuras
- Hemorroides
- Proctitis idiopática

(x) Enfermedades oculares que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Queratitis alérgica, uveitis, iritis,
- Conjuntivitis
- Blefaritis
- Neuritis del nervio óptico
- Corioditis
- Oftalmia simpática

(xi) Enfermedades de oído, nariz y garganta que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Rinitis alérgica, fiebre de heno
- Otitis externa, por ejemplo por eczema de contacto, infección etc.
- Otitis media

(xii) Enfermedades neurológicas que se manifiestan con pro-

cesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Edema cerebral, sobre todo edema cerebral por tumor
- Esclerosis múltiple
- Encefalomielitis aguda
- Meningitis
- Diferentes formas de ataques convulsivos, por ejemplo convulsiones BNS

(xiii) Enfermedades hematológicas que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Anemia hemolítica adquirida
- Trombocitopenia idopática

(xiv) Enfermedades tumorales que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Leucemia linfática aguda
- Linfomas malignos
- Linfogranulomatosis
- Linfosarcomas
- Metástasis extensa, sobre todo en casos de carcinoma de mama, bronquial y de próstata

(xv) Enfermedades endocrinas que se manifiestan con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- Orbitopatía endocrina
- Crisis tireotóxica
- Tiroiditis de Quervain
- Tiroiditis de Hashimoto

- Enfermedad de Basedow

(xvi) Transplantes de órganos y tejidos, enfermedad injerto-versus-huésped

(xvii) Estados de shock severos, por ejemplo shock anafiláctico, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

(xviii)Terapia sustitutiva en caso de:

- Insuficiencia suprarrenal primaria congénita, por ejemplo síndrome adrenogenital congénito
- Insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, pos-infecciosa, tumores, metástasis etc.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria congénita, por ejemplo hipopituitarismo
- Insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo pos-infecciosa, tumores etc.

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

- por ejemplo en combinación con un antagonista 5-HT3 en casos de vómitos condicionados por citostáticos.

(xx) Dolores de origen inflamatorio, por ejemplo lumbago

Además, los estereoisómeros de la fórmula general I de la invención pueden usarse para la terapia y la prevención de otras enfermedades no mencionadas más arriba, para las que actualmente se usan glucocorticoides sintéticos (véase

para esto, Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie u. Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Todas las indicaciones mencionadas (i) hasta (xx) se describen detalladamente en Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie u. Therapierichtlinien, Wissenschafliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

La dosis de efecto terapéutico para las enfermedades mencionadas es diferente y depende p.ej. de la efectividad del compuesto de la fórmula general I,del paciente,de la forma de administración y del tipo y la gravedad de las afecciones tratadas,así como de su uso como preventivo o terapéutico.

La invención se relaciona con el uso de los compuestos/estereoisómeros reivindicados para la preparación de medicamentos.

La invención suministra además

(i) el uso de uno de los compuestos/estereoisómeros de la fórmula I de la invención o su mezcla para preparar un medicamento para el tratamiento de una ENFERMEDAD;

(ii) un procedimiento para el tratamiento de una ENFERMEDAD, que comprende la administración de una cantidad del compuesto de la invención, cuya cantidad suprime la enfermedad y se administra a un paciente que necesita un medicamento de ese tipo;

(iii) una composición farmacéutica para el tratamiento de una ENFERMEDAD, cuyo tratamiento comprende la administración de uno de los compuestos de la invención o su mezcla y por lo menos una sustancia auxiliar y/o vehículo farmacéutico.

En animales generalmente se pueden esperar resultados satisfactorios cuando la dosis diaria comprende de 1 µg a 100.000 µg de los compuestos de la invención por kg de peso corporal. Para mamíferos grandes, como p.ej. el humano, la dosis diaria recomendada es del rango de 1 µg a 100.000 µg por kg de peso corporal. Se prefiere una dosis de 10 a 30.000 µg por kg de peso corporal, más preferentemente de 10 a 10.000 µg por kg peso corporal. Convenientemente, esta dosis se administra varias veces por día.Para el tratamiento de un shock agudo (p.ej. shock anafiláctico) se pueden administrar dosis claramente superiores a las dosis mencionadas.

La formulación de los preparados farmacéuticos a base de los nuevos compuestos se realiza de manera conocida elaborando la sustancia activa con los vehículos, rellenos, agentes de desintegración, agentes de absorción, diluyentes aglutinantes, humectantes, agentes de deslizamiento, correctores de sabor, colorantes etc. galénicamente usuales y llevándolos a la forma de administración deseada. Para esto nos remitimos a Remington's Pharmaceutical Science, 15. Ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Para la aplicación oral se usan particularmente comprimidos, comprimidos recubiertos,cápsulas,píldoras, polvos, granulados, pastillas,suspensiones, emulsiones o soluciones.

Para la aplicación parenteral son posibles preparaciones inyectables y para infusión.

Para inyección intrarticular pueden usarse suspensiones de cristales debidamente preparadas.

Para inyección intramuscular se pueden usar soluciones o suspensiones inyectables, acuosas u oleosas y correspondientes preparaciones de depósito. Para aplicación rectal, los nuevos compuestos se pueden usar en forma de supositorios, cápsulas, soluciones (p. ej. en forma de enema) y ungüentos, tanto para la terapia sistémica como local.

Para la aplicación pulmonar de los nuevos compuestos, se los puede usar en forma de aerosoles e inhalantes.

Para la aplicación local en los ojos, el oído externo, oído medio, fosas nasales y senos paranasales, los nuevos compuestos pueden usarse en forma de gotas, ungüentos y tinturas en correspondientes preparaciones farmacéuticas.

Para la aplicación tópica son posibles formulaciones en forma de geles, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, polvos, leches y tinturas. En estas preparaciones, la dosificación de los compuestos de la fórmula general I deberá ser de 0.01% - 20% para lograr un efecto farmacológico suficiente.

~~379~~
378

La invención comprende también los compuestos de la fórmula general I de la invención en forma de sustancia activa terapéutica. La invención también abarca los compuestos de la fórmula general I de la invención en forma de sustancia activa terapéutica junto con sustancias auxiliares y vehículos farmacéuticamente tolerables y aceptables.

La invención también comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los compuestos farmacéuticamente activos de la invención o su mezcla o su sal farmacéuticamente tolerable y una sal farmacéuticamente tolerable o sustancias auxiliares y vehículos farmacéuticamente tolerables.

PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1

4-{[8-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona

4-amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Metil éster de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico

Se introducen 30 g (165,6 mmol) de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 150 ml de metanol y, después de la adición de 2,9 ml de ácido sulfúrico concentrado, se somete a reflujo por dos días. Después de enfriar, se extrae el cristalizado (25,55 g = 79%) y se lo emplea como tal en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,50 (3H), 3,85 (3H),

7,56 (1H), 8,00 (1H), 8,05 (1H).

Metil éster de ácido 2-(bromometil)-3-nitrobenzoico

Se introducen 25,55 g (130,9 mmol) de metil éster de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 300 ml de tetracloruro de carbono, y se mezcla con 25,6 gramos (141,7 mmol) de N-bromsuccinimida y 62,8 mg de peróxido de benzoilo. Después de someter a reflujo por siete días, se extrae la succinimida y luego se centrifuga el filtrado hasta secarlo. De este modo se obtiene el compuesto deseado, que se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,00 (3H), 5,66 (2H), 7,55 (1H), 7,95 (1H), 8,10 (1H).

Metil éster de ácido 2-(azidometil)-3-nitrobenzoico

Se introducen 10 g (36,5 mmol) de metil éster de ácido 2-(bromometil)-3-nitrobenzoico en 36 ml de N,N-dimetilformamida con 24 ml de agua. Después de la adición de 3,54 g de azida de sodio, se agita la preparación durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con metil-ter-butiléter, se lava dos veces con agua y una vez con solución salina. Después de secar con sulfato de sodio, se filtra y se elimina el solvente. Se obtiene el ácido deseado con un rendimiento de 89,6% (7,72 g) y se lo usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,00 (3H), 4,93 (2H), 7,58 (1H), 7,96 (1H), 8,12 (1H).

4-amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se introduce 1 g (4,2 mmol) de metil éster de ácido 2-(azidometil)-3-nitrobenzoico en 10 ml de etanol y 2 ml de acetato de etilo, y se mezcla con 148,5 mg de Pd/C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, se extrae el catalizador en un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se concentra hasta secarlo. El residuo se somete a cromatografía instantánea (medio de elución). Se obtienen 391,5 mg (62,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,10 (2H), 5,36 (2H), 6,75 (1H), 6,85 (1H), 7,15 (1H), 8,35 (1H).

4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)-pentanal

Se disuelven 6,55 g (21,11 mmol) de rac-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil)-pentan-1,2-diol (WO 00/32584) en 224 ml de diclorometano y se mezcla temperatura ambiente con 74 ml de dimetilsulfóxido seco y 10,68 g (105,55 mmol) de trietilamina. A entre 15 y 18°C se agregan en el recipiente 10,08 g (63,33 mmol) del complejo de SO_3/piridina por porciones, en el curso de 40 minutos. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se agregan 84 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla genera un ligero calor. Después de agitar por 15 minutos a temperatura ambiente, se extrae dos veces

con 300 ml de dietiléter cada una. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, y se secan (sulfato de sodio). Después de filtrar y eliminar el solvente, el residuo se somete restante a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Luego se aíslan 5,85 g (90%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,46 (3H), 2,22 (1H), 3,38 (1H), 3,59 (1H), 3,86 (1H), 6,70-6,80 (1H), 6,82-6,97 (2H), 9,05 (1H).

4-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se agitan 400 mg (1,297 mmol) de rac-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)-pentanal con 192,1 mg (1,297 mmol) de 4-amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona en 1,89 ml de acetato de etilo, por cuatro días a temperatura ambiente. La mezcla se combina con tolueno y se concentra en un evaporador rotativo hasta secarse. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 429,7 mg (75,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,37 (3H), 1,52 (3H), 2,22 (1H), 3,42 (1H), 3,84 (3H), 4,37 (2H), 4,68 (1H), 6,53-6,68 (3H), 6,72-6,95 (2H), 7,37 (1H), 7,49 (1H), 7,75 (1H).

4-{8-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-

dihidroisoindol-1-ona (Diastereómero A); 4-{[8-fluoro-2,5 dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona (Diastereómero A);

4-{[8-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona (Diastereómero B)

Se mezclan 420 mg (0,958 mmol) de la mezcla descripta en el paso anterior de 4-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona con 9,6 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita una hora y trescuarto a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina a -30°C por goteo con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta alcanzar pH 8. Después de diluir con acetato de etilo, se retira el baño de hielo y se agita vigorosamente por 15 minutos. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar (sulfato de sodio) y eliminar el solvente, el residuo se somete a cromatografía instantánea (Gel de sílice, fase de NH_2) (medio de elución: diclorometano/metanol). Se aíslan 67,7 mg (16,6%) de 4-{[8-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona (Diastereómero A, F1);

12,9 mg (3,2%) de 4-{[8-fluoro-2,5 dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona (Diastereómero A, F2) y 32,2 mg (7,9%) de 4-{[8-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-2,3-dihidroisoindol-1-ona (Diastereómero B, F3).

F1: ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1,47 (3H), 1,60 (3H), 2,07 (1H), 2,25 (1H), 3,49 (3H), 4,19-4,40 (2H), 5,20 (1H), 6,31 (1H), 7,00 (1H), 7,15-7,30 (2H), 7,38 (1H).

F2: ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1,50 (3H), 1,59 (3H), 2,05 (1H), 2,28 (1H), 4,20-4,42 (2H), 5,18 (1H), 6,61 (1H), 6,80-6,90 (1H), 7,15 (1H), 7,20-7,40 (2H).

F3: ^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1,52 (3H), 1,69 (3H), 2,03 (1H), 2,23 (1H), 4,20-4,39 (2H), 5,18 (1H), 6,65-6,80 (2H), 7,10-7,23 (2H), 7,35 (1H).

Ejemplo 2

5-{[7-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

5-amino-isoquinolin-1(2H)-ona

5-nitroisocumarina

Se agitan 16,4 g (84,03 mmol) del metil éster de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico, descripto en el Ejemplo 1, con 26,8 g (225,1 mmol) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en 85 ml de dimetilformamida por 12 horas a 130°C. Se elimina

el solvente en un evaporador rotativo, se toma el residuo con metil-ter-butiléter y se lava tres veces con agua. Después de lavar con una solución saturada de NaCl, se seca la fase orgánica. Después de filtrar los medios de secado y eliminar el solvente, el residuo se somete restante a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 8,73 g (54,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,39 (1H), 7,45 (1H), 7,68 (1H), 8,49 (1H), 8,65 (1H).

5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona

Se introducen 2,51 g (13,13 mmol) de 5-nitroisocumarina en 100 ml de etanol y se introduce amoníaco a presión en el autoclave. El producto precipita y se extrae. Se aíslan 1,98 g (79,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,97 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (1H), 8,43 (1H), 8,57 (1H), 11,5 (1H).

5-aminoisoquinolin-1(2H)-ona

Se mezclan 268,3 mg (1,51 mmol) de 5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona con 376,5 mg de cloruro de amonio y 2,6 ml de agua en 14 ml de etanol y 5,4 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición por pasos de 1,23 g de polvo de estaño (con calentamiento entre 30 y 35°C), se agita por dos horas. La mezcla de reacción se extrae sobre un filtro de fibra de vidrio y se lava nuevamente con acetato de etilo. Después de

lavar los filtrados con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca la fase orgánica empleando medios convencionales. La filtración de los medios de secado y la eliminación de los solventes permite obtener 196,5 mg (88,1%) de las aminas deseadas.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,6 (2H), 6,68 (1H), 6,87 (1H), 7,00 (1H), 7,17 (1H), 7,39 (1H), 11,7 (1H).

4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol

Se mezcla una solución de 3 g de etil éster de ácido 2-hidroxi-4-metilen-2-(trifluorometil)valérico en 22 ml de 3-cloranisol con tricloruro de aluminio, por porciones a temperatura ambiente. Después de agitar por 48 horas a temperatura ambiente, se mezcla la preparación con ácido clorhídrico 2N y hexano, y se agita por una hora adicional. Después de lavar con ácido clorhídrico 2N y agua, se destila el exceso de 3-cloranisol al vacío. El residuo restante se purifica por cromatografía en gel de sílice (medio de elución: hexano/ácido acético). Se obtienen 2,85 g de una mezcla de etil éster de ácido 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)valérico y el regioisómero del etil éster de ácido 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-meti-2-(trifluorometil)valérico como un aceite amarillo. Esta mezcla de sustancias se incorpora en 90 ml de éter a 0°C con 445 mg de hidruro de aluminio y litio, y se agita

por 12 horas. La preparación se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtra con tierras diatomáceas. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lava con agua y solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de emplear una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: hexano/ácido acético), se obtiene una primera fracción de 1,87 g del compuesto deseado de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol y una segunda fracción de 160 mg del regioisómero, 4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol, como un aceite incoloro.

Primera fracción: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ = 1,41 (3H), 1,51 (3H), 2,24 (1H), 2,51 (1H), 2,84 (1H), 3,36 (1H), 3,48 (1H), 3,85 (3H), 6,88 (1H), 6,92 (1H), 7,24 (1H).

Segunda fracción: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ = 1,52 (3H), 1,62 (3H), 2,18 (1H), 2,76 (1H), 2,93 (1H), 3,33 (1H), 3,55 (1H), 3,80 (3H), 6,78 (1H), 6,90 (1H), 7,38 (1H).

4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

En un frasco caliente se introducen 854,6 mg (6,733 mmol) de cloruro de oxalilo en 14,5 ml de diclorometano. A -70°C se agregan por goteo 1,05 ml de DMSO, disuelto en 3 ml de diclorometano y nuevamente se agita la preparación por cinco minutos. Posteriormente se agregan por goteo 2 g (6,12

mmol) de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentan-1-ol, disueltos en seis mililitros de diclorometano. Después de agitar por 20 minutos, se mezcla la preparación cuidadosamente con 4,24 ml (30,61 mmol) de trietilamina y se ajusta la temperatura entre -70 y -60°C. Después de agitar por cinco minutos a -70°C, se deja reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se agregan 25 ml de agua y se agita la preparación por otra hora a temperatura ambiente. Después de separar las fases, se agita la fase acuosa una vez con 100 ml de diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos combinados con 1% de ácido sulfúrico, 5% de bicarbonato de sodio y solución salina. Empleando procedimientos convencionales se obtienen 1,92 g (96,9%) del aldehído deseado, que se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,37 (3H), 1,45 (3H), 2,22 (1H), 3,35 (1H), 3,59 (1H), 3,90 (3H), 6,80-6,92 (2H), 7,04 (1H), 9,02 (1H).

5-{[(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-1(2H)-ona

Se agitan 300 mg (0,924 mmol) de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 148 mg (0,924 mmol) de 5-amino-isoquinolin-1-ona en 1,33 ml de acetato de etilo por cuatro días a temperatura ambiente. Se combina tres veces con tolueno y se concentra en un evapora-

dor rotativo hasta secarse. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano).Se aíslan 382,4 mg (88,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,37 (3H), 1,58 (3H), 2,26 (1H), 3,43 (1H), 3,85 (3H), 4,80 (1H), 6,43 (1H), 6,59 (1H), 6,70-6,77 (2H), 7,00 (1H), 7,15-7,25 (1H), 7,30-7,45 (2H), 8,32 (1H), 11,00 (1H).

5-{[7-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amin}-isoquinolin-1(2H)-ona

Se mezclan 50 mg (0,107 mmol) de la mezcla descripta en el paso anterior de 5-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}2,3-isoquinolin-1-ona a -20°C con 2,1 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita durante dos horas y media a una temperatura de entre -20°C y 0°C. La mezcla de reacción se agrega por gotas a -20°C, con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de diluir con acetato de etilo, se deja calentar la preparación a temperatura ambiente, se agita por 15 minutos y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y solución saturada de NaCl. Después de secar con sulfato de sodio, se elimina el solvente y el residuo se somete restante a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/he-

xano). Se aíslan 12,5 mg (25%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1,55 (3H), 1,65 (3H), 2,03-2,20 (2H), 5,13 (1H), 6,73 (1H), 6,80 (1H), 6,87 (1H), 7,09 (1H), 7,19 (1H), 7,40 (1H), 7,70 (1H).

Ejemplo 3

(+)-6-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol y (-)-6-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

2,6-difluoranisol

Se disuelven 20 g (153,74 mmol) de 2,6-difluorofenol en 200 ml de acetona y se mezcla bajo nitrógeno con 42,5 g (307,48 mmol) de carbonato de potasio. Después de la adición de 19,1 ml de ioduro de metilo (2 equivalentes), se somete la mezcla a reflujo. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción, se lava el residuo de filtrado con acetona y se centrifuga el filtrado hasta secarlo. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se obtienen 17,27 g (77,9%) del producto deseado. Debe observarse que el producto es algo volátil. La temperatura del baño no debe superar los 30°C, y debe ajustarse el vacío en el evaporador rotativo.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,00 (3H), 6,80-7,00 (3H).

2-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelven 10 g (69,39 mol) de 2,6-difluoranisol en

200 ml de tolueno y se mezcla a temperatura ambiente con 5,75 g (83,27 mmol) de ácido nitroisobutírico. Se agregan por goteo 166,5 ml de una solución 0,5 molar de hexametildisilazida de potasio en tolueno durante 35 minutos. Se produce una disminución de la temperatura hasta 27,5°C. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, se combina la mezcla de reacción con 200 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo, y se acidifica el pH con 10% de ácido sulfúrico hasta pH 4. Se separa la fase orgánica y se agita la fase acuosa una vez en acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se agitan con agua y solución salina. Después de secar, filtrar y eliminar el solvente, el residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 7,66 g (57,1%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,76 (6 H), 4,08 (3H), 6,95-7,13 (3H).

2-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal

Se disuelven 7,66 g (39,64 mmol) del nitrilo descripto previamente en 158 ml de tolueno. A entre -65 y -60°C se agregan por goteo 49,5 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en touluol, durante 40 minutos. Después de agitar por una hora a esta temperatura y se empueza a agregar por goteo 493 ml de una solución al 10% de ácido L-(+)-tartárico. Después de 100 mililitros, se incrementa la temperatura hasta -10°C.

Se agrega rápidamente el resto de la solución de ácido tartárico y se agita la preparación exhaustivamente por dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina dos veces con 400 ml de dietiléter cada vez. Los extractos orgánicos combinados se vierten en agua y solución salina,se secan, y se elimina el solvente. El residuo restante (7,8 g = 102%) se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (6 H), 3,88 (3H), 6,95-7,10 (3H), 9,60 (1H).

Etil éster de ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico

A una solución de 9,87 g (39,75 mmol) de 2-etoxi-trietilester de ácido fosfoacético en 40 ml de THF absoluto se agregan por goteo 21,3 ml de una solución 2 molar de LDA en THF a 0°C. Después de 30 minutos de agitación a 0°C, se agregan por gotas 7,8 g (39,75 mmol) de 2-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal disuelto en 26 ml de THF, a 0°C. Se retira el baño de hielo y se agita la preparación por 16 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina,se secan y se elimina el solvente después de filtrar los medios de secado. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano).Se aíslan 8,39 g (68,2%) del compuesto deseado.

MS (Cl): 328 (29%), 265 (100%), 181 (56%), 167 (42%).

Ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico

Se mezclan 8,39 g (27,03 mmol) de etil éster de ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico con 270 ml de NaOH 1N en etanol/agua (2:1) y se agita por dos días a temperatura ambiente. Se elimina el etanol en un evaporador rotativo y se extrae el residuo dos veces con 150 ml de dietiléter cada una. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y se someten a un control de DC. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 3 y se extrae dos veces con 300 ml de dietiléter cada una. Los extractos etéreos se lavan con agua y solución salina, se secan, se elimina el solvente y se usa el residuo (5,89 g = 77,2%) en bruto en el siguiente paso.

MS (Cl): 300 (100%), 282 (10%), 237 (27%), 167 (26%).

Ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentenoico

Se mezclan 5,89 g (20,86 mmol) de ácido (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico a temperatura ambiente con 126 ml de una solución 1 molar de ácido sulfúrico, y después de la adición de 21 ml de acetato de etilo, se agita por 15 horas con un baño a una temperatura de 90°C. La mezcla de reacción se combina cuidadosamente en un baño de enfriamiento (gran cantidad de espuma) con

carbonato de potasio sólido a pH 9. Se extrae dos veces con dietiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y se someten a DC. Se acidifican las fases acuosas combinadas con ácido clorhídrico hasta pH 4 y se extrae dos veces con 300 ml de dietiléter cada una. Los extractos etéreos se lavan con solución salina, se secan y se elimina el solvente. Como el residuo aún contiene ácido acético se centrifuga dos veces con 100 ml de tolueno por vez. El residuo restante (4,14 g = 78,1%) se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,50 (6 H), 3,53 (2H), 3,93 (3H), 6,90-7,10 (3H).

Etil éster de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se disuelven 4,14 g (16,28 mmol) de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico en 97 ml de etanol, se mezcla con 1,79 ml de ácido sulfúrico y se somete a reflujo por cuatro horas. Se elimina el etanol en un evaporador rotativo y se mezcla cuidadosamente el residuo con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta obtener pH 9. Se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo cada una, y se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y luego con solución salina. Después de secar, filtrar los medios de secado y eliminar el solvente, el residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice

(medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 4,16 g (90,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,29 (3H), 1,48 (6 H), 3,40 (2H), 3,98 (3H), 6,89-7,09 (3H).

Etil éster de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-trimetilsililoxi-pentanoico

Se disuelven 4,16 g (14,74 mmol) de etil éster de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico en 24 ml de THF y se mezcla a 0°C con 2,51 g (17,68 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano y 36,1 mg de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de agitar durante dos horas entre 0 y 5°C, se vierte la preparación en 50 ml de agua helada. Se extrae dos veces con 150 ml de dietiléter cada una, y se procesan los extractos orgánicos combinados empleando medios convencionales. Una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) permite obtener 5,24 g (83,8%) del compuesto deseado.

MS (C1): 442 (100%), 425 (41%).

4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-trimetilsililoxi-pentan-1-ol

Se disuelven 5,24 g (12,34 mmol) de etil éster de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxi-pentanoico en 45 ml de dietiléter y se mezcla por porciones entre 0 y 5°C con 936,9 mg (24,69 mmol) de $LiAlH_4$. Después de agitar por cuatro horas y media a

temperatura ambiente, se combina la mezcla de reacción cuidadosamente con enfriamiento en baño de hielo con una solución saturada de $NaHCO_3$, se agita durante una hora en frío y durante la noche a temperatura ambiente. El procesamiento empleando medios convencionales permite obtener 4,11 g (87,1%) de de una mezcla del compuesto deseado y de un compuesto del que ha migrado el sililéter. El compuesto se usa en bruto en el siguiente paso.

4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-1-ol

Se disuelven 4,11 g (10,75 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxi-pentan-1-ol en 61 ml de THF, se mezcla con 3,39 g (10,746 mmol) de trihidrato de Bu4NF y se agita durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con dietiléter. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina empleando medios convencionales. Después de secar, filtrar y filtrar los medios de secado y eliminar el solvente, el residuo se somete restante a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 2,71 g (81,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,54 (3H), 2,20 (1H), 2,54 (1H), 2,90 (1H), 3,30-3,50 (2H), 3,98 (3H), 6,90-7,13 (3H).

4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

En un frasco caliente, se introducen 765 mg (6,03 mmol) de cloruro de oxalilo en 13 ml de diclorometano. A -78°C agregan por goteo 0,855 ml de DMSO disueltos en 2,5 ml de diclorometano, y la preparación se agita durante cinco minutos. Luego se agregan por gotas 1,7 g (5,48 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanol dicuelto en cinco mililitros de diclorometano. Después de agitar por 15 minutos, se mezcla cuidadosamente la preparación con 3,79 ml (27,40 mmol) de trietilamina, por cinco minutos a -78°C, y luego se deja reposar a temperatura ambiente. Se agregan 20 ml de agua y se agita adicionalmente la preparación por una hora más a temperatura ambiente. Después de separar las fases, se combina la fase acuosa una vez con 100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido sulfúrico 1%, con una solución al 5% de bicarbonato de sodio y con solución salina. Empleando procedimientos convencionales se obtienen 1,617 g (96,2%) del aldehído que se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,49 (3H), 2,29 (1H), 3,29 (1H), 3,59 (1H), 4,00 (3H), 6,85-7,08 (3H), 9,13 (1H).

1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-[(1H-

indazol-4-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

Se agitan 1,46 g (4,746 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 632 mg (4,746 mmol) de 4-aminoindazol en 6,78 ml de ácido acético por dos días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina tres veces con tolueno en un evaporador rotativo y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 1,47 g (73,5%) del compuesto deseado.

MS (ES+): 424 (100%).

(+)-6-fluoro-5-metoxi-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol y (-)-6-fluoro-5-metoxi-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se disuelven 1,32 g (3,117 mmol) de de la imina descrita previamente y 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-[(1H-indazol-4-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol en 22,8 ml de diclorometano. A esta solución se agregan 9,35 ml de una solución 1M de TiCl4 en diclorometano (3 equivalentes) a -30°C, y luego se coloca la mezcla bajo nitrógeno por 15 minutos. La mezcla de reacción se agita por tres horas y media a -30 - -15°C. La preparación se mezcla a -30°C por goteo con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de diluir con acetato de etilo, se agita por 15 minutos a temperatura ambiente. Después de extraer dos

veces con 150 ml de acetato de etilo cada una, se lavan las fases orgánicas (agua, solución salina), se seca (Na_2SO_4) y se elimina el solvente. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: diclorometano/metanol), se obtienen 1,07 g (81,1%) del producto deseado como un racemato. El producto se separa en sus enantiómeros (Chiralpak AD 5 g; medio de elución: hexano/etanol). El enantiómero (+) presenta una rotación óptica $[\alpha]_D$ = +1,6° (c = 1, MeOH) y el enantiómero (-) presenta una rotación óptica $[\alpha]_D$ = -1,3° (c = 1, MeOH).

(+)-6-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Se mezclan 200 mg (0,472 mmol) del (+)-6-fluoro-5-metoxi-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol descripto previamente con 4,7 ml de una solución 1M de BBr_3 en diclorometano a temperatura ambiente, y se agita por tres horas y media a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina a -30°C por goteo con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se ajusta el pH en 8. Después de diluir con acetato de etilo, se retira el baño de hielo y se agita la preparación exhaustivamente por 15 minutos. Después de agitar dos veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y solución salina saturada. Después de secar con sulfato de sodio, filtrar y eliminar el

solvente, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: diclorometano/metanol). Se obtienen 171,3 mg (88,6%) del compuesto deseado. La rotación, medida a temperatura ambiente, es de $[\alpha]_D$ = +7,3 (c = 1, MeOH).

(+)-6-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Se mezclan 200 mg (0,472 mmol) del (-)-6-fluoro-5-metoxi-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol descripto previamente con 4,7 ml de una solución 1M de BBr_3 en diclorometano a temperatura ambiente, y se agita por tres horas y trescuarto a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina a -30°C por goteo con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego se ajusta el pH en 8. Después de diluir con acetato de etilo, se retira el baño de hielo y se agita la preparación exhaustivamente por 15 minutos. Después de agitar dos veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y solución salina saturada. Después de secar con sulfato de sodio, filtrar y eliminar el solvente, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: diclorometano/metanol). Se obtienen 179,4 mg (92,8%) del compuesto deseado. La rotación, medida a temperatura ambiente, es de $[\alpha]_D$ = -7,8 (c = 1, MeOH).

Ejemplo 4

~~407~~

400

4-{[8-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

4-amino-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Ácido 2-metil-5-fluoro-3-nitrobenzoico

Se mezclan 116 ml de ácido sulfúrico con 14,70 g (95,37 mmol) de ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico, a -15°C por porciones. A esta mezcla se agrega por goteo una mezcla de ácido nítrico (4,79 ml de ácido nítrico fumante y 21,8 ml de ácido sulfúrico concentrado), a -15 - -10°C durante un período de 90 minutos. Después de agitar por tres horas, se vuelca la mezcla de reacción en agua helada y se agita exhaustivamente durante aproximadamente media hora. Se extrae el cristalizado precipitado, se lava a neutro con agua y se seca. Se obtiene un rendimiento de 8,56 g (45,1%) de una mezcla de distintos regioisómeros y productos secundarios. Esta mezcla se emplea en bruto en el siguiente paso (esterificación) y se purifica en este paso.

Metil éster de ácido 2-metil-5-fluoro-3-nitrobenzoico

Se introducen 8,56 g (42,99 mmol) de ácido 2-metil-5-fluoro-3-nitrobenzoico en 76 ml de N,N-dimetilformamida y se mezcla con 9,15 g (64,48 mmol) de ioduro de metilo y 8,91 g (64,48 mmol) de carbonato de potasio. Después de agitar por 65 horas a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en agua helada y se extrae varias veces con acetato

de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar (sulfato de sodio), se retiran los medios de secado y se elimina el solvente. Se somete varias veces a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto deseado con un rendimiento de 25,9% (2,37 g).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,60 (3H), 3,96 (3H), 7,61 (1H), 7,77 (1H).

Metil éster de ácido 2-(bromometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoico

Se introducen 2,37 g (11,12 mmol) de 5-fluoro-metil éster de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 35 ml de tetracloruro de carbono, y se mezcla con 2,24 gramos (12,24 mmol) de N-bromsuccinimida y 5,4 mg de peróxido de benzoilo. Después de cocer a reflujo por cuatro días, se elimina la succinimida (filtro de fibra de vidrio) y luego se centrifuga el filtrado hasta secarlo. Una cromatografía instantánea permite obtener 2,47 g (75,9%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,01 (3H), 5,13 (2H), 7,72 (1H), 7,87 (1H).

Metil éster de ácido 2-(azidometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoico

Se mezclan 2,47 g (8,46 mmol) de metil éster de ácido 2-(bromometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoico con 8,3 ml de N,N-dimetilformamida y 5,5 ml de agua. Después de la adición de

0,82 g (12,66 mmol) de azida de sodio, se agita la preparación durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae tres veces con metil-ter-butil-éter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar con sulfato de sodio, se filtra y se elimina el solvente. Una cromatografía instantánea permite obtener 2,06 g (95,8%) de las azidas deseadas.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,00 (3H), 4,90 (2H), 7,73 (1H), 7,87 (1H).

4-amino-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se introducen 1,86 g (7,32 mmol) de metil éster de ácido 2-(azidometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoico en 46 ml de etanol y 3,4 ml de acetato de etilo, y se mezcla con 256,6 mg de Pd/C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, se elimina el catalizador en un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se concentra hasta secarse. El residuo, 1,18 mg (97,5%) del compuesto deseado, se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,10 (2H), 5,75 (2H), 6,46-6,57 (2H), 8,50 (1H).

4-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se agitan 400 mg (1,297 mmol) de rac-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)-pentanal

con 215,5 mg (1,297 mmol) de 4-amino-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona en 1,89 ml de acetato de etilo por cuatro días a temperatura ambiente. Como la DC indica que aún hay material contaminado presente, se mezcla la mezcla de reacción con tolueno y se somete a una precipitación con agua por 20 horas. La mezcla se combina tres veces con tolueno y se concentra en un evaporador rotativo hasta secarse. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 383,4 mg (64,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =1,37 (3H), 1,53 (3H), 2,20 (1H), 3,47 (1H), 3,88 (3H), 4,32 (2H), 4,57 (1H), 6,22 (1H), 6,63-6,88 (4H), 7,42 (1H), 7,48 (1H).

4-{[8-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se mezclan 380 mg (0,832 mmol) de 4-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona a temperatura ambiente con 8,3 ml de una solución 1M de BBr_3 en diclorometano, y se agita por una hora a la temperatura de un baño de hielo. El acondicionamiento de la preparación se efectúa como se describió en el ejemplo cuatro. Después de someter el producto en bruto a una cromatografía instantánea (fase de

~~405~~

404

amina; medio de elución: metanol/diclorometano), se obtienen 9,2 mg (2,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,53 (3H), 1,69 (3H), 2,02 (1H), 2,22 (1H), 4,28 (2H), 5,09 (1H), 6,60-7,00 (4 H).

Ejemplo 5

4-{[5-fluoro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona

2-fluoro-3-metoxibenzaldehído

Se disuelven 27 ml (240,62 mmol) de 2-fluoranisol en 700 ml de tetrahidrofurano. Se agregan por goteo 200 ml de BuLi (solución 1,3M en ciclohexano) a -70°C. Se agita por una hora a -70°C y luego se agregan por goteo a esta temperatura 152 ml de N,N-dimetilformamida disuelta en 50 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar por una hora más a -70°C, se agregan por goteo 380 ml de ácido clorhídrico (al 10%). A partir de allí se deja que la preparación alcance lentamente la temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se agrega metil-ter-butiléter y, después de agitar exhaustivamente, se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae todavía dos veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina y se secan. Después de filtrar los medios de secado, se elimina el solvente y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de

elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 25,66 g (69,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,95 (3H), 7,13-7,26 (2H), 7,38-7,45 (1H), 10,4 (1H).

Alcohol 2-fluoro-3-metoxibencénico

Se disuelven 25,66 g (166,47 mmol) de 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído en 140 ml de etanol y se mezcla a 0°C con 3,15 g (83,35 mmol) de borohidruro de sodio por porciones. Después de agitar por una hora a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con agua y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina, se secan, se retiran los medios de secado y se elimina el solvente. El residuo restante se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se obtienen 24,79 g (95,3%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,90 (3H), 4,78 (2H), 6,87-7,10 (3H).

Cloruro de 2-fluoro-3-metoxibencilo

Se disuelven 24,79 g (158,75 mmol) de alcohol 2-fluoro-3-metoxibencénico en 35 ml de diclorometano. Se agregan 58,4 ml de cloruro de tionilo con enfriamiento ligero, y luego se agita la preparación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se centrifuga hasta secarse, se disuelve el residuo en metil-ter-butiléter

y se agita dos veces con una solución semisaturada de carbonato de potasio. La fase acuosa se extrae una vez con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se procesan empleando medios convencionales. El residuo restante se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,90 (3H), 4,65 (2H), 6,90-7,10 (3H).

Cianuro de 2-fluoro-3-metoxibencilo

Se agitan 24,89 g (142,56 mmol) de cloruro de 2-fluoro-3-metoxibencénico en 200 ml de DMSO con 8,38 g (171,07 mmol) de cianuro de sodio por tres horas a 90°C. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae cuatro veces con metil-ter-butiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan, se retiran los medios de secado y se elimina el solvente. Primeramente solo se usa una parte del residuo (21,43 g) en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,77 (2H), 3,90 (3H), 6,89-7,07 (2H), 7,08-7,15 (1H).

2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelven 4 g (24,22 mmol) de cianuro de 2-fluoro-3-metoxibencilo en 38 ml de N,N-dimetilformamida y se mezcla con 6,87 g (48,35 mmol) de ioduro de metilo. Se agregan 2,11 g (48,35 mmol) de hidruro de sodio (55%) por porciones, a 0°C durante 45 minutos. Después de agitar por 20 horas a

temperatura ambiente, se vierte la preparación en agua helada y se extrae tres veces con 200 ml de dietiléter cada una. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, y se seca. Después de filtrar los medios de secado y eliminar el solvente, el residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 4,66 g (99,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,80 (6 H), 3,90 (3H), 3,92-7,02 (1H), 7,02-7,11 (2H).

2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropanal

Se disuelven 4,66 g (24,12 mmol) de 2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo en 96 ml de tolueno. A -65°C y -60°C se agregan por goteo 30 ml (36,18 mmol) de una solución 1,2 molar de DIBAH en 96 ml tolueno. Después de agitar por tres horas y media a -65°C, se agregan por goteo 276 ml de una solución al 10% de ácido L(+)-tartárico a esta temperatura. Con esto sube la temperatura a 0°C. Se retira el baño de hielo y se agita la preparación por una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae tres veces con 300 ml de dietiléter cada una. Los extractos orgánicos combinados se procesan empleando medios convencionales (agua, solución salina, secado). Después de eliminar el solvente, se obtienen 4,78 g (justo sobre 100%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,46 (6 H), 3,89 (3H),

6,85-6,7,00 (2H), 7,08-7,15 (1H), 9,65 (1H).

Metil éster de ácido E/Z-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico

Se introducen 20,26 g (111, 26 mmol) de metil éster de ácido fosfoacético en 68 ml de tetrahidrofurano. Se agregan por goteo 61 ml de una solución 2 M de LDA en THF/heptano/etilbenceno a 0°C. Después de agitar por 45 minutos a 0°C, se agregan por goteo 21,83 g (111,26 mmol) de 2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropanal, disueltos en 68 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante la noche, se agita la mezcla de reacción en un baño de agua helada y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se procesan empleando medios convencionales y el residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 23,30 g (75,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,50 (6 H), 3,73 (3H), 3,88 (3H), 5,74 (1H), 5,80 (1H), 6,80-7,10 (3H).

Metil éster de ácido 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metilpentanoico

Se mezclan 23,30 g (84,33 mmol) de metil éster de ácido E/Z-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoico en 310 ml de etanol con 1,2 g de paladio·sobre carbón, y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se elimina por

filtración en un filtro de fibra de vidrio y después de concentrar queda el residuo que se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 19,58 g (83,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (6 H), 2,00-2,18 (4 H), 3,60 (3H), 3,90 (3H), 6,78-7,03 (3H).

Metil éster de ácido 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoico

Se introducen 19,58 g (77 mmol) de metil éster de ácido 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metilpentanoico en 245 ml de tetrahidrofurano y se enfría la mezcla de reacción a -70°C. En el curso de una hora se agregan por goteo 220,7 ml de una solución 0,5 molar de bis-(trimetilsililamida) de potasio en tolueno, y luego se agita la mezcla de reacción por 45 minutos a -70°C. Se agregan por goteo 28,3 g (107,79 mmol) de reactivo de Davis, disuelto en 245 ml de tetrahidrofurano, durante 40 minutos. Después de agitar por dos horas a -70°C, se agregan lentamente por goteo 250 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se lleva la preparación a temperatura ambiente. Después de extraer con metil-ter-butiléter se procesan los extractos orgánicos combinados con agua y solución salina empleando medios convencionales. Después de eliminar el solvente, el residuo se somete varias veces a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan

finalmente 12,14 g (58,3%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,49 (3H), 1,90-2,01 (1H), 2,38-2,50 (2H), 3,70 (3H), 3,90 (3H), 3,92-4,03 (1H), 6,80-7,08 (3H).

4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentananoato de metilo

Se introducen 11,14 g (41,22 mmol) de 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-pentanoato de metilo en 260 ml de diclorometano y 71,3 ml de dimetilsulfóxido. Después de la adición de 20,8 g (205,78 mmol) de trietilamina, se mezcla la preparación con 13 g (81,71) de complejo de SO_3/piridina, y luego se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 100 ml de solución saturada de cloruro de amonio, con enfriamiento ligero, y se agita exhaustivamente. Después de extraer dos veces con metil-ter-butiléter, se procesan las fases orgánicas combinadas empleando medios convencionales. El residuo restante después de eliminar el solvente, se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) junto con el residuo de la preparación de prueba (1 g). Se aíslan 10,03 g (83,2%, de ambas preparaciones) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (6 H), 3,39 (2H), 3,73 (3H), 3,89 (3H), 6,80-6,91 (2H), 6,95-7,07 (1H).

4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-

2-(trimetilsililoxi)-pentanoato de metilo

Se disuelven 10,03 g (37,39 mmol) de 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato de metilo en 63 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 5,68 g (39,98 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano y luego con 82,3 mg de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se coloca la preparación en agua helada, se extrae con metil-ter-butiléter y se procesan los extractos orgánicos combinados empleando medios convencionales. Después de eliminar el solvente, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Además de 6,94 g (45,2%) del producto deseado se aíslan 2,75 g de material inicial (contaminado), que se procesa una vez más empleando el método descripto. De este modo se obtienen otros 1,91 g de 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-(trimetilsililoxi)-pentanoato de metilo.

MS(Cl): 428 (100%), 395 (67%).

4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-(trimetilsililoxi)pentan-1-ol y 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-1-(trimetilsililoxi)pentan-2-ol

Se disuelven 8,85 g (21,56 mmol) de 4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-(trimetilsililoxi)-pentanoato de metilo en 77 ml de dietiléter. A esta solución

se agregan 1,64 g (43,12 mmol) de hidruro de aluminio y litio a 0°C por porciones. Después de agitar por cuatro horas a temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se agregan cuidadosamente por goteo aproximadamente 80 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Luego se agita exhaustivamente por una hora a temperatura ambiente. La preparación se extrae varias veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y luego con solución salina. Después de secar con sulfato de sodio, se retiran los medios de secado, se centrifuga el solvente y se usa el residuo (7,36 g; mezcla de ambos regioisómeros de sililéter) en bruto en el siguiente paso.

4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1,2-diol

Se disuelven 7,36 g (19,24 mmol) de la mezcla de ambos regioisómeros de sililéter en 108 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 6,07 g (19,24 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con metil-ter-butiléter, se lava con agua y solución salina, y luego se centrifugan los solventes después de secar. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano), se obtienen 5,3 g (88,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,58 (3H), 2,20 (1H), 2,38 (2H), 2,93 (1H), 3,30-3,40 (1H), 3,50-3,60 (1H),

3,89 (3H), 6,85-6,98 (2H), 6,98-7,09 (1H).

4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal

Se mezclan 2,5 g (8,06 mmol) de rac-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1,2-diol con 52 ml de diclorometano, 14 ml de dimetilsulfóxido y 4,08 g (40,29 mmol) de trietilamina. Se agregan 2,57 g (16,11 mmol) de complejo de SO_3/piridina a temperatura ambiente, y se agita la preparación durante la noche a esta temperatura. Se combina la mezcla de reacción con una solución saturada de cloruro de amonio y se agita exhaustivamente. Después de procesar empleando medios convencionales, se obtienen 2,11 g (85%) del aldehído deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,50 (3H), 2,30 (1H), 3,12 (1H), 3,62 (1H), 3,89 (3H), 6,75 (1H), 6,90 (1H), 7,00 (1H), 9,15 (1H).

4-{[5-fluoro-2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se mezclan 150 mg (0,487 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-2-trifluorometil-pentanal en 0,9 ml de ácido acético glacial con 72,7 mg (0,487 mmol) de 4-amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona, y se agita por dos días a temperatura ambiente. La preparación se centrifuga hasta secarse y el residuo se somete a cromatografía (instantánea).

Se aíslan 119,8 mg (56,2%) del compuesto cíclico deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,50 (3H), 1,65 (3H), 2,05 (1H), 2,20 (1H), 3,83 (3H), 4,29 (2H), 4,40 (1H), 5,00 (1H), 6,79 (1H), 6,93 (1H), 7,00-7,12 (2H), 7,21 (1H), 7,35 (1H).

4-{[5-fluoro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se mezclan 109,8 mg (0,250 mmol) de (rac.) 4-{[5-fluoro-2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona con 3,4 ml de una solución 1M de BBr_3 en diclorometano, y se agita por cuatro horas a temperatura ambiente. La preparación se mezcla a 0°C con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan con sulfato de sodio. Después de filtrar los medios de secado y eliminar el solvente, el residuo se somete a una cromatografía instantánea.Se aíslan 15,6 mg (14,7%) de producto final.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,53 (3H), 1,67 (3H), 2,03-2,20 (2H), 4,28-4,43 (2H), 5,13 (1H), 6,78 (1H), 6,90 (2H), 7,18 (1H), 7,38 (1H).

Ejemplo 6

4-{[7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-1,3-dihidroindol-2-ona*4-amino-1,3-dihidroindol-2-ona*

2-(2,6-dinitrofenil)-malonato de dimetilo

Se disuelven 42,95 g (311,03 mmol) de malonato de dimetilo en 300 ml de N,N-dimetilformamida y se mezcla por porciones con 35,15 g (296,22 mmol) de ter butilato de potasio. El ter butanol formado se destila, y luego se enfría la mezcla de reacción a 20°C. Se agregan a la mezcla 30 g (148,11 mmol) de 2,6-diclorobenenzol por porciones en forma continua. Después de agitar por tres horas a 90°C, se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 800 ml de una solución al 1% de NaOH (enfriada con hielo) y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. La fase etérea restante se somete a un control de DC y se desecha. La fase acuosa se acidifica cuidadosamente en un baño de agua helada con ácido nítrico concentrado (w = 65%). Se extrae seis veces con metil-ter-butiléter y se procesan los extractos orgánicos combinados empleando medios convencionales (agua, solución salina, secado, filtración y eliminación de los solventes) para obtener un residuo, el cual se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 12,09 g (27,09%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,82 (6 H), 5,39 (1H), 7,75 (1H), 8,27 (2H).

(2,6-dinitrofenil)-acetato de metilo

Se mezclan 10,08 g (33,8 mmol) de 2-(2,6-

dinitrofenil)-malonato de dimetilo en 54 ml de acetato de etilo con 2,7 ml de ácido perclórico y se calientan a reflujo a 125°C. Se destila el acetato de etilo formado. Después de 90 minutos, se aborta la reacción y se confirma por DC que no queden materiales iniciales. La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se agitan con una solución al 5% de bicarbonato de sodio, con agua y solución salina. Después de secar la fase orgánica, filtrar los medios de secado y eliminar el solvente, se obtiene un residuo, que se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 4,69 g de ácido (2,6-dinitrofenil)-acético, que nuevamente se esterifica con metanol (16 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,4 ml). Para ello se calienta el ácido y los reactivos por siete horas a reflujo. Se centrifuga el metanol y se procesa el residuo empleando medios convencionales. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano), se obtienen 4,43 g (89%) de los ésteres deseados.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,75 (3H), 4,20 (2H), 7,69 (1H), 8,19 (2H).

4-amino-1,3-dihidroindol-2-ona

Se mezclan 4,43 g (18,45 mmol) de (2,6-dinitrofenil)-acetato de metilo en 38,8 ml de acetato de etilo, se agregan

~~446~~

417

11 ml de agua, se mezcla con 3,75 g de polvo de hierro y se agita nuevamente por cuatro horas. Luego se caliente entre 40 y 60°C. La mezcla de reacción se vierte en agua helada, se mezcla con acetato de etilo y se agita por diez minutos exhaustivamente. La mezcla se filtra a través de un filtro de fibra de vidrio, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan y se centrifuga el solvente después de filtrar los medios de secado. El residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano). Se aíslan 2,38 g de 4-nitro-indol-2-ona. El compuesto nitro se mezcla nuevamente en ácido acético glacial/agua con 2,7 g de polvo de hierro, y se cumple nuevamente el cíclico descripto previamente. Se aíslan 1,63 g de las aminas deseadas.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,19 (2H), 5,03 (2H), 6,08 (1H), 6,22 (1H), 6,85 (1H), 10,10 (1H).

4-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-1,2-diol

Se disuelven 2,55 g (6,17 mmol) de etil éster de ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanoico (sintetizado en dos pasos a partir de ácido 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-oxopentanoico, WO 98/54159) en 102 ml de dietiléter, se mezcla entre 0 y -5°C por porciones con 351,3 mg (9,256 mmol) de hidruro de

aluminio y litio, y se agita por tres horas y media a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina por goteo, en baño de agua helada con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se mantiene a 5°C por 15 minutos y luego se agita por una hora a temperatura ambiente. El precipitado formado se extrae, se lava nuevamente con dietiléter y el filtrado se concentra en un evaporador rotativo. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Aproximadamente 308 mg de aldehído (véase el paso siguiente) permiten obtener 2,025 g (88,4%) de dioles.

4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal

Se oxidan 2,03 g (5,442 mmol) de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-1,2-diol para dar aldehído, empleando el método de Swern descripto en el ejemplo 3. Se aíslan 1,839 g (91,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,45 (3H), 2,23 (1H), 3,35 (1H), 3,58 (1H), 3,90 (3H), 6,93-7,09 (3H), 9,03 (1H).

4-[[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino]-1,3-dihidroindol-2-ona

Se agitan 300 mg (0,812 mmol) de 4-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal en 1,5 ml de ácido acético glacial con 120,4 mg (0,812 mmol) de 4-

amino-1,3-dihidroindol-2-ona, por un fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra hasta secarse y el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 235,9 mg (58,1%) de las iminas deseadas.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (3H), 1,53 (3H), 2,20 (1H), 3,30 (1H), 3,42 (2H), 3,85 (3H), 4,71 (1H), 6,05 (1H), 6,78 (1H), 6,80-6,90 (2H), 6,98 (1H), 7,19 (1H), 7,45 (1H), 8,25 (1H).

4-[(7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino]-1,3-dihidroindol-2-ona

Se mezclan 235,9 mg de 4-{[4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}-1,3-dihidroindol-2-ona a 0°C con 6,42 ml de una solución 1M de BBr_3 en diclorometano, y se agita por cuatro horas a temperatura ambiente. Se agrega cuidadosamente por goteo una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, se seca la fase orgánica con sulfato de sodio. Se extraen los medios de secado y se elimina el solvente. El residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 125,4 mg (54%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): S = 1,52 (3H), 1,65 (3H), 1,98-2,18 (2H), 3,25-3,49 (2H), 4,98 (1H), 6,37 (1H), 6,47 (1H), 6,87 (1H), 7,02 (1H), 7,11 (1H).

Ejemplo 7

(+)-4-{[7-hidroxi-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidronaftil-1,2-dH,3-dioxol-6-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona y

(-)-4-{[7-hidroxi-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidronaftil-1,2-dH,3-dioxol-6-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Metil éster de ácido 1,3-benzodioxol-4-carbónico

Se mezclan 50 g de ácido 2,3-dihidroxibenzoico en 450 ml de metanol con 50 ml de cloruro de tionilo a temperatura ambiente por goteo. Luego se calienta la solución por cinco horas a 60°C y se agita adicionalmente durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se elimina por completo al vacío, se toma el aceite restante en dietiléter y se extrae con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de lavar con solución salina, se seca con sulfato de sodio y se eliminan los solventes al vacío para obtener 46 g de metil éster de ácido 2,3-dihidroxibenzoico. Éste se mezcla en 575 ml de DMF y 20,2 ml de dibromometano con 56,7 g de carbonato de potasio, y se calienta durante cinco horas bajo argón a 100°C. Luego se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de mezclar agua, se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan varias veces con agua y se seca con sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío para obtener 50,2 g de metil éster de ácido 1,3-benzodioxol-4-carbónico como un sólido marrón.

Punto de fusión: 55-57°C

Etil éster de ácido 4-(1, 3-benzodioxol-4-il)-4-metil-2-oxopentanoico

Se agregan por goteo 4,76 g de metil éster de ácido 1,3-benzodioxol-4-carbónico en 65 ml de THF seco a una solución de 21 ml de cloruro de metilmagnesio 3M en THF bajo argón. La mezcla de reacción se agita por tres horas y luego se mezcla lentamente con ácido clorhídrico 1N. Después de extraer con acetato de etilo y lavar la fase orgánica con agua, se seca con sulfato de sodio y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 5 g de 1-(1,3-benzodioxol-4-il)-1-metiletanol como un aceite marrón. Se mezcla el alcohol terciario (27,17 mmol) con 7,8 g (41, 6 mmol) de etil éster de ácido 2-(trimetilsililoxi)-acrílico en 100 ml de diclorometano, a -70°C con 5,4 g (20,8 mmol) de tetracloruro de estaño. Después de agitar por 15 minutos a -70°C, se vierte la solución en una solución semisaturada de carbonato de sodio, se mezcla con acetato de etilo y se agita fuertemente. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con solución salina, se secan con sulfato de sodio y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 7,15 g de un aceite amarillo, que se destila junto con los productos de otras preparaciones de magnitud similar.

Etil éster de ácido 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-

hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanoico

6,1 g (21,91 mmol) de etil éster de ácido 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-4-metil-2-oxopentanoico disielto en 130 ml de tetrahidrofurano, se transforman con 9,5 ml (65,7 mmol) de (trifluorometil)trimetilsilano y 4,42 ml de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. El procedimiento de reacción y el procesamiento posterior se efectúa como se ha descripto en el ejemplo 3. El producto en bruto resultante se purifica con aquél de una preparación de magnitud semejante [9,19 g (33,02 mmol) de etil éster de ácido 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-4-metil-2-oxopentanoico como material inicial] por cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 16,45 g (86%) del producto deseado a partir de ambas preparaciones combinadas.

4-(1,3-benzodioxol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1,2-diol

Se incorporan 12,5 g (36,03 mmol) de etil éster de ácido 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanoico en 430 ml de dietiléter, y se mezcla con 2,05 g (54,1 mmol) de hidruro de aluminio y litio a 0°C por porciones. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se vierte la preparación cuidadosamente en una solución de bicarbonato de sodio. Se filtran los solventes con tierras diatomáceas y se extrae tres veces con acetato

de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan y se centrifuga el solvente después de filtrar los medios de secado. Una cromatografía del residuo en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) permite obtener 6,7 g (61%) del alcohol deseado.

4-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se oxidan 2,26 g (7,38 mmol) de 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1,2-diol para dar aldehído, de acuerdo con el método de Swern descripto en el ejemplo 3. Después de efectuar un procesamiento empleando medios convencionales, el residuo se somete a una cromatografía instantánea. Se obtienen 1,85 g (82,3%) del aldehído deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,48 (3H), 2,27 (1H), 3,10 (1H), 3,67 (1H), 5,92-6,02 (2H), 6,60-6,70 (1H), 6,70-6,88 (2H), 9,06 (1H).

(+)-4-[[7-hidroxi-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidronafto(1,2-d)-1,3-dioxol-6-il]amino]-2,3-dihidroisoindol-1-ona y

(-)-4-[[7-hidroxi-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidronafto(1,2-d)-1,3-dioxol-6-il]amino]-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se agitan 800 mg (2,63 mmol) de 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal en 5,2 ml

de ácido acético glacial con 389 mg (2,63 mmol) de 4-amino-2,3-dihidroisoindol-1-ona durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se centrifuga hasta secarse, y el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 725 mg (62,8%) del compuesto deseado como racemato. La separación del racemato (Chiralpak AD 20 g; medio de elución: hexano/etanol/dietilamina) permite obtener 279,2 mg de los enantiómeros (+) {[α]D = +20,7 (c = 1,03, metanol)} y 297,5 mg de los enantiómeros (-) {$[\alpha]_D$ = -23,4 (c = 1,02, metanol)}

Ejemplo 8

5-{[8-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se oxidan 2 g (6,12 mmol) de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentan-1-ol con 854,6 mg (6,733 mmol) de cloruro de oxalilo y 1,05 ml (14,812 mmol) de DMSO empleando el método de Swern, como se describió en el ejemplo 2. Después del procesamiento posterior, se obtienen 1,95 g (98,4%) del aldehído deseado, que se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,49 (3H), 2,27 (1H), 3,32 (1H), 3,59 (1H), 3,88 (3H), 6,78 (1H), 7,10 (1H),

7,20 (1H), 9,09 (1H).

5-{[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil]pentilidenamino}isoquinolin-1(2H)-ona

Se agitan 300 mg (0,924 mmol) de 4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 148 mg (0,924 mmol) de 5-amino-isoquinolin-1-ona en 1,33 ml de ácido acético clacial por cuatro días a temperatura ambiente. La mezcla se extrae tres veces con tolueno y se concentra en un evaporador rotativo hasta secarse. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 345,8 mg (80,1%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,57 (3H), 2,29 (1H), 3,49 (1H), 3,83 (3H), 4,82 (1H), 6,57-6,65 (2H), 6,72 (1H), 6,89 (1H), 7,03 (1H), 7,18-7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,40 (1H), 8,32 (1H), 10,98 (1H).

5-{(8-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-isoquinolin-1(2H)-ona

Se mezclan 50 mg (0,107 mmol) de la mezcla descripta en el paso anterior de 5-{[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino)2,3-isoquinolin-1-ona a -20°C con 2,1 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita en un rango de temperatura de entre -20°C y 0°C. La mezcla de reacción

se combina a -20°C por goteo con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de diluir con acetato de etilo, se retira el baño de hielo y se agita la preparación por 15 minutos a temperatura ambiente. Se extrae dos veces con 30 ml de acetato de etilo cada una. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y una solución saturada de NaCl. Después de secar con sulfato de sodio, se elimina el solvente y el residuo restante se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 16,5 mg (33%) del compuesto deseado.

MS (ES+): 453, 455

Ejemplo 9

8-bromo-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Etil éster de ácido 4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico

Se incorporan 34,45 g (258,91 mmol) de tricloruro de aluminio en 354,35 g (237,02 mmol) de 4-bromoanisol. A esta mezcla se agregan 38,95 g (172,19 mmol) de etil éster de ácido 2-hidroxi-4-metilen-2-(trifluorometil)pentanoico por goteo durante una hora. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se vierte la preparación en agua helada y se acidifica con ácido clorhídrico al 10%. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con ácido clorhídrico 1N y

solución salina. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se elimina el solvente. Se destila la mayor parte de los 4-bromoanisoles sobrantes (10 mbar; temperatura del baño: 110°C). Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano), se obtienen 36,87 g (51,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,46 (3H), 2,49 (1H), 2,85 (1H), 3,48 (1H), 3,62-3,75 (1H), 3,85 (3H), 4,02-4,15 (1H), 6,73 (1H), 7,23-7,33 (2H).

4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol

Se disuelven 3 g (7,25 mmol) de etil éster de ácido 4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico en 120 ml de dietiléter y se enfría la mezcla de reacción a 0°C. Se agregan 426,5 mg (10,89 mmol) de hidruro de aluminio y litio por porciones. Después de agitar por dos horas a temperatura ambiente ya no queda material inicial. La preparación se mezcla en un baño de hielo con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se retira el precipitado y se lava con dietiléter. Después de centrifugar, el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan, a partir de aproximadamente 540,5 mg de 4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal, 1,14 g del alcohol deseado (también contenids en el compuesto de bromo).

4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se incorporan 1,13 g (3,06 mmol) de 4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1-ol en 20 ml de diclorometano y 5,4 ml de DMSO. Después de mezclar con 1,55 g (15,32 mmol) de trietilamina y 975,28 mg (6,13 mmol) de complejo de SO_3/piridina, se agita la preparación durante la noche a temperatura ambiente. Después de la DC, se agrega otra medida de espátula de complejo de SO_3/piridina y se agita algunas horas más. Se combina la mezcla de reacción con una solución saturada de cloruro de amonio y se agita tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar y eliminar el solvente, el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 902,7 mg (79,81%) del aldehído deseado (junto con el compuesto de bromo).

. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,50 (3H), 2,28 (1H), 3,30 (1H), 3,87 (3H), 6,73 (1H), 7,22 (1H), 7,35 (1H), 9,09 (1H).

1,1,1-trifluoro-4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-[(1H-indazol-4-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

Se mezclan 300 mg (0,813 mmol) de 4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal en 1,19 ml de ácido acético glacial con 108,2 mg (0,813 mmol)

de 4-aminoindazol, y se agita por cuatro días a temperatura ambiente. La preparación se centrifuga hasta secarse y se extrae el residuo tres veces con tolueno. Una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) permite obtener 352,5 mg (89,5%) de las iminas deseadas (junto con la imina del compuesto de bromo).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (3H), 1,55 (3H), 2,28 (1H), 3,44 (1H), 3,80 (3H), 4,98 (1H), 6,35 (1H), 6,53 (1H), 6,99 (1H), 7,30 (1H), 7,29-7,40 (1H), 7,55 (1H), 7,99 (1H), 10,28 (1H).

8-bromo-5-metoxi-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se disuelven 100 mg (0,206 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-(5-bromo-2-metoxifenil)-2-[(1H-indazol-4-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol en 1 mililitro de diclorometano y se enfría la mezcla de reacción a -30°C. Se agregan por goteo cuatro mililitros de una solución 1M de BBr_3 en diclorometano durante 15 minutos, y luego se agita la preparación por 45 minutos a -30°C. Se agregan cuidadosamente por goteo aproximadamente 10 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio a -30°C. Después de diluir con acetato de etilo, se agita por diez minutos y luego se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo cada una. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar y eliminar el solvente, el residuo que se obtiene

después de secar y centrifugar somete varias veces a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/diclorometano). Se aíslan 21 mg del compuesto deseado (junto con el compuesto de bromo correspondiente).

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,55 (3H), 1,67 (3H), 2,10 (1H), 2,43 (1H), 3,89 (3H), 5,25 (1H), 6,72 (1H), 6,83 (1H), 6,90 (1H), 7,22 (1H), 7,49 (1H), 8,25 (1H).

8-bromo-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Se mezclan 21 mg (0,043 mmol) de 8-bromo-5-metoxi-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol a temperatura ambiente con 0,4 ml de una solución 1M de BBr_3, y se agita por 19 horas a temperatura ambiente. Después de combinar la mezcla de reacción con hielo, se agrega por goteo una solución saturada de bicarbonato de sodio y se diluye con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan en forma neutra empleando medios convencionales y el residuo que queda después de centrifugar los solventes, se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano). Se aíslan 17,1 mg (83,8%) del compuesto deseado (junto con el compuesto de bromo).

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,59 (3H), 1,71 (3H), 2,10 (1H), 2,42 (1H), 5,25 (1H), 6,64-6,78 (2H), 6,83 (1H), 7,20-7,34 (2H), 8,25 (1H).

Ejemplo 10

1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)pentanal

Se mezclan 10,4 g de ácido 4-metil-2-oxo-4-fenil-pentanoico (WO98/54159) en 250 ml de dimetilformamida a -5°C con 4,1 ml de cloruro de tionilo, y luego por 15 minutos con 4 ml de metanol. Después de reposar por 15 horas a temperatura ambiente, se diluye la preparación con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4) y se concentran, lo que permite obtener 9,3 g de metil éster de ácido 4-metil-2-oxo-4-fenilpentanoico. Éste se mezcla en 558 ml de DMF a -5°C con 15,5 ml (104,63 mmol) de (trifluorometil)trimetilsilano y 20,5 g (63,28 mmol) de carbonato de cesio, y se agita por 16 horas a temperatura ambiente. Se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua y se seca (Na_2SO_4). El producto intermedio concentrado se toma con 200 ml de THF y se agregan 50 ml de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se agita por 2 horas, se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se seca (Na_2SO_4). Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-30%), se obtienen 8,35 g de metil éster de ácido 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)penta-

noico. El éster (8,3 g, 28,59 mmol) se disuelve en 180 ml de THF y se le agregan 1,52 g (36,20 mmol) de hidruro de aluminio y litio en pequeñas porciones, durante un período de 2,5 horas. Después de completada la reacción, se agregan por goteo 5 ml de acetato de etilo y, después de otros 10 minutos, se agregan 10 ml de agua. Se filtra el precipitado obtenido y se lava cuidadosamente con acetato de etilo. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-35%), se obtienen 5,40 g de 4-metil-4-fenil-2-(trifluometil)pentan-1,2-diol. A 2,5g (9,53 mmol) de diol en 75 ml de diclorometano y 28 ml de DMSO se agregan 5,7 ml (40,3 mmol) de trietilamina y 5 g de complejo de piridina/SO_3 por porciones durante 20 minutos. Se agita por dos horas y se agregan 40 ml de una solución de cloruro de amonio. La mezcla se agita por otros 15 minutos, se separan las fases y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca con sulfato de sodio. Se elimina el solvente al vacío para obtener 3 g de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,34 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,66 (d, 1H), 3,64 (s, 1H), 7,03-7,41 (m, 4H), 8,90 (s, 1H).

1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(1H-indazol-4-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

Se disuelven 130 mg (0,50 mmol) de 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)pentanal en 15 ml de tolueno, se

mezcla con 73 mg (0,55 mmol) de 4-amino-indazol y 0,22 ml de tetraetilato de titanio, y se agita a 100°C durante 2,5 horas bajo argón. Después efectuar el procesamiento habitual, se mezcla la solución de reacción con 1 ml de solución saturada de cloruro de sodio, y se agita por 30 minutos. Posteriormente se extrae la suspensión en Celite y se lava con 200 ml ácido acético glacial. Las fases orgánicas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío hasta obtener 246 g. Una cromatografía en columna en gel de sílice con pentano-ácido acético permite obtener 190 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,35 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,73 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,06 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

1-[(1H-Indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se disuelven 190 mg (0,51 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(1H-indazol-4-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol en 100 ml de diclorometano y se enfría a -70°C. La solución se mezcla durante 10 minutos con 9 ml de tetracloruro de titanio (1 molar en diclorometano) y se agita durante 1 hora a -70 °C. Luego se vierte la solución fría en 200 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita por 15 minutos. Después de efectuar el procesamiento habitual, se

extrae la mezcla con diclorometano, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío para obtener 208 mg. Una cromatografía en columna con diclorometano-metanol permite obtener 53 mg (28%) del producto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,36 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,08 (d, 2H), 5,35 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).

Ejemplo 11

1-[(2-metilbenzotiazol-7-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(2-metilbenzotiazolil-7-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,33 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,24 (d, 1H), 2,71 (d, 1 H 2,82 (s, 3H), 6,19, (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,02 (t, 2H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,78 (d, 1H).

1-[(2-metilbenzotiazol-7-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,34 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,99-2,12 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 5,38 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,41 (d, 1H).

Ejemplo 12

6-[(1H-indazol-4-il)amino]-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6 7 8 9-tetrahidro-naftalen-1,2-dH,3-dioxol-7-ol

4-(1,3-benzodioxol-4-il)-1,1,1-trifluoro-2-[1H-(indazolil-4-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,34 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,28 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

6-[(1H-indazol-4-il)amino]-9, 9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto(1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,43 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 2H), 5,26 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,70-6,78 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 8,12 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).

Ejemplo 13

1-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(2-metilquinolin-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

Se agitan 120 mg de 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)pentanal, 67 mg de 5-amino-2-metilquinolina y 163 ml de tetraetilato de titanio en 8 ml de tolueno por 2 horas a 100°C. Después de enfriar, se mezcla la preparación

con 2 ml de agua, se agita por 15 minutos a temperatura ambiente y se concentra al vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexan-acetato de etilo permite obtener 111 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,80 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,9-7,1 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

1-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

A una solución de 111 mg de 1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(2-metilquinolin-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol en 84 ml de CH_2Cl_2 se agregan por goteo 5,1 ml de una solución 1M de tetracloruro de titanio-CH_2Cl_2 a -78°C. Después de reposar 1 hora a -78°C, se mezcla la preparación con $NaHCO_3$ concentrado y se entibia hasta temperatura ambiente. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2, se secan las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexan-acetato de etilo permite obtener 94 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,15 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,05 (br., 1H), 4,85 (br. d, 1H), 5,20 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,05 (d, 1H).

Ejemplo 14

1-[(quinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(quinolin-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 13, se convierten 120 mg de 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-trifluorometilpentanal y 61 mg de 5-aminoquinolina en 95 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,95-7,1 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,95 (m, 1H).

1-[(quinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 13, se convierten 95 mg de 1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(quinolin-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol en 90 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,15 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 3,25 (br., 1H), 4,95 (br. d, 1H), 5,20 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H),7,40 (d, 1H),7,60 (m, 2H),8,15 (d, 1H),8,90 (m, 1H).

Ejemplo 15

5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

~~445~~

438

5-{[2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}quinolin-2(1H)-ona

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 13, se convierten 600 mg de 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)pentanal y 337 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona (52313) en 570 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,40 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 4,70 (br. s, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,30 (m, 4H), 8,00 (d, 1H), 9,05 (br. s, 1H).

5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 13, se convierten 23 mg de 5-{[2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}quinolin-2(1H)-ona en 11 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,35 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,00 (d, 1H), 2,10 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 11,60 (br.s, 1H).

Ejemplo 16

1-[(2-metoxiquinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(2-metoxiquinolin-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 13, se convierten 200 mg de 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)pentanal y 122 mg de 5-amino-2-metoxiquinolina en 190 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 5,00 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (t, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H). **1-[(2-metoxiquinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol**

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 13, se convierten 185 mg de 1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(2-metoxiquinolin-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol en 127 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,15 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 3,10 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,75 (br. d, 1H), 5,20 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,25-7,45 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 8,00 (d, 1H).

Ejemplo 17

[1-fenilamino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(fenil)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 1, se convierten 200 mg de 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluoro-

metil)pentanal y 64 ml de anilina en 180 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,65 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15-7,30 (m, 7H).

1-[(fenilamino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

A una solución de 175 mg de 1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(fenil)iminometil]-4-metilpentan-2-ol en 160 ml de CH_2Cl_2 se agregan 9,6 ml de una solución 1M de tetracloruro de titanio-CH_2Cl_2 a -78°C. Primeramente se agita 1 hora a -78 °C y después de agregar otros 10 ml de solución de tetracloruro de titanio-CH_2Cl_2, se agita durante 60 horas a temperatura ambiente. La preparación se mezcla con $NaHCO_3$ concentrado, se separan las fases, se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2, se secan las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexan-acetato de etilo permite obtener 45 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,40 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,00 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,80 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,40 (d, 1H).

Ejemplo 18

4-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-

(trifluorometil)benzonitrilo

1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 13, se convierten 120 mg de 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)pentanal y 78 mg de 4-ciano-3-(trifluorometil)anilina en 71 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,40 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,70 (d, 1H).

4-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 13, se convierten 71 mg de 1,1,1-trifluoro-4-fenil-2-[(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)iminometil]-4-metilpentan-2-ol en 58 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

Ejemplo 19

5-{[5-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

~~444~~
442

(2-bromofenil)-acetonitrilo

Se mezclan 25 g (100 mmol) de bromuro de 2-brombencilo en 100 ml de N,N-dimetilformamida y 64 ml de agua con 9,75 g (150 mmol) de cianuro de potasio, y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua helada. Después de extraer tres veces con metil-ter-butiléter, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución salina, se seca y se elimina el solvente. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se obtienen 18,9 g (96,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,85 (2H), 7,23 (1H), 7,48 (1H), 7,55 (1H), 7,62 (1H).

2-(2-bromofenil)-2-metil-propionitrilo

Se disuelven 18,9 g (96,41 mmol) de (2-bromofenil)-acetonitrilo y 31,41 g (221,74 mmol) de ioduro de metilo en 150 ml de N,N-dimetilformamida. Se agregan 8,87 g (221,74 mmol) de hidruro de sodio (como una suspensión al 60% en aceite) a 0° por porciones, y se agita la preparación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se procesa empleando medios convencionales. Dado que el compuesto aislado después de efectuar una cromatografía (20,9 g) además del producto deseado también contiene 2-(2-bromofenil)-propionitrilo, se convierte el lote una vez más empleando los mismos

reactivos. También esta reacción da como resultado material que aún contiene compuesto mono-metilo. Después de efectuar otra alquilación con 15 g de ioduro de metilo y 4,45 g de hidruro de sodio en 150 ml de N,N-dimetilformamida, se aíslan 18,57 g del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,91 (6 H), 7,20 (1H), 7,35 (1H), 7,49 (1H), 7,68 (1H).

2-(2-bromofenil)-2-metil-propanal

Se reducen 18,57 g (82,21 mmol) de 2-(2-bromofenil)-2-metil-propionitrilo en 325 ml de tolueno con 102,72 ml de una solución 1,2 M de DIBAH en tolueno, como se ha descripto en el Ejemplo 3. Después de efectuar el procesamiento habitual, se aíslan 18,17 g (97,34%) del aldehído deseado, que se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,51 (6 H), 7,20 (1H), 7,33-7,45 (2H), 7,61 (1H), 9,8 (1H).

Etil éster de ácido (E/Z)-4-(2-bromofenil)-4-metilpent-2-enoico

Se someten 18,17 g (80,02 mmol) de 2-(2-bromofenil)-2-metil-propanal, empleando un método análogo al descripto en el ejemplo 3, con una reacción de Horner-Wittig. Después de efectuar el procesamiento habitual como el descripto allí, y siguiente cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano), se aíslan 22,3 g (81,67%) del producto deseado.

Ácido (E/Z)-4-(2-bromofenil)-4-metilpent-2-enoico

Se saponifican 22,3 g (65,349 mmol) de etil éster de ácido (E/Z)-4-(2-bromofenil)-4-metilpent-2-enoico, como se describe en el ejemplo 3, con 650 ml de solución de bicarbonato de sodio (1N en etanol/agua 2:1). Después de efectuar el procesamiento habitual, se aíslan 14,32 g (69,9%) del ácido deseado.

Ácido 4-(2-bromofenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se convierten 14,32 g (45,72 mmol) de ácido (E/Z)-4-(2-bromofenil)-4-metilpent-2-enoico, con la ayuda de ácido sulfúrico en acetato de etilo, como se describe en el ejemplo 3, en el ácido cetocarbónico deseado. Se aíslan 13 g (99,6%).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (6 H), 3,91 (2H), 7,09 (1H), 7,30 (1H), 7,49 (1H), 7,57 (1H).

Etil éster de ácido 4-(2-bromofenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se convierten 13 g (45,59 mmol) de ácido 4-(2-bromofenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico, con etanol y ácido sulfúrico concentrado, en éster. Después de efectuar el procesamiento habitual (de acuerdo con el ejemplo 3) y efectuar una cromatografía en gel de sílice, se obtienen 13,01 g (91,1%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,60 (6 H), 3,72 (2H), 4,17 (2H),7,05 (1H), 7,27 (1H),7,47 (1H),7,57

(1H).

4-(2-bromofenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-1,2-diol

Se procesan 13 g (41,5 mmol) de etil éster de ácido 4-(2-bromofenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico con el reactivo de Ruppert, como se describe en el ejemplo 3. Después de efectuar el procesamiento habitual y una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano), se aíslan 16,15 g (85,6%) del compuesto deseado. A una solución de 6,1 g (35,45 mmol) de el trifluorometilalcohol descrito más arriba en 148 ml de tolueno se agregan por goteo 73,6 ml (88,39 mmol) de una solución de DIBAH (1,2 M en tolueno) a -10°C (35 minutos). Después de agitar por treinta minutos a una temperatura de entre -10°C y -5°C, se agregan cuidadosamente 24,2 ml de isopropanol por goteo a -10°C, y luego se adiciona agua. Después de agitar exhaustivamente por dos horas a temperatura ambiente, se extrae el precipitado resultante sobre un filtro G4, se lava con acetato de etilo y se centrifuga el filtrado hasta secarse. El residuo (mezcla de regioisómeros de ambos compuestos de sililéter; 14,5 g = 95,4% = 35,08 mmol) se procesa como se describe en el ejemplo 3, con fluoruro de trihidrato de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografía, se aíslan 5,26 g del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,62 (3H), 1,70 (3H), 2,19 (1H), 2,90-3,01 (2H), 3,27-3,89 (1H),3,59 (1H), 7,09 (1H), 7,30 (1H), 7,53 (1H), 7,60 (1H).

4-(2-bromofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

Se oxidan 2 g (5,86 mmol) de 4-(2-bromofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentan-1-ol con complejo de SO_3-piridina, como se describió en el ejemplo 1. Se aíslan 1,72 g (86,8 mmol) del aldehído deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (6 H), 2,29 (1H), 3,65 (1H), 3,78 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,34 (1H), 7,58 (1H), 9,20 (1H).

4-{[4-(2-bromofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-1(2H)-ona

Se agitan 200 mg (0,589 mmol) de 4-(2-bromofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal con 94,3 mg (0,589 mmol) de 5-aminoisoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 2) en 0,86 ml de ácido acético glacial por cinco días a temperatura ambiente. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano), se aíslan 170,8 mg (60,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,59 (3H), 1,70 (3H), 2,29 (1H), 3,86 (1H), 4,89 (1H), 6,58 (1H), 6,70-6,90 (3H), 7,15-7,37 (3H), 7,48 (1H), 7,59 (1H), 8,30 (1H), 11,00 (1H).

5-{[5-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

Se mezclan 50 mg (0,104 mmol) de 4-{(4-(2-bromofenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-1(2H)-ona con un mililitro de una solución 1M de BBr_3 en diclorometano, y se agita una hora y cuarto a temperatura ambiente. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales (de acuerdo con el ejemplo 2) y efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano), se obtienen 49,2 mg (98,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,67 (3H), 1,79 (3H), 2,09 (1H), 2,21 (1H), 5,48 (1H), 6,02 (1H), 6,26 (1H), 6,81 (1H), 7,00-7,30 (5 H), 7,49-7,62 (2H), 11,25 (1H).

Aplicando los aldehído de partida y las aminas correspondientes descriptas en los ejemplos anteriores se pueden obtenerse a través de las iminas, los siguientes compuestos cíclicos.

Ejemplo 20

5-bromo-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

El producto se obtiene después de ciclar como se describió en el ejemplo 19.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,73 (3H), 1,88 (3H),

2,10-2,30 (2H), 5,30 (1H), 6,39 (1H), 6,85 (1H), 7,01 (1H), 7,24 (1H), 7,48 (1H), 7,58 (1H), 8,13 (1H).

Ejemplo 21

5-bromo-4,4-dimetil-1-propilamino-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

El producto se obtiene después de ciclar como se describió en el ejemplo 19.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 0,90-1,02 (3H), 1,48-1,60 (2H), 1,63 (3H), 1,70 (3H), 1,91 (1H), 2,15 (1H), 2,65-2,78 (1H), 2,91-3,05 (1H), 7,12 (1H), 7,45 (1H), 7,56 (1H).

Ejemplo 22

5-bromo-1-[(3-hidroxipropil)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

El producto se obtiene después de ciclar como se describió en el ejemplo 19.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,63 (3H), 1,71 (3H), 1,94 (1H), 1,99-2,11 (2H), 2,17 (1H), 2,84-2,98 (1H), 3,09-3,20 (1H), 3,55 (2H), 7,13 (1H), 7,49 (1H), 7,59 (1H).

Ejemplo 23

5-{[8-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

El producto se obtiene después de ciclar como se describió en el ejemplo 19.

MS (ES+, ACN/$H_2$0+0,01% de TFA): 437 (100%)

~~457~~
449

Ejemplo 24

4-{[7-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-6-fluoro-2,3-dihidroisoindol-1-ona

El producto se obtiene después de ciclar como se describió en el ejemplo 19.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,58 (3H), 1,65 (3H), 2,01-2,10 (2H), 4,20-4,45 (2H), 5,10 (1H), 6,70-6,89 (4 H).

Ejemplo 25

5-{[6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

El producto se obtiene después de ciclar como se describió en el ejemplo 3.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,53 (3H), 1,58 (3H), 2,14 (2H), 3,99 (3H), 5,15 (1H), 6,84 (1H), 6,95 (1H), 7,00-7,10 (2H), 7,18 (1H), 7,39 (1H), 7,69 (1H).

El producto obtenido se separa en sus enantiómeros (Chiralpak AD 20p; medio de elusión: hexano/etanol/DEA) y estos se someten a una separación en éter (procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3):

5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona (cis, enantiómero A)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,62 (3H), 1,72 (3H),

2,04-2,21 (2H), 5,13 (1H), 6,75-6,92 (3H), 7,05 (1H), 7,18 (1H), 7,39 (1H), 7,69 (1H).

5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona (cis, enantiómero B)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,62 (3H), 1,72 (3H), 2,04-2,21 (2H), 5,13 (1H), 6,75-6,92 (3H), 7,05 (1H), 7,18 (1H), 7,39 (1H), 7,69 (1H).

Ejemplo 26

4-{(6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2,3-dihidroisoindol-1-ona

El producto se obtiene después de ciclar y separar en éter como se describió en el ejemplo 3.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,60 (3H), 1,69 (3H), 1,99-2,20 (2H), 4,23-4,45 (2H), 5,13 (1H), 6,80-7,03 (3H), 7,18 (1H), 7,39 (1H).

Ejemplo 27

6-cloro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Cianuro de 3-cloro-2-metoxibencilo

A 31,6 g (201,7 mmol) de 3-cloro-2-metoxitolueno en 500 ml de CCl_4 se agregan 39,4 g (221,3 mmol) de NBS y 100 mg de peróxido de benzoilo. Se calienta durante 16 horas a reflujo, se deja enfriar y se filtra. El filtrado se libera

~~453~~
451

de los solventes y se disuelve en 214 ml de N,N-dimetil-formamida y 142 ml de agua. Se agregan 20,9 g (322,1 mmol) de cianuro de potasio a 0°C y se agita por 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae varias veces con ter-butil-metiléter. Se lava la fase orgánica varias veces con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio.El solvente se elimina al vacío y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 20%),se obtienen 29,7 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3,76 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,08 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (d, 1H).

4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-1,2-diol

Se mezclan 29,7 g (163,7 mmol) de cianuro de 4-cloro-2-metoxibencilo y 46,5 g (327,4 mmol) de ioduro de metilo en 260 ml de DMF con 13,2 g (327,4 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite), a 0°C por porciones. Se agita durante la noche y luego se mezcla con agua y ácido acético glacial. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa varias veces con ácido acético clacial. Se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 95:5), se obtienen 32,4 g de 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-2-metilpropionitrilo como un aceite incoloro. Se mezclan 7 g (33,4 mmol) del

nitrilo en tolueno con 41,6 ml (50,1 mmol) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio (20% en toulol), lentamente a -78°C, y, después de dejar pasar 3 horas a -78°C, se agregan por goteo 5,55 ml de isopropanol. Se deja entibiar a -5°C y se agregan 380 ml de una solución acuosa de ácido tartárico al 10%. Después de diluir con éter, se agita exhaustivamente, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa varias veces con éter. Se lava con solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 95:5), se obtienen 7,1 g de 2-(4-cloro-metoxi-fenil)-2-metilpropanal como un aceite incoloro. Se mezcla una solución de 8,95 g (33,4 mmol) de etil éster de ácido 2-dietilfosfono-2-etoxiacético en 30 ml de tetrahidrofurano con 19 ml (38 mmol) de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano-heptano-tolueno, en un baño de hielo durante 20 minutos, y se agita durante 15 minutos a 0°C. Después de 30 minutos, se agregan por goteo 7,1 g (33,4 mmol) de 2-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal en 27 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de reposar por 20 horas a temperatura ambiente, se agrega agua y se extrae varias veces con éter y acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de amonio, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/ace-

tato de etilo al 10%) para obtener 8,5 g de etil éster de ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-etoxi-2-en-valérico. El producto intermedio se saponifica con 80 ml de hidróxido de sodio 3M/160 ml de etanol. Se obtienen 5,3 g de ácido, que se agitan con 80 ml de ácido sulfúrico 2 N a 90°C durante 16 horas. Después de enfriar, se basifica con carbonato de potasio, se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico. Después de extraer con acetato de etilo, lavar con una solución saturada de cloruro de sodio y eliminar el solvente, se obtienen 4,0 g de ácido 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-valérico. Se calientan 6,6 g (24,3 mmol) de ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-valérico y 2,74 ml (51,4 mmol) de ácido sulfúrico (al 96%) en 150 ml de etanol, por 5 horas a reflujo. La preparación se concentra al vacío y se toma el residuo en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca (sulfato de sodio) y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 10%), se obtienen 5,9 g de etil éster de ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-oxo-valérico. Se mezcla este éster y 3,4 g (23,8 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano en 34 ml de THF con 49 mg de fluoruro de tetrabutilamonio a 0°C. Se agita por 16 horas a temperatura ambiente y se coloca la

~~456~~
454

mezcla de reacción en agua. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se obtienen 2,96 g de etil éster de ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valérico como un aceite amarillo. Este aceite se mezcla en 24 ml de dietiléter a 0°C con 510 mg de hidruro de aluminio y litio, y se agita por 4 horas a temperatura ambiente. A la preparación se agregan cuidadosamente a 0°C 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita exhaustivamente otra 1 hora. Se extrae varias veces con ter-butilmetiléter, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto en bruto se mezcla en 33 ml de THF con 1,83 (5,79 mmol) de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita por 16 horas. Se vierte en agua helada, se extrae varias veces con ter-butilmetiléter, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 25%), se obtienen 1,81 g de 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentan-1,2-diol.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,47 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,21 (d, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,91 (s, 1H),3,31 (dd, 1H), 3,42 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 7,00 (t, 1H), 7,20-7,35 (m, 2H).

4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal

A 1,2 g (3,7 mmol) de diol en 24 ml de diclorometano y 6,4 ml de DMSO, se agregan 1,87 g (18,5 mmol) de trietilamina y 1,17 g (7,4 mmol) de complejo de piridina y SO_3, por porciones durante 10 minutos. Se agita durante 5 horas y se agregan 30 ml de una solución concentrada de cloruro de amonio. La mezcla se agita otros 15 minutos, se separan las fases y se extrae con ter-butilmetiléter. Se lava con agua y se seca con sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 0-50%), se obtienen 0,98 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,29 (d, 2H), 3,28 (d, 1H), 3,55 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H).

1,1,1-trifluoro-4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-[(1H-indazol-4-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

Se mezclan 125 mg (0,385 mmol) de 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal en 0,7 ml de acetato de etilo con 51,3 mg (0,385 mmol) de 4-aminoindazol y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de concentrar hasta sequedad, se somete a una cromatografía instantánea. Se aíslan 11,9 mg (74,1%) del compuesto deseado.

6-cloro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se disuelven 116,9 mg (0,285 mmol) de imina en 2,6 ml de diclorometano a -25°C con 1,13 ml de una solución 1M de tetracloruro de titanio en diclorometano. Después de agitar por seis horas entre -20°C y +10°C, se mezcla con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se centrifuga hasta secar con sulfato de sodio. Una cromatografía instantánea del residuo permite obtener 91,9 mg (78,6%) de los compuestos cíclicos deseados (junto con el compuesto desclorado).

6-cloro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Se mezclan 69,9 mg (0,159 mmol) de 6-cloro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol con 1,45 ml de una solución 1M BBr_3 en diclorometano, y se agita durante cinco horas a temperatura ambiente. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales, el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 28,1 mg (41,5%) del compuesto deseado.

Punto de fusión: 112-120°C

Ejemplo 28

cis-7-cloro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

4-(4-clorfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

2-(4-clorfenil)-2-metilpropanal

Se mezclan 10 g de cianuro de 4-clorbencilo y 14,3 ml de ioduro de metilo en 140 ml de DMF con hidruro de sodio (al 60% en aceite), a 0°C por porciones. Se agita durante la noche, y luego se mezcla con agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se extrae completamente con agua, se lava con solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 95:5), se obtienen 11,73 g de 2-(4-clorfenil)-2-metilpropionitrilo como aceite incoloro. Éste se mezcla lentamente en toulol a -78°C con 55,4 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio (al 20% en toulol), y, después de transcurrir 4 horas a -78°C, se agregan por goteo 50 ml de acetato de etilo. Se agita con calentamiento a temperatura ambiente durante la noche y se agrega agua. Se filtra a través de tierras diatomáceas para separar las fases, y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lava con agua y solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 95:5), se obtienen 10,2 g de 2-(4-clorfenil)-2-metilpropanal como aceite incoloro.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,46 (s, 6H), 7,20 (d, 1H), 7,29-7,43 (m, 3H), 9,48 (s, 1H).

Ácido 4-(4-clorfenil)-4-metil-2-oxo-valérico

Se mezcla una solución de 15,04 g de etil éster de ácido 2-dietilfosfono-2-etoxiacético en 50 ml de tetrahidrofurano con 30 ml de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano-heptano-tolueno, en un baño de hielo durante 20 minutos, y se agita durante 15 minutos a 0°C. En el curso de 30 minutos, se agrega por goteo una solución de 10,2 g de 2-(4-clorfenil)-2-metilpropanal en 50 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de transcurrir 20 horas a temperatura ambiente, se agrega ácido sulfúrico 2 N, se extrae con acetato de etilo, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El producto en bruto se saponifica con 200 ml de hidróxido de sodio 2 M/400 ml de etanol. Se obtienen 13,8 g de ácido, que se calientan a reflujo con 300 ml de ácido sulfúrico 2 N y 100 ml de acetato de etilo bajo agitación fuerte a reflujo durante 3 horas. Después de extraer con acetato de etilo y lavar con agua, se obtienen 10,9 g de ácido 4-(4-clorfenil)-4-metil-2-oxo-valérico como un aceite rojo.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,47 (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,73 (bs, 1H).

4-(4-clorfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-1,2-diol

Empleando un procedimiento análogo al empleado en la síntesis de 4-(3-cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal (Ejemplo 27), se efectúa la esterificación de 10,9 g de ácido 4-(4-clorfenil)-4-metil-2-oxo-valérico en etanol/ácido sulfúrico, la transformación del producto con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio, y la reducción de los hidroxiésteres con hidruro de aluminio y litio para obtener 4,22 g de 4-(4-clorfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentan-1,2-diol como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1,39 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,19 (d, 1H), 2,83 (bs, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 7,26-7,38 (m, 4H).

4-(4-clorfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal

A 2 g (6,7 mmol) de diol en 50 ml de diclorometano y 22 ml de DMSO, se agregan 6,8 ml (33,3 mmol) de trietilamina y 1,5 g de complejo de piridina y SO_3 por porciones durante 20 minutos. Se agita durante 5 horas y se agregan 40 ml de una solución concentrada de cloruro de amonio. La mezcla se agita por otros 15 minutos, se separan las fases y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca con sulfato de sodio El solvente se elimina al vacío, y, después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 30%), se obtienen 1,27 g de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,34 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,66 (d, 1H), 3,64 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,90 (s, 1H).

7-cloro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Comenzando con el aldehído descripto previamente, se sintetiza el compuesto deseado a partir de la imina, como se describe en el ejemplo 83.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,87 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,28 -7,37 (m, 4H), 7,76 (t, 1H), 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 29

5,8-difluoro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

4-(2,5-difluorfenil)-4-metil-2-trifluorometil pentan-1,2-diol

Se disuelven 5,4 g (15,5 mmol) de etil éster de ácido 4-(2,5-difluorfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-valérico (WO 02/10143) en dietiléter a 0°C y se mezcla con 1,76 g (46,5 mmol) de hidruro de aluminio y litio durante 20 minutos. Se agita durante 4 horas, se agrega cuidadosamente una cantidad de solución saturada $NaHCO_3$ hasta que no se observa la formación de gas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se agita durante otros 15 minutos y luego se

filtra el precipitado obtenido. Luego se concentra y se efectúa una cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50%). Se obtienen 2,45 g de 2,5-difluorfenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentan-1,2-diol como un aceite amarillento capaz de cristalizar.

4-(2,5-difluorfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal

Se introducen 800 mg (2,8 mmol) de 4-(2,5-difluorfenil)-4-metil-2-trifluorometil-pentan-1,2-diol en 20 ml de diclorometano y se agregan 9,5 ml de DMSO y 1,95 ml de trietilamina a 0°C. Se mezcla la solución lentamente con 1,34 g (8,4 mmol) de complejo de SO_3-piridina y se agita por 2 horas a 0°C. La mezcla se dispersa entre una solución saturada de cloruro de amonio y MTBE, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución saturada de NaCl, y se seca con $NaSO_4$. Se concentra y se efectúa una cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30%). Se obtienen 710 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,41 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,39 (d, 2H), 3,02 (d, 1H), 3,61 (s, 1H), 6,84-7,18 (m, 3H), 9,23 (s, 1H).

5,8-difluoro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se sintetiza el compuesto deseado a partir de la imina

(Diastereómero A).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,51 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,11 (d, J = 15 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 15 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 4,23 (s, br, 1H), 4,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8 Hz/8 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 30

5-{[4,4-dimetil-6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

5-aminoquinolin-2(1H)-ona

Se hidrogenan completamente 4,5 g de 5-nitroquinolin-2(1H)-ona (Chem. Pharm. Bull. (1981), 29, pp. 651-56) en 200 ml de acetato de etilo y 500 ml de metanol, en presencia de 450 mg de paladio sobre carbón activado como catalizador, bajo presión normal con hidrógeno. El catalizador se elimina por filtración a través de tierras diatomáceas y se concentra la solución de reacción al vacío. Se obtienen 3,8 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 5,85 (bs, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 11,39 (bs, 1H)

5-{[4,4-dimetil-6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-

quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3, se prepara la imina correspondiente a partir de 500 mg de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 260 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona. Por reacción de 80 mg de las iminas con 0,5 ml de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano), se obtienen 20 mg del compuesto del título.

Ejemplos 31 y 32

5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona, Diastereómero B

5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona, Diastereómero A

4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se mezclan 19,3 g de etil éster de ácido 4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico (WO 00/32584) en 630 ml de dietiléter con 3,3 g de hidruro de aluminio y litio, por porciones a 0°C. Después de agitar por 10 horas, se agrega una solución saturada de bicarbonato y se filtra a través de tierras diatomáceas. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca

~~466~~
464

(Na_2SO_4) y se evapora. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 10%), se obtienen 16,3 g de diol como un aceite amarillo.

Se agitan 2,0 g de diol, 5,2 ml de trietilamina y 5,12 g de complejo de óxido de azufre-piridina en 24 ml de DMSO a temperatura ambiente por 48 horas. Se agrega ácido clorhídrico 0,5N y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 3%), se obtienen 1,44 g de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,40 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,2 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,83-6,94 (m, 2H),7,13 (dd, 1H),7,24 (dt, 1H), 8,94 (s, 1H).

5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona, Diastereómero B, y

5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona, Diastereómero A

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, se prepara la imina correspondiente a partir de 1,0 g de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 553 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona. Por

reacción de 50 mg de imina y 0,22 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), se obtienen 21 mg de 5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona como la fracción 1 y 5 mg de 5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona como la fracción 2.

Fracción 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,50 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,04 (d, 1H), 2,12 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,17 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,20 (d, 1H)

Punto de fusión = 269-270°C

Fracción 2: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,39 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,23 (d, 1H), 5,28 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 8,14 (d, 1H).

Ejemplos 33 y 34

(-)-5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

(+)-5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona.

Separación de (+/-)-5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona:

La mezcla de enantiómeros se separa pór cromatografía en sustrato quiral (CH IRALPAK AD®, Fa DAICEL) con hexano/etanol (90:10, v/v). De este modo se obtiene el enantiómero (-): MS (ESI): $M^+ + 1 = 433$, $[\alpha]_D$ -70,1° (c = 1,0, $CHCl_3$) y el enantiómero (+): MS (ESI): $M^+ + 1 = 433$, $[\alpha]_D$ +78,5° (c = 1,0, $CHCl_3$).

Ejemplo 35

(+)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona, Diastereómero B

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 3, se obtienen 5 mg del compuesto del título por reacción de 50 mg de (+)-5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona y 0,22 ml de BBr_3 (1M en diclorometano).

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,56 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,06 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 8,23 (d, 1H)

Ejemplo 36

(-)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona, Diastereómero B

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 3, se obtienen 32 mg del compuesto del título por reacción de 70

mg de (-)-5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona y 0,32 ml de BBr_3 (1M en diclorometano).

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,57 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplo 37

5-{[7-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, se obtiene la imina correspondiente a partir de 1,0 g de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 492 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona. Por reacción de 300 mg de imina con 3,2 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), se obtienen 20 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 1,46 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,95 (d, 1H), 2,05 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,50-6,66 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 10,04 (bs, 1H), 11,57 (bs, 1H).

Ejemplo 38

5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-

ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, se obtiene la imina correspondiente a partir de 1,0 g de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal (Ejemplo 3) y 520 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona. Por reacción de 300 mg de imina con 3,3 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), se obtienen 255 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,58 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,74-6,95 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplos 39 y 40

(-)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona y (+)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Separación de (+/-)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CH IRALPAK AD®, Fa DAICEL) con hexano/etanol (90:10, v/v). De este modo se obtiene el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 436, $[\alpha]_D$ -23,6° (c = 1,0,

$CHCl_3$) y el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 436, $[\alpha]_D$ +25,0° (c = 1,0, $CHCl_3$).

Ejemplo 41

5-{[4,4-dimetil-5-metoxi-7-metil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona, Diastereómero A

Etil éster de ácido 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxopentanoico

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 7, se prepara metil éster de ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico a partir de 30 g de ácido 2,4-cresotínico y 58,6 ml de ioduro de metilo, que se combina con 124,3 g de carbonato de potasio en 643 ml de DMF. El éster se convierte en una reacción con 141 ml de cloruro de metil magnesio (3M en THF) en 475 ml de THF para obtener 1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1-metiletanol. Se convierten 5 g del producto obtenido con 6,4 g de etil éster de ácido 2-(trimetilsililoxi)-acrílico en 102 ml de diclorometano a -70°C, con 2,3 ml de tetetra-cloruro de estaño, en 4,84 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,12 (d, 1H).

4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 7, se

~~472~~

470

convierten 4,84 g de etil éster de ácido 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxopentanoico en 7 ml de trifluorometiltrimetilsilano y 3 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF) en 56 ml de THF, en 4,14 g de etil éster de ácido 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico. El producto se reduce con 856 mg de hidruro de aluminio y litio en 170 ml de dietiléter para obtener 3,58 g de 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol. La oxidación del diol de acuerdo con el procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 7, con 1,1 ml de cloruro de oxalilo, 2,1 ml de DMSO y 8,0 ml de trietilamina bajo condiciones de Swern, permite obtener 3,01 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,18 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 8,92 (s, 1H).

5-{[4,4-dimetil-5-metoxi-7-metil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, se obtiene la imina correspondiente a partir de 280 mg de 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 156 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona. Ésta se agita a temperatura ambiente con 93 mg de cloruro de aluminio por 2,5 horas. La preparación se introduce en una solución saturada de bicarbonato y se

extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (diclorometano/2-propanol 0 -> 5%), se obtienen 24 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,50 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,04 (d, 1H), 2,13 (d, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 8,23 (d, 1H)

Ejemplo 42

5-{[4,4-dimetil-7-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se mezclan 16,8 g de etil éster de ácido 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico (WO 00/32584) en 600 ml de dietiléter con 2,7 g de hidruro de aluminio y litio, por porciones a 0°C. Después de agitar por 10 horas, se agrega una solución saturada de bicarbonato y se filtra a través de tierras diatomáceas. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 10%), se

obtienen 6,7 g de diol y 2,65 g del compuesto del título.

La preparación del compuesto del título a partir del diol correspondiente se lleva a cabo por reacción de 3,0 g de diol, 6,6 ml de trietilamina y 6,5 g de complejo de óxido de azufre-piridina en 34 ml de DMSO a temperatura ambiente, con un período de reacción de 48 horas. Se agrega ácido clorhídrico 0,5N y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacio. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 15%), se obtienen 2,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,38 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,55-6,64 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H).

5-[[4,4-dimetil-7-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 41, se obtiene la imina correspondiente a partir de 500 mg de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 260 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona. Por reacción de 220 mg de imina con 197 mg de cloruro de aluminio, se obtienen 10 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,51 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,07

(d, 1H), 2,14 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,58-6,77 (m, 4H), 7,40 (t, 1H), 8,23 (d, 1H).

Ejemplo 43

(+)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 3, se obtienen 5 mg del compuesto del título por reacción de 50 mg de (+)-5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona y 0,22 ml de BBr_3 (1M en diclorometano).

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,57 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,06 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 5,16 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 8,23 (d, 1H).

Ejemplo 44

4-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, se obtiene la imina correspondiente a partir de 600 mg de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 308 mg de 4-amino-ftalida (Bull. Soc. Sci. Bretagne 26, 1951, edición especial 5, p. 7, 96). Al igual que en el ejemplo 2, se mezclan 650 mg de imina por reacción con 7,7 ml de BBr_3 (1M en diclorometano) para obtener 165 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,30 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,93 (d, 1H), 2,18 (d, 1H), 3,57 (s, 3H), 5,10 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,37 (t, 1H).

Ejemplo 45

7-cloro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, se obtiene la imina correspondiente a partir de 410 mg de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 168 mg de 4-aminoindazol. Por reacción de 200 mg de imina con 6,7 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), se obtienen 98 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,48 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,97 (d, 1H), 2,07 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,08(t, 1H), 8,13(s, 1H),9,94 (s, 1H),12,83 (s, 1H).

Ejemplos 46 y 47

(-)-7-cloro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

(+)-7-cloro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Separación de (+/-)-7-cloro-1-[(1H-indazol-4-

il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CH IRALPAK AD®, Fa DAICEL) con hexano/etanol (90:10, v/v). De este modo se obtiene el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 425/427, $[\alpha]_D$ -3,0° (c = 1,0, $CHCl_3$) y el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 425/427, $[\alpha]_D$ +5,0° (c = 1,0, $CHCl_3$).

Ejemplos 48 y 49

7-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

7-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, y partiendo de 1,8 g de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 780 mg de 4-aminoindazol, se obtiene la imina correspondiente. Por reacción de 300 mg de imina con 10,6 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), se obtienen 13 mg de 7-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol como la fracción 1 y 30 mg de 7-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol como la fracción 2.

Fracción 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H),

~~476~~

476

1,62 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,16 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,62 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 8,01 (s, 1H)

Fracción 2: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,54 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 6,37-6,47 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 8,02 (s, 1H).

Ejemplos 50 y 51

(-)-7-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

(+)-7-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Separación de (+/-)-7-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol:

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CH IRALPAK AD®, Fa DAICEL) con hexano/etanol (90:10, v/v). De este modo se obtiene el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 409, $[\alpha]_D$ -40,5° (c = 0,2, $CHCl_3$) y el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 409.

Ejemplos 52 y 53

5-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol, Diastereómero A

5-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol, Diastereómero B

4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se mezclan 4,12 g de etil éster de ácido 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico en 140 ml de dietiléter con 666 mg de hidruro de aluminio y litio, por porciones a 0°C. Después de agitar por 10 horas, se agrega una solución saturada de bicarbonato y se filtra a través de tierras diatomáceas. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 10%), se obtienen 2,74 g de diol y 416 mg del compuesto del título. La preparación del compuesto del título a partir del diol obtenido se lleva a cabo por reacción de 3,0 g de diol, 6,6 ml de trietilamina y 6,5 g de complejo de óxido de azufre-piridina en 34 ml de DMSO a temperatura ambiente, durante un período de 48 horas. Se agrega ácido clorhídrico 5N y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 15%), se obtienen 1,73 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,39 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,52-6,65 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 9,04 (s, 1H).

5-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol, Diastereómero A, y

5-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol, Diastereómero B

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, y partiendo de 1,7 g 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 736 mg de 4-aminoindazol, se obtiene la imina correspondiente. Por reacción de 300 mg de imina con 10,6 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), se obtienen 12 mg de 5-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol, Diastereómero B, como la fracción 1, y 90 mg de 5-fluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol, Diastereómero A, como la fracción 2.

Fracción 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,06 (d, 1H), 2,23 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,48 (s, 1H).

Fracción 2: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 3H),

1,58 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,24 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,29 (s, 1H).

Ejemplo 54

[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, Diastereómero A

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 41, se obtiene la imina correspondiente a partir de 850 mg de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 390 mg de 4-aminoindazol. Por reacción de 500 mg de imina con 495 mg de cloruro de aluminio, se obtienen 138 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ= 1,52 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,16 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,57 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,97 (s, 1H)

Ejemplo 55

[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, Diastereómero B

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, se convierten 300 mg de de la imina descrita en el ejemplo 54 con 11 ml de BBr_3 (1N en diclorometano) en 24 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,42 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,08 (d, 1H), 2,23 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 8,17 (s, 1H).

Ejemplo 56

1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Se convierten 100 mg del compuesto del ejemplo 54, empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 1, con 3,7 ml de BBr_3 (1N en diclorometano) en 47 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,40 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,10 (d, 1H), 2,25 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,18-7,33 (m, 3H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 57

7-cloro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, y partiendo de 350 mg de 4-(4-clorfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 158 mg de 4-aminoindazol, se obtiene la imina correspondiente. Por reacción de 50 mg de imina con 1,8 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), se obtienen 29 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,41 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,10 (d, 1H), 2,19 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 5,14 (d, 1H),

6,43 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,23-7,37 (m, 4H), 8,03 (s, 1H).

Ejemplo 58

1-[(1-metil-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

4-amino-1-metilindazol

Se agitan 6,5 g de 4-nitroindazol (Chem. Ber. (1904), 37, 2583), 1,9 ml de ioduro de metilo y 14,4 g de carbonato de cesio en 110 ml de DMF durante 2 horas a 0°C, y luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Se introduce la mezcla en agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se recristaliza a partir de acetato de etilo/hexano. Se obtienen 2,49 g de 1-metil-4-nitroindazol. Éste se hidrogena en 70 ml de THF con 420 mg de paladio sobre carbón activado, bajo presión normal con hidrógeno. La preparación se filtra a través de tierras diatomáceas y se evapora por completo. Se obtienen 2,1 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 3,96 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 8,06 (s, 1H).

[(1-metil-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3, se obtiene la imina correspondiente a partir de 296 mg de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluoro-

metil)pentanal y 150 mg de 4-amino-1-metilindazol. Por reacción de 100 mg de imina con 0,5 ml de tetracloruro de titanio, se obtienen 100 mg del compuesto del título.

Punto de fusión: 172-174°C

Ejemplos 59 y 60

7-etil-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

7-etil-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Metil éster de ácido 2-hidroxi-4-(4-iodo-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometilvalérico

Se agregan 3 g de ácido 4-(4-iodo-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxovalérico (WO 98/54159) en una solución de 1,3 ml de cloruro de tionilo en 12 ml de metanol a 0°C, y se agita 10 horas a temperatura ambiente. Se agrega una solución saturada de bicarbonato y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una solución de bicarbonato y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. Se obtienen 3,2 g de metil éster de ácido 4-(4-iodo-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxovalérico como producto en bruto. Este éster se mezcla con 4,5 ml de trifluorometiltrimetilsilano en 70 ml de DMF y 1,63 g de carbonato de cesio a 0°C, y se agita por 10 horas a temperatura ambiente. Se agregan 20 mg de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita por otros 30 minutos a temperatura ambiente. La preparación se vierte en

agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 15%), se obtienen 1,47 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,34 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,88 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H).

4-(4-etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanal

Se calientan a reflujo 1 g de metil éster de ácido 2-hidroxi-4-(4-iodo-2-metoxifenil)-4-metil-2-trifluorometil-valérico, 860 mg de tributilvinilestaño, 103 mg de complejo de paladio-dibencilidenacetona y 30 mg de trifenilfosfina en 17 ml de THF, bajo una atmósfera de argón durante 57 horas. Se filtra a través de tierras diatomáceas y se evapora por completo. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 2%), se obtienen 339 mg de metil éster de ácido 2-hidroxi-4-(2-metoxi-4-vinilfenil)-4-metil-2-trifluorometilvalérico. Éste se agita con 56 mg de hidruro de aluminio y litio en 11 ml de dietiléter a temperatura ambiente por 10 horas. Se introduce en una solución saturada de bicarbonato, se filtra a través de tierras diatomáceas y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una solución de bicarbonato y solución

salina, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 10%), se obtienen 148 mg de 2-hidroxi-4-(2-metoxi-4-vinilfenil)-4-metil-2-trifluoro-metilpentanol. Éste se hidrogena en 4,3 ml de acetato de etilo con 14 mg de paladio sobre carbón activo, a presión normal con hidrógeno. La preparación se filtra a través de tierras diatomáceas y se evapora por completo. Se obtienen 127 mg de 4-(4-etil-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanol. Se obtiene el diol correspondiente con 0,29 ml de trietilamina y 280 mg de complejo de óxido de azufre-piridina en 1,3 ml de DMSO a temperatura ambiente, en un período de reacción de 10 horas. Se introduce en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 3%), se obtienen 94 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,24 (t, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,17 (d, 1H), 2,62 (q, 2H), 3,46 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,91 (s, 1H).

7-etil-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol y

7-etil-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-

~~487~~
485

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, y partiendo de 90 mg de 4-(4-etil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 38 mg de 4-aminoindazol se obtiene la imina correspondiente. Por reacción de 68 mg de imina con 0,39 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), se obtienen 16 mg de 7-etil-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol como la fracción 1 y 7 mg de 7-etil-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol como la fracción 2.

Fracción 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,24 (t, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,03 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 2,63 (q, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,74 (bd, 1H), 5,33 (bd, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,89 (s, 1H).

Fracción 2: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,00 (t, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,04 (d, 1H), 2,18 (d, 1H), 2,36 (q, 2H), 3,18 (s, 3H), 4,65 (bd, 1H), 5,09 (bd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,29 (t, 2H), 8,00 (s, 1H).

Ejemplo 61

1-[(1-metil-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el

ejemplo 2, se convierten 163 mg de de la imina descrita en el ejemplo 58 con 0,97 ml de BBr_3 (1N en diclorometano) en 44 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,56 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,82-6,98 (m, 2H), 7,25 (t, 2H), 8,07 (s, 1H).

Ejemplos 62 y 63

5-{[7-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

5-{[7-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 2, y partiendo de 385 mg de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 200 mg de 5-aminoisoquinolin-1(2H)-ona, se obtiene la imina correspondiente. Por reacción de 300 mg de imina con 10,0 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), se obtienen 10 mg de 5-{[7-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona como la fracción 1 y 100 mg de 5-{[7-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona como la fracción 2.

Fracción 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 1,32 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,95 (d, 1H), 2,24 (d, 1H), 3,44 (s, 3H), 5,01-5,14 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 11,10 (bd, 1H).

Fracción 2: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 1,47 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,97 (d, 1H), 2,08 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,03 (d, 1H),7,17 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 9,98 (bs, 1H), 11,25 (bd, 1H).

Ejemplos 64 y 65

(-)-5-{[7-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

(+)-5-{[7-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

Separación de (+/-)-5-{[7-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona:

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CH IRALPAK AD®, Fa DAICEL) con hexano/etanol (90:10, v/v). De este modo se obtiene el eantiómero (-): MS (EI): M^+ = 436, $[\alpha]_D$ -62,5° (c = 0,5, $CHCl_3$) y el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 436, $[\alpha]_D$ +75,6° (c = 0,8,

$CHCl_3$).

Ejemplo 66

5-{[6-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero A

5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona

3-bromo-4-nitro-ftalida

Se calientan a reflujo a la luz 5,37 g de 4-nitroftalida (Tetrahedron Lett. (2001), 42, pp. 1647-50), 8,04 g de N-bromsuccinimida y 196 mg de peróxido de benzoilo en 80 ml de trifluoruro de benzoilo hasta completar la transformación. Se vierte en agua, se extrae con diclorometano, se lava varias veces con agua, se seca y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 7,24 g de 3-bromo-4-nitro-ftalida como un sólido.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 7,26 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

5-nitro-ftalazin-1-ona

Se agitan 18,25 g de sulfato de hidrazina y 14,88 g de carbonato de sodio en 300 ml de DMF a 100°C por 1 hora. Luego se agregan 7,24 g de 3-bromo-4-nitro-ftalida en 100 ml de DMF y se agita 4 horas más a 100°C. Se introduce en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas con agua y solución salina. Se seca y se elimina el solvente al vacío. Después de recristalizar a

partir de acetato de etilo, se obtienen 2,35 g de 5-nitro-ftalazin-1-ona como un sólido.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 8,05 (t, 1H), 8,57-8,66 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 13,13 (bs, 1H).

2-meti-5-nitro-ftalazin-1-ona

Se agitan 1,6 g de 5-nitro-ftalazin-1-ona y 2,31 g de carbonato de potasio por 10 minutos a temperatura ambiente en 60 ml de DMF. Se agregan 1,1 ml de ioduro de metilo y se agita durante la noche. Se introduce en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas con agua y solución salina. Se seca y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 1,57 g de 2-meti-5-nitro-ftalazin-1-ona como un sólido amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 3,73 (s, 3H), 8,05 (t, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,75 (s, 1H).

5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona

Se suspenden 1,57 g de 2-metil-5-nitro-ftalazin-1-ona y 130 mg de paladio sobre carbón activo en 45 ml de acetato de etilo, se hidrogena con hidrógeno a presión normal. Se filtra a través de tierras diatomáceas y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 1,26 g de 5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona como un sólido amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 3,81 (s, 3H), 7,0 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,16 (s, 1H).

5-[(6-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, se obtiene la imina correspondiente a partir de 200 mg de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 114 mg de 5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona. Al igual que en el ejemplo 3, se convierten 50 mg de imina por reacción con 0,23 ml de tetracloruro de titanio para obtener 12 mg del compuesto del título.

Punto de fusión: 262-263°C

Ejemplo 67

5-{[6-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1(2H)-ona

5-amino-ftalazin-1-ona

Se suspenden 980 mg de 5-nitro-ftalazin-1-ona (ejemplo 66) y 100 mg de paladio sobre carbón activo en 50 ml de acetato de etilo y 1 ml de trietilamina, y se hidrogena con hidrógeno a presión normal. Se filtra a través de tierras diatomáceas y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 830 g de 5-amino-ftalazin-1-ona como producto en bruto sólido.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 6,26 (bs, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,35 (bs, 1H).

5-{(6-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-ftalazin-1(2H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, se obtiene la imina correspondiente a partir de 200 mg de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 105 mg de 5-amino-ftalazin-1-ona. Al igual que en el ejemplo 3, se procesan 50 mg de imina en una reacción con 0,22 ml de tetracloruro de titanio, y se obtienen 36 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,53 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 3,94 (d, 3H), 5,24 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 68

5-{[7-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-2-metilftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, se obtiene la imina correspondiente a partir de 200 mg de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 108 mg de 5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona. Al igual que en el ejemplo 2, se procesan 225 mg de imina por reacción con 2,3 ml de BBr_3 (1M en diclorometano), y se obtienen 12 mg del compuesto del

título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,55 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,08 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18-7,27 (m, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,57 (s, 1H).

Ejemplo 69

5-{[6-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-on, Diastereómero B

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, se obtiene la imina correspondiente a partir de 200 mg de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 114 mg de 5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona. Al igual que en el ejemplo 2, se procesan 112 mg de imina por reacción con 0,36 ml de BBr_3 (1M en diclorometano), y se obtienen 38 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 1,53 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,11 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,97 (d, 3H), 5,02 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 70

5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Se convierten 29 mg del compuesto del ejemplo 69

empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 1, con 0,13 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), en 18 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,60 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,16 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,23 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 8,56 (s, 1H).

Ejemplo 71

5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1(2H)-ona

Se convierten 80 mg del compuesto del ejemplo 67 empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 1, con 0,35 ml de BBr_3 (1N en diclorometano), en 15 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,60 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,14 (d, 2H), 5,23 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 8,56 (s, 1H).

Ejemplos 72 y 73

5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1(2H)-ona

5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluórometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1(2H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 500 mg de 4-(2-metoxifenil)-2-

hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 277 mg de 5-amino-ftalazin-1-on, se obtiene la imina correspondiente. Al igual que en el ejemplo 2, se obtienen, mediante una conversión de 470 mg de imina con 5,4 ml de BBr_3 (1M en diclorometano), 32 mg de 5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1(2H)-ona como la fracción 1 y 35 mg de 5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1(2H)-ona como la fracción 3.

Fracción 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ = 1,32 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,96 (d, 1H), 2,23 (d, 1H), 3,47 (s, 3H), 5,17 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,39 (s, 1H).

Fracción 3: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,57 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 5,24 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,57-7,70 (m, 2H), 8,57 (s, 1H).

Ejemplos 74, 75 y 76

5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero A

5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-

1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero B

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 500 mg de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 302 mg de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona, se obtiene la imina correspondiente. Al igual que en el ejemplo 2, se obtienen, mediante una conversión de 570 mg de imina con 6,4 ml de BBr_3 (1M en diclorometano), 158 mg de 5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona como la fracción 1, 66 mg de 5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero A, como la fracción 4, y 77 mg de 5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-2-metilftalazin-1-on, Diastereómero A, como la fracción 5.

Fracción 1: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,42 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,08 (d, 1H), 2,26 (d, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,60-7,71 (m, 2H), 8,51 (s, 1H).

Fracción 4: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,42 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,27 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,59-7,70 (m, 2H), 8,54 (s, 1H).

Fracción 5: ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,57 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 8,56 (s, 1H).

Ejemplos 77 y 78

(-)-5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

(+)-5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Separación de (+/-)-5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona:

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CH IRALPAK AD®, Fa DAICEL) con hexano/etanol (90:10, v/v). De este modo se obtiene el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 447, $[\alpha]_D$ -48,0° (c = 0,7, $CHCl_3$) y el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 447, $[\alpha]_D$ + 45,6° (c = 0,8, $CHCl_3$).

Ejemplos 79 y 80

(-)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero A

(+)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-

1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero A

Separación de (+/-)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero A:

Se separa la mezcla de enantiómeros mediante una cromatografía en sustrato quiral (CHIRALPAK ADID, Fa DAICEL) con hexano/etanol (85: 15, v/v). De este modo se obtiene el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 433, $[\alpha]_D$ -25,3° (c = 1,0, $CHCl_3$) y el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 433.

Ejemplos 81 y 82

(-)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero A

(+)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero A

Separación de (+/-)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero B:

Se separa la mezcla de enantiómeros mediante una cromatografía en sustrato quiral (CHIRALPAK ADID, Fa DAICEL) con hexano/etanol (90: 10, v/v). De este modo se obtiene el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 433, $[\alpha]_D$ -10,1 ° (c = 0,8, $CHCl_3$) y el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 433, $[\alpha]_D$ +5,8° (c

= 0,9, $CHCl_3$).

Ejemplo 83

cis-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Markus Berger)

5-amino-2-metilquinazolina

Se calientan a reflujo 12,7 g (62 mmol) de 2-metil-5-nitro-3H-quinazolin-4-ona (M.T. Bogert, V.J. Chambers J. *Org Chem.* 1905, 649-658) y 37,5 g de pentacloruro de fósforo en 75 ml de cloruro de fosforilo durante 20 horas. Después de enfriar, se vierte en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se elimina el solvente. Se obtienen 14 g de 4-cloro-2-metil-5-nitroquinazolina, de los cuales se disuelven 4,5 g (20,2 mmol) en 225 ml de acetato de etilo y 22,5 ml de trietilamina. Se agregan 2 g de paladio sobre carbón y se agita en un baño de hielo por 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de una filtración sobre Celite, luego se lava con 200 ml de etanol y se evapora. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-etanol (0-10%), se obtienen 530 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 2,87 (s, 3H), 4,52 (br., 2H), 6,77 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 9,40 (s, 1H).

(rac)-1,1,1,-trifluoro-4-fenil-2-[(E/Z)-(2-metil-

quinazol-5-il)iminometil]-4-metil-pentan-2-ol

A 140 mg (0,54 mmol) de 2-hidroxi-4-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)-pentanal y 100 mg (0,63 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina en 15 ml de tolueno se agregan 0,3 ml de tetraetilato de titanio, y se calienta la mezcla por 2 horas a 100°C. Después de enfriar, se vierte en agua y se agita con fuerza. La suspensión se filtra a través de Celite y luego se lava exhaustivamente con acetato de etilo. Se separan las fases del filtrado y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se seca con sulfato de sodio y se elimina el solvente al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0-60%), se obtienen 123 mg de (rac)-1,1,1,-trifluoro-4-fenil-2-[(E/Z)-(2-metil-quinazol-5-il)iminometil]-4-metil-pentan-2-ol.

cis-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se toman 82 mg (0,20 mmol) de imina en 7 ml de diclorometano y se enfría a -70°C. Se agregan por goteo durante 10 minutos 0,8 ml (0,8 mmol) de una solución 1M de tetracloruro de titanio en diclorometano y se agita otras 6 horas a -65°C. Se vierte la solución en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita por 5 minutos con fuerza. Se extrae con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de concentrar y efectuar una cromatografía

en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0-65%), se obtienen 46 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 2,29 (d, 1H), 2,87 (s, 3H), 5,14 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 9,42 (s, 1H).

Ejemplo 84

trans-5-metoxi-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Este compuesto se prepara empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 83.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,43 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,18 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,31 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,18 (d, 1H),7,31 (t, 1H), 7,43 (d, 1H),7,81 (t, 1H),9,13(s, 1H).

Ejemplo 85

cis-6-cloro-5-metoxi-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Este compuesto se prepara empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 83.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,58 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,14 (d, 1H), 2,25 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 9,39 (s, 1H).

Ejemplo 86

cis-6-fluoro-5-metoxi-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Este compuesto se prepara empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 83.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 1,57 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,13 (d, 1H), 2,26 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,02 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 9,33 (s, 1H).

Ejemplo 87

cis-6-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-naftil-1,2-dH,3-dioxol-7-ol

Este compuesto se sintetiza empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 83.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,52 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,10 (d, 1H), 2,26 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 5,04 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,99 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 9,52 (s, 1H).

Ejemplo 88

cis-6-cloro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluormetiI)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Este compuesto se prepara mediante separación en éter,

como se describe en el ejemplo 3.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,54 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,06 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,98 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,91 (br., 1H), 6,73 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 9,35 (s, 1H).

Ejemplo 89

cis-6-fluoro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Este compuesto se prepara mediante separación en éter, como se describe en el ejemplo 3.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,62 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,13 (d, 1H), 2,27 (d, 1H), 2,88 (s, 3H), 5,03 (d, 1H), 5,67 (br, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 9,35 (s, 1H).

Ejemplo 90

cis-6-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-naftil-1,2-dH,3-dioxol-7-ol

5-amino-7-fluoro-2-metiquinazolina

Se combinan 17 g (70,5 mmol) de 3,6-difluoro-2-N-pivaloilaminobenzaldehído (L. Florvall, I Fagervall, L.-G-Larsson, S.B. Ross, Eur.J. *Med. Chem. 34* (1999) *137-151)*, 9,2 g de clorhidrato de acetamidina, 13,4 g de carbonato de potasio y 10,4 g de tamices moleculares (4A) en 70 ml de

butironitrilo. Se calienta con agitación fuerte durante 17 horas a 145°C y se elimina el solvente al vacío. Después de efectuar una cromatografía del residuo en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0-70%), se obtienen 4,5 g de 7-fluoro-5-N-pivaloilamino-2-metiquinazolina.

Se disuelve 1 g (3,82 mmol) de 7-fluoro-5-N-pivaloilamino-2-metiquinazolina en 74 ml de tolueno y se enfría a -70°C. Se agregan por goteo 9,5 ml (11,4 mmol) de una solución 1,2 M de hidruro de diisobutilaluminio en toulol durante 30 minutos. Se deja entibiar la mezcla de reacción a -40°C y se agita por 4 horas a -40°C. Se agrega lentamente agua y se agita 30 minutos a temperatura ambiente hasta formar un precipitado. Se eliminan los solventes por filtración sobre Celite. Se separan las fases, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-100%), se obtienen 64 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2,83 (s, 3H), 4,67 (br., 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H).

A 60 mg (0,46 mmol) de 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal racémico y 32 mg (0,18 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina en 7 ml de tolueno se agregan 0,1 ml de tetraetilato de titanio y se calienta la mezcla durante 2,5 horas a 100°C. Después de

enfriar, se vierte en agua y se agita con fuerza. Se filtra la suspensión por Celite, se lava exhaustivamente con acetato de etilo. Se separan las fases del filtrado y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se seca con sulfato de sodio y se elimina el solvente al vacío. El 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-1,1,1-trifluoro-2-[(E/Z)-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)iminometil]-4-metil-pentan-2-ol en bruto obtenido de este modo se toma en 8 ml de diclorometano y se enfría a -70°C. Se agregan por goteo durante 10 minutos 1,1 ml (1,1 mmol) de una solución 1M de tetracloruro de titanio en diclorometano, y se agita 1 hora más a -70°C. Se vierte la solución en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita por 5 minutos con fuerza. Se extrae con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de concentrar y efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0-75%), se obtienen 26 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,53 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,12 (d, 1H), 2,27 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 4,94 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 9,26 (s, 1H).

Ejemplo 91

trans-5-metoxi-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-2-ol

Este compuesto se prepara empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 83.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,42 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,57 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 92

cis-6-cloro-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Este compuesto se prepara por separación en éter, como se describe en el ejemplo 3.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,60 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,12 (d, 1H), 2,24 8d, 1H), 2,84 (s, 3H), 4,96 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

Ejemplo 93

cis-6-fluoro-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Este compuesto se prepara por separación en éter, como se describe en el ejemplo 3.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,61 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 6,72-6,82 (m,

3H), 6,92 (dd, 1H), 9,55 (s, 1H).

Ejemplo 94

trans-7-fluoro-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,40 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,18 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,52 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 95

cis-6-cloro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina

A una solución de 3,35 g (20,25 mmol) de clorhidrato y 21,27 g (149,7 mmol) de sulfato de sodio en 72 ml de agua se agrega una solución tibia a 50°C de 2,4 g (18,6 mmol) de 2,5-difluoranilina en 11 ml de agua y 1,6 ml de ácido clorhídrico concentrado (al 37%), que se agita a esta temperatura por 1 hora. Se agita por otros 30 minutos a temperatura ambiente, se calienta con la adición de 4,09 g (58,9 mmol) de hidroxilcloruro de amonio en 19 ml de agua, durante 45 minutos a 125°C, y se mantiene a esta temperatura por 5 minutos. Después de enfriar y filtrar por una hora el precipitado castaño claso obtenido, se lava con agua y se

seca. Se obtienen 3,0 g (15,0 mmol) de hidroxilimina como producto intermedio, que se disuelve por porciones en 15 ml de ácido sulfúrico concentrado a 60°C. Después de terminada la adición sSe calienta el residuo durante 2 horas a 80°C, y durante 4 horas a 90°C. Se deja enfriar y se vierte la solución en 100 g de hielo. Se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-45%), se obtienen 1,2 g (7,1 mmol) de 4,7-difluorisatina. A la isatina se agregan por gotas 30 ml de una solución 1 molar de hidróxido de sodio durante 10 minutos, con 1,8 ml de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se agregan 5 ml de una solución 4 molar de ácido clorhídrico, y se diluye con 50 ml de agua. Se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato de sodio, se concentra y se obtienen 1,27 g de ácido 3,6-difluorantranílico en forma cuantitativa, que se usan sin una purificación adicional.

El ácido 3,6-difluorantranílico se calienta en 8 ml de anhídrido de ácido acético durante 45 minutos a 100°C. Después de enfriar, se elimina el ácido acético restante y el exceso de anhídrido de ácido acético por azeotropía con tolueno al vacío. El residuo se mezcla en un baño de hielo con 40 ml de una solución al 25% de amoníaco y se agita por

72 horas. Se diluye con agua y se acidifica con ácido acético. Se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. Los 1,03 g (5,25 mmol) de 5,8-difluoro-2-metil-3H-quinazolin-4-ona y los 6 g de pentacloruro de fósforo obtenidos de este modo se calientan en 20 ml de cloruro de fosforilo durante 12 horas a 125°C. Después de enfriar, se vierte en una solución concentrada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se elimina el solvente. Se obtienen 1,7 g de 4-cloro-5,8-difluoro-2-metilquinazolina en forma cuantitativa, se disuelve este compuesto en 60 ml de acetato de etilo y 5 ml de trietilamina. Se agregan 600 mg de paladio sobre carbón y se agita por 2 horas (480 ml de absorción de nitrógen) bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se libera del catalizador por medio de una filtración en Celite, luego se lava con 100 ml de etanol y se evapora. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo-etanol (0-40%), se obtienen 550 mg de 5,8-difluoro-2-metilquinazolina. A 240 mg (1,3 mmol) de 5,8-difluoro-2-metilquinazolina, se agregan 300 mg (1,13 mmol) de 18-corona-6 en 10 ml de DMF y 890 mg (13,7 mmol) de azida de sodio, y se calienta la mezcla por 8 horas a 125°C. El solvente se elimina al vacío y se efectúa una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo para obtener 52

mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2,92 (s, 3H), 4,31 (br., 2H), 6,67 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 9,37 (s, 1H).

A 140 mg (0,46 mmol) de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y 100 mg (0,56 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina en 14 ml de tolueno se agregan 0,23 ml (1,1 mmol) de tetraetilato de titanio, y se calienta la mezcla durante 2 horas a 100°C. Después de enfriar, se vierte en agua y se agita nuevamente con fuerza. La suspensión se filtra en Celite y se lava exhaustivamente con acetato de etilo. Se separan las fases en el filtrado y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se seca con sulfato de sodio y se separa el solvente al vacío. Se obtiene 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(E/Z)-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)iminometil]-4-metil-pentan-2-ol como producto en bruto, se lo toma en 23 ml de diclorometano y se enfría a -30°C. Se agregan por goteo durante 10 minutos 7,8 ml (7,8 mmol) de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano, se deja reposar 1 hora a temperatura ambiente y se agita por otras 16 horas. Se vierte la solución en una mezcla de hielo y solución saturada de bicarbonato de sodio, y se agita por 15 minutos con fuerza en forma prolongada. Se extrae con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de concentrar y efectuar

una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0-50%), se obtienen 64 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,60 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,26 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 4,99 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 5,99 (br.,1 H), 6,67 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 9,41 (s, 1H).

Ejemplo 96

cis-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,45 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,17 (d, 1H), 2,26 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 5,08 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo 97

trans-8-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,50 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,25 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 98

cis-7-cloro-1-[(-8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,44 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,18 (d, 1H), 2,27 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 5,00 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,28 -7,37 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 9,39 (s, 1H).

Ejemplo 99

cis-6-cloro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,57 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,12 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,99 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 9,39 (s, 1H).

Ejemplo 100

cis-6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,56 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,11 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,97 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 9,37 (s, 1H).

Ejemplo 101

cis-6-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-naftol-[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,52 (s, 3H), 1,67 (s,

3H), 2,10 (d, 1H), 2,27 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 4,96 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo 102

cis-6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,60 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 2,86 (s, 3H), 5,23 (s, 1H), 6,80-6,93 (m, 3H), 7,57 (dd, 1H), 9,66 (s, 1H).

Ejemplo 103

cis-6-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,50 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,08 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,73 (s, 3H), 4,85 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 104

cis-6-[(2-metil-1,7-naftiridin-5-il)amino]-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-d]-1,3-dioxol-7-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,48 (s, 3H), 1;57 (s, 3H), 2,02 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 2,76 (s, 3H), 5,06 (s, 1H),

5,96 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,69 (s, 1H)

Ejemplo 105

Rac.-5,8-difluoro-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Diastereómero B)

Punto de fusión: 209-211°C

Ejemplo 106

Rac-5-fluoro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-diol, (Diastereómero B)

Punto de fusión: 115°C

Ejemplo 107

Rac-5-fluoro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol (Diastereómero B)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,51 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,08 (d, J = 14 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 14 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,21 (s, 1H), 6,71-6,93 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9 Hz/8 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H).

Ejemplo 108

Rac.-5-fluoro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-diol (Diastereómero A)

MS (ESI): 4590 (M^+1)

Ejemplo 109

6-fluoro-1-{[(2-hidroximetil)-quinolin-5-il)amino])-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Metil éster de ácido 5-[4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilidenamino]-quinolin-2-carbónico

Se agita una solución de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluoro-metilpentanal(872 mg, 2,84 mmol) y metil éster de ácido 5-aminoquinolin-2-carbónico (570 mg, 2,84 mmol) en 5,0 ml de ácido acético concentrado por dos días a temperatura ambiente. Después de coevaporar varias veces con tolueno, se concentra el residuo en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0-100% de acetato de etilo). Se obtienen 820 mg (59% del resultado teórico) de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,41 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,35 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 4,00 (d, 3H), 4,11 (s, 3H), 4,76 (s, 1H), 6,32-6,39 (m, 1H), 6,49-6,56 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,14-8,24 (m, 2H), 8,52 (d, 1H).

Metil éster de ácido 5-(6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-quinolin-2-carbónico

Se disuelve metil éster de ácido 5-[4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentilidena-

mino]-quinolin-2-carbónico (120 mg, 0,243 mmol) en 2,0 ml de diclorometano. Se agrega por goteo tetracloruro de titanio (solución 1M en diclorometano, 0,73 ml, 0,73 mmol) durante 15 minutos a -30°C. Luego se agita la mezcla de reacción por 3 horas entre -30°C y -15°C. Después de agregar una solución saturada de bicarbonato de sodio a -30°C, se interrumpe la reacción. Se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio, eliminar el solvente vacío y purificar en gel de sílice con diclorometano/metanol (0-3% de metanol), se obtienen 70 mg (58% del resultado teórico) de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,56 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 3,96 (d, 3H). 4,08 (s, 3H), 5,28 (s, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,72 (d, 1H).

6-fluoro-1-{[(2-hidroximetil)-quinolin-5-il]amino}-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se disuelve metil éster de ácido 5-(6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-quinolin-2-carbónico (70 mg, 0,14 mmol) en 5,0 ml de metanol y se mezcla con borohidruro de sodio (22 mg, 0,57 mmol). Se agregan cantidades iguales de borohidruro de sodio después de una y dos horas,

respectivamente (cantidad total: 66 mg, 0,171 mmol). Se aborta la reacción mediante la adición de agua. Se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente al vacío, se purifica el residuo en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0-100% de acetato de etilo). Se obtienen 21 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,48 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,01 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 3,88 (d, 3H), 4,70 (d, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,51 (t, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

Ejemplo 110

1-[(5-cloro-1H-indazol-4-il)amino]-6-fluoro-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

5-cloro-4-nitro-1H-indazol

En 100 ml de ácido acético se disuelven 2,24 g (12 mmol) de 4-cloro-2-metil-3-nitrofenilamina, preparada como se describe en la literatura (Mori et al., Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 4859ff, así como Brand y Zöller, Chem. Ber. 1907, 3324ff.). A 10°C, se agregan por goteo 6,0 ml de una solución acuosa 2 molar de nitrito de sodio. Luego se vierte la suspensión durante 15 minutos en el ácido acético en

ebullición (150 ml), y se somete la mezcla de reacción a reflujo por 4 horas. Después de eliminar el ácido acético al vacío, se toma el residuo en acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente al vacío, se sigue procesando el producto en bruto (1,81 g, 76%).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,65 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 13,97 (s, 1H).

5-cloro-1H-indazol-4-ilamina

Una solución de 5-cloro-4-nitro-1H-indazol (872 mg, 4,41 mmol) se mezcla con 150 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se elimina el catalizador empleando un filtro y se lava con metanol. Se concentra el filtrado, se toma el residuo en 200 ml de acetato de etilo y se calienta. Después de concentrar nuevamente la preparación y concentrar el filtrado, se purifica en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (100-33% de hexano). Se obtienen 296 mg (40% del resultado teórico) de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,97 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).

2-[(5-cloro-1H-indazol-4-ilimino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol

Una solución de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-

4-metil-2-trifluoro-metilpentanal (278 mg, 0,9 mmol) y 5-cloro-1H-indazol-4-ilamina (121 mg, 0,72 mmol) en 20 ml de xilol se mezcla con etilato de titanio (IV) (0,42 ml, 2,0 mmol), y se somete a reflujo por 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se destila el xilol y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30-100% de acetato de etilo) para concentrarlo. Se obtienen 123 mg (37% del resultado teórico) de producto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,43 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,94 (d, 3H), 4,91 (s, 1H), 6,41-6,52 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 10,26 (br, 1H).

1-(5-cloro-1H-indazol-4-ilamino)-6-fluoro-5-metoxi-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol

De forma análoga al ejemplo 109, se procesa 2-[(5-cloro-1H-indazol-4-ilimino)-metil]-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-pentan-2-ol (111 mg, 0,24 mmol) con tetracloruro de titanio (0,72 ml de una solución 1M en diclorometano, 0,72 mmol) en 2,0 ml de diclorometano, y se purifican por cromatografía preparativa en capa delgada.Se obtienen 27 mg (24% del resultado teórico)de producto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,56 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,09-2,17 (2d, 2H), 3,97 (d, 3H), 5,34-5,36 (m, 2H),

6,87-6,95 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 8,05 (s, 1H). **Ejemplo 111**

1-(5-metil-1H-indazol-4-ilamino)-6-fluoro-4,4-dimetil-2-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2,5-diol

5-metil-1H-indazol-4-ilamina

A una solución de 2,4-dimetilanilina (12,4 ml, 100 mmol) en 80 ml de ácido sulfúrico concentrado se agregan a 0°C 5,0 ml de ácido nítrico fumante, se agita por 20 minutos a 4°C, y luego se agita por 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 600 ml de agua helada y se lleva con hidróxido de sodio 5N hasta pH 10. Se extrae el precipitado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 15,72 g (95% del resultado teórico) de 2,4-dimetilnitrofenilamina como una mezcla de regioisómeros.

En forma análoga a la preparación descripta para el 5-cloro-4-nitro-1H-indazol, se procesa la 2,4-dimetilnitrofenilamina (2,0 g, 12 mmol) con 6,0 ml de una solución acuosa 2 molar de nitrito de sodio en ácido acético (250 ml) para obtener 1,14 g (57% del resultado teórico) de producto como una mezcla de ambos regioisómeros.

MS (ES+, acetonitrilo/agua 1:1 + 0,01% de ácido fórmico): m/z(%) 178 (M^+1, 100).

En forma análoga a la preparación descripta para la 5-cloro-1H-indazol-4-ilamina, se procesa la mezcla de regioisómeros de la reacción anterior (1,0 g, 5,64 mmol) con

100 mg de paladio sobre carbón en metanol bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de purificar en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (33% de hexano, luego 100% de acetato de etilo), se obtienen 53 mg (6% del resultado teórico) de 5-metil-1H-indazol-4-ilamina.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,12 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

1-(5-metil-1H-indazol-4-ilamino)-6-fluoro-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2,5-diol

Se introduce 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal (308 mg, 1,0 mmol) y 5-metil-1H-indazol-4-ilamina (148 mg, 1,0 mmol) en 15,0 ml de xilol, y se mezcla con etilato de titanio (IV) (0,42 ml, 2,0 mmol). Después de someter a reflujo por 3 horas, se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agregar acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio, se agita 30 minutos a temperatura ambiente con fuerza. Se succiona el precipitado obtenido, se separa la fase acuosa y se seca la fase orgánica con sulfato de sodio. Se purifica empleando una cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (30-40% de acetato de etilo). Se obtienen 345 mg (79% del resultado teórico) de 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[(5-metil-1H-indazol-4-ilimino)metil]-pentan-2-ol. Se mezcla el

1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-[(5-metil-1H-indazol-4-ilimino)-metil]-pentan-2-ol (150 mg, 0,34 mmol) con tribromuro de boro (3,40 ml de una solución 1M en diclorometano, 3,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 horas a temperatura ambiente, se deja reposar la mezcla de reacción durante la noche a -30°C, y se agrega luego una solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente al vacío y efectuar una cromatografía preparativa en capa delgada en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (50% de acetato de etilo), se obtienen 56 mg (39% del resultado teórico) de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,61 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,09-2,14 (m, 4H), 2,24 (d, 1H), 4,24-4,33 (br, 1H), 5,22-5,23 (m, 1H), 6,84-6,91 (m, 3H), 7,14(d, 1H), 8,04(s, 1H).

MS (EI +): m/z(%) = 423 (M^+, 45), 147 (100).

Ejemplo 112

7-bromo-1-[(1H-indazol-4-il)amino]-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (SL 4753-4)

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,52 (3H), 1,66 (3H), 2,00-2,22 (2H), 3,88 (3H), 5,18 (1H), 6,35 (1H), 6,89 (1H), 7,05 (1H), 7,15-7,29 (2H), 8,13 (1H).

Ejemplo 113

5-[(2-hidroxi-4,4-pentametilen-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)amino]-2-quinolona

5-(2-hidroxi-4-fenil-4,4-pentametilen-2-trifluorometilbutil-1-imino]-2-quinolona

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 15, se condensan 150 mg de 2-hidroxi-4-fenil-4,4-pentametilen-2-trifluorometilbutiraldehído con 88 mg de 5-aminoquinolona, en presencia de 0,21 ml de tetraetilato de titanio, para obtener una imina (102 mg).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40-2,05 (m, 10 H), 2,40 (d, 1H), 2,65 (d, 1H), 4,80 (br. s, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 4H), 8,20 (d, 1H), 12,00 (br. s, 1H).

5-[(2-hidroxi-4,4-pentametilen-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)amino]-2-quinolona

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 15, se convierten 100 mg de imina con 4 ml de una solución 1M de tetracloruro de titanio-CH_2Cl_2 en 59 mg de producto.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ = 1,35-1,80 (m, 11 H), 2,15 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,55 (t, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 11,55 (br.s, 1H).

Ejemplo 114

cis-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-diol

A 0,55 g (2,7 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-fenil-butan-2-ona (D. Yang; M-K. Wong; Z. Yan *J.Org.Chem.* (2000); 65; 4179-4184) en 4 ml de THF y 2 ml de agua se agregan 200 mg (3,1 mmol) de cianuro de potasio en 2 ml de agua. Se enfría a 0°C y se agrega 1 ml de ácido sulfúrico al 25%, se deja entibiar a temperatura ambiente y se agita por 16 horas. Se agrega una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Después de lavar con una solución saturada de cloruro de sodio y secar con sulfato de sodio, se obtiene un cianuro en bruto en forma cuantitativa, el cual se disuelve en 15 ml de dietiléter y se enfría a -70°C. Durante 10 minutos se agregan por goteo 4,6 ml (5,5 mmol) de una solución 1,2 M de DIBAL en toulol. Se deja entibiar por 2 horas a temperatura ambiente, se fragua con una solución de ácido tartárico al 10% y luego se agita exhaustivamente. Después de extraer con acetato de etilo, se agregan 5 g de gel de sílice y 10 ml de ácido sulfúrico 1M, se agita por 12 horas con fuerza y se filtra por Celite. Se separan las fases y luego se extrae con acetato de etilo. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 30%), se obtienen 300 mg de 2-hidroxi-4-fenil-2-(trifluorometil)-butanal sin purificar.

Al aldehído obtenido de este modo y 200 mg (1,13 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina en 15 ml de tolueno

se agregan 0,5 ml (2,4 mmol) de tetraetilato de titanio, y se calienta la mezcla durante 2 horas a 100°C. Después de enfriar, se vierte en agua y luego se agita con fuerza. Se filtra la suspensión a través de Celite, luego se lava exhaustivamente con acetato de etilo. Se separan las fases del filtrado y se extrae una vez más con acetato de etilo. Se seca con sulfato de sodio y se elimina el solvente al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 30%), se obtienen 100 mg de 1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-4-fenil-2-(trifluorometil)butan-2-ol. La imina se toma con 5 ml de diclorometano y se enfría a -70°C. Se agrega por goteo durante 10 minutos 1 ml (1 mmol) de una solución 1M de tetracloruro en diclorometano, y se agita por una hora. Se vierte la solución en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita por 15 minutos con fuerza. Se extrae con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de concentrar y efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 50%), se obtienen 44 mg del producto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2,25-2,32 (m, 2H), 2,91 (ddd, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,19 (ddd, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,15-7,29 (m, 4H), 7,49 (dd, 1H), 9,34 (s, 1H).

Ejemplo 115

cis-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,59 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,11 (d, 1H), 2,21 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,28 (br, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 9,37 (s, 1H).

Ejemplo 116

cis-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

5-amino-7,8-difluoro-2-metiquinazolina

A 41,7 g (180 mmol) de 2,2-dimetil-N-(3,4,5-trifluorfenil)-propionamida en 385 ml de THF se agregan por goteo a -70°C 156 ml (391 mmol) de una solución 2,5 M de butil litio en hexano. Se agita por una hora y luego se agregan por goteo 38,6 ml de DMF en 90 ml de THF, para luego entibiar la solución a -60°C. Se agita una hora más a -70°C y se vierte la solución de reacción fría en una mezcla de 2 kg de hielo y 400 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agita con fuerza y se extrae una hora después, varias veces con dietiléter. Las fases orgánicas se lavan con agua neutra y se seca con sulfato de sodio. Después de concentrar, se obtienen 49,3 g (188 mmol) de 4,5,6-trifluoro-2-N-pivaloilaminobenzaldehído en bruto, que se mezcla con 26 g (275

mmol) de clorhidrato de acetamidina, 38,3 g (277 mmol) de carbonato de potasio y 30 g de tamices moleculares (4A) en 206 ml de butironitrilo. Se calienta bajo agitación fuerte durante 18 horas a 145°C y se elimina el solvente al vacío. Después de efectuar una cromatografía del residuo en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0-100%), se obtienen 9,1 g de 7,8-difluoro-5-N-pivaloilamino-2-metilquinazolina.

Se disuelven 2,0 g (7,2 mmol) de 7,8-difluoro-5-N-pivaloilamino-2-metiquinazolina en 140 ml de tolueno y se enfría a -70°C. Se agregan por goteo 24 ml (28,8 mmol) de una solución 1,2 M de hidruro de diisobutilaluminio en toulol durante 30 minutos. Se deja entibiar la mezcla de reacción durante 2 horas a -25°C y se agita por 2 horas a -25°C. Se agrega lentamente isopropanol y luego agua, y se agita por 12 horas a temperatura ambiente hasta formar un precipitado, que se elimina por filtración en Celite. Se lava bien con una mezcla de cloruro de metileno y metanol, y se concentra. El residuo se agita con fuerza en 200 ml de acetato de etilo y 50 ml de metanol, junto con 100 g de gel de sílice y 20 g de dióxido de manganeso. Se filtra a través de Celite, se lava bien con una mezcla de cloruro de metileno y metanol, y se concentra. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-100%), se obtienen 370 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 2,81 (s, 3H), 6,64 (dd,

1H), 9,52 (s, 1H).

cis-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,46 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,20 (d, 1H), 2,24 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 5,00 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,43 (d,1 H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 117

cis-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-6-fluoro-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,59 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,12 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,90 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 9,24 (s, 1H).

Ejemplo 118

5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-2,5-bis(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

La preparación se efectúa al igual que en el ejemplo 15 (13). Se realiza el ciclado de la imina para obtener el producto en ácido trifluoroacético a reflujo, en lugar de $TiCl_4$ en tolueno.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,55 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,30 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,30 (d, 1H),

6,35 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 10,85 (br. s, 1H).

MS (ES): MW: 471.

Ejemplo 119

5-{[6-cloro-2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Se efectúa la síntesis como se describe en el ejemplo 15.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,10 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 5,05 (br., 1H), 5,70 (br., 1H), 6,50 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 10,40 (br., 1H).

MS (ES): MW: 437/ 439 (3:1).

Ejemplo 120

5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-1-metilquinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,10 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 5,15 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 8,00 (d, 1H).

MS (ES): MH^+: 417.

Ejemplo 121

5-{[2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-5,6-trimetilen-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-

2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,95-2,15 (m, 3H), 2,20 (d, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 5,10 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,55 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 10,10 (br., 1H).

MS (ES): MH^+: 443.

Se efectúa la separación de los enantiómeros por HPLC quiral (Chiralpak AD 20, columna μ con hexano-etanol 95:5 como eluyente); el enantiómero (-) eluye a los 11,4 minutos, el enantiómero (+) eluye a los 14,1 minutos.

Ejemplo 122

5-{[6-cloro-2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,55 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,10 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,55 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,95 (br., 1H).

MS (ES): MH^+ : 467/ 469 (3/1).

Ejemplo 123

5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 4,20 (br. 1 H), 5,05 (d,

1H), 5,40 (d, 1H), 5,95 (br.s, 1H), 6,55 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,75 (br., 1H).

MS (ES): MH^+: 453/ 455 (3/1).

Se efectúa la separación de los enantiómeros por HPLC quiral (Chiralpak AD 20, columna μ, con hexano-etanol 85:15 como eluyente); el enantiómero (-) eluye a los 10,4 minutos, el enantiómero (+) eluye a los 14,8 minutos.

Enantiómero (+):

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1,50 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,95 (d, 1H), 2,10 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,55 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 11,55 (s; 1H).

Enantiómero (-):

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1,50 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,95 (d, 1H), 2,10 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,55 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

Ejemplo 124

5-{[5-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Se efectúa el ciclado del precursor de la imina para obtener el producto en ácido trifluoroacético a reflujo, en lugar de $TiCl_4$ en toulol.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,70 (s, 3H), 1,85 (s,

3H), 2,10 (d, 1H), 2,25 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 10,40 (br. s, 1H).

MS (ES): MH^+: 481/ 483 (1/1).

Ejemplo 125

5-{[6-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-4,4-trimetilen-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,05-2,40 (m, 5H), 2,60 (d, 1H), 2,85 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,55 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 10,50 (br., 1H).

MS (ES): MH^+: 478/ 480 (3/1).

Ejemplo 126

5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-4,4-trimetilen-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR ($[D]_6$-DMSO): δ = 1,80 (m, 1H), 2,05 (m 2H), 2,20 (d, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,90 (q, 1H), 3,25 (q, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 11,55 (b r. S, 1H).

MS (ES): MH^+: 465/ 467 (3/1).

La separación de los enantiómeros se efectúa por HPLC

quiral (Chiralpak AD 20, columna μ con hexano-etanol como eluyente); el enantiómero (-) eluye primero.

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1,80 (m, 1H), 2,05 (m 2H), 2,20 (d, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,90 (q, 1H), 3,25 (q, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 11,55 (br. S, 1H).

Enantiómero (+):

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1,80 (m, 1H), 2,05 (m 2H), 2,20 (d, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,90 (q, 1H), 3,25 (q, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 11,55 (br. S, 1H).

Ejemplo 127

5-{[5-difluormetoxi-2-hidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Se efectúa el ciclado de la imina para obtener el producto en ácido trifluoroacético a reflujo, en lugar de $TiCl_4$ en toulol.

^{1}H-NMR ([D]$_6$-DMSO): δ = 1,45 (s, 1H), 1,60 (s, 1H), 2,00 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,55 (d, 1H),6,60 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (t, CHF_2, J_HF = 75 Hz), 8,20 (d, 1H), 11,55 (s, 1H).

MS (ES): MH^+: 469.

Ejemplo 128

4-{[6-cloro-2-hidroxi-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-indazol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 5,15 (br., 2H), 6,40 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,55 (br., 1H).

MS (ES): MH^+ = 410/ 412 (3:1).

Ejemplo 129

5-(6-cloro-2-hidroxi-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal

Se introducen 75 ml de cloruro de metilmagnesio (al 22% en THF) en 200 ml de THF, y se agrega por goteo una solución de 9,17 g (45,7 mmol) de 3-cloro-4-metoxibenzoato de metilo en 200 ml de THF durante 1 hora. Una vez completada la conversión, se termina la reacción agregando 30 ml de cloruro de amonio concentrado y se separa la mezcla entre etil éster de ácido acético y agua. La fase acuosa se extrae con etil éster de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y una solución concentrada de

cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra en un evaporador rotativo.

Se introducen 4,5 g (22,4 mmol) de producto en bruto (con un rendimiento de 98%) en 100 ml de diclorometano, y se agregan por goteo primero 6,0 g (42,7 mmol) de éster de ácido 2-trimetilsilaniloxi-acrílico, luego 1,85 ml de tetracloruro de estaño a -70°C. Después de 10 minutos, se vierte la mezcla de reacción en una solución concentrada de carbonato de potasio. La fase acuosa se extrae con diclorometano, se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución 1M de ácido clorhídrico, agua y solución concentrada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra en un evaporador rotativo. Después de efectuar una cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 9:1), se obtienen 2,0 g (29%) del producto intermedio deseado.

Se mezclan 1,5 g (5,0 mmol) de estos cetoésteres en THF con 2,1 ml de trimetil-trifluorometilsilano y 620 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1M en THF) a -70°C. Se deja entibiar a temperatura ambiente, se agita por 18 horas, luego se combina la mezcla a 0°C con 6 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1M en THF). Después de otros 10 minutos, se separa la mezcla entre acetato de etilo y una solución 1M de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se

lavan con una solución 1M de ácido clorhídrico, agua y solución concentrada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra en un evaporador rotativo. Se obtienen 1,81 g del producto intermedio deseado, que, disuelto en 15 ml de dietiléter, se agrega por goteo a 0°C en una suspensión de 0,40 g de hidruro de aluminio y litio en dietiléter. Después de 1 hora a 0°C y 18 horas a temperatura ambiente, se termina la reacción agregando 25 ml de una solución concentrada de bicarbonato de sodio. Se filtra el precipitado producido, luego se lava el filtrado con acetato de etilo y solución concentrada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio, y se concentra en un evaporador rotativo. Después de efectuar una cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 8:2), se obtienen 1,04 g (65%) del producto intermedio de diol deseado.

Se introducen 109 ml (1,12 mmol) de cloruro de oxalilo en diclorometano y se agregan por goteo primero 190 ml (2,68 mmol) de DMSO y, después de agitar por 15 minutos, una solución de 366 mg (1,12 mmol) del diol del paso intermedio en diclorometano a -75°C. Otros 15 minutos después, se agregan por goteo 830 µl (5,62 mmol) de trietilamina (a -50°). Se deja fundir lentamente y se agita otras 18 horas. Se termina la reacción agregando cloruro de amonio concentrado, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con

una solución 1M de ácido clorhídrico, agua y una solución concentrada de NaCl, y se seca con $NaSO_4$. Se concentra y se efectúa una cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (4:1). Se obtienen 302 mg (84%) del producto deseado, 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,34 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,62 (d, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

5-(6-Cloro-2-hidroxi-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

Se introducen 100 mg (0,31 mmol) de 4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil-pentanal y 50 mg (0,31 mmol) de 5-amino-1H-quinolin-2-ona en 30 ml de tolueno, y se agregan por goteo 0,16 ml de tetraetilato de titanio. La mezcla se agita 1 hora en un baño a una temperatura de 100°C. Después de enfriar, se vierte la solución en hielo, se agregan unos pocos ml de solución concentrada de bicarbonato de sodio, se filtra a través de tierras diatomáceas y luego se lava con acetato de etilo y agua. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se combinan las fases orgánicas con agua y solución concentrada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra en un evaporador rotativo.

Después de purificar por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 25:75), se toma la imina obtenida (30%) nuevamente en diclorometano y se mezcla a -50°C con 3,6 ml de tetracloruro de titanio (1 m en toulol). Se deja fundir y se vierte la mezcla en hielo después de agitar por 18 horas, se separan las fases, se extrae con diclorometano, se lava con solución concentrada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de concentrar en un evaporador rotativo, se somete el producto en bruto a una cromatografía en gel de sílice (elyuente: 2% de metanol en diclorometano). Se cristaliza el producto deseado en hexano/dietiléter (rendimiento: 28%).

Punto de fusión: 182°C;

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,28 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,95 (d, 1H), 2,07 (d, 1H), 3,54 (s, 3H), 4,88 (s, 1H), 6,42-6,48 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,97 (d, 1H).

Ejemplo 130

5-(6-cloro-2-hidroxi-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona

Este compuesto se prepara empleando los aldehído descriptos previamente en el ejemplo 129 y las aminas correspondientes.

Punto de fusión: 85°C, MS (ESI): 467 (M+1).

Ejemplo 131

5-(6-cloro-2-hidroxi-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-ftalazin-1-ona

El ejemplo 131 se prepara igual que el ejemplo 129, empleando los sustratos correspondientes.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,39 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,16 (dd, 2H), 3,12 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo 132

6-cloro-7-metoxi-4,4-dimetil-1-(2-metilquinolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

El ejemplo 132 se prepara igual que el ejemplo 129, empleando los sustratos correspondientes.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,39 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,15 (dd, 2H), 2,73 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,97 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H).

Ejemplo 133

6-cloro-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Este compuesto se prepara empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 129.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,42 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,19

(dd, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,31 (s, br, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 9,39 (s, 1H).

Ejemplo 134

5-(6-cloro-2,7-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

Se introducen 20 mg de 5-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-dihidroxi-4-metilpentilamino]-1H-quinolin-2-ona (43 g mol) en diclorometano, se mezcla con 0,86 mmol de tribromuro de boro (solución 1M en diclorometano) y se agita por 3 horas a temperatura ambiente. Se termina la reacción con solución concentrada de bicarbonato de sodio. Se extrae con diclorometano, se lavan las fases orgánicas con solución concentrada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El producto en bruto se cristaliza a partir de hexano/dietiléter. Se obtienen 9 mg (40%) del producto deseado.

Punto de fusión: 158°C; MS (ESI): 453 (M+1).

Ejemplo 135

1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal

Este aldehído se prepara igual que en el ejemplo 5, a

partir de cianuro de 4-metoxibencilo.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,34 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,85 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 8,76 (s, 1H).

1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Este compuesto se prepara empleando los sustratos correspondientes, de acuerdo con el procedimiento descripto en el ejemplo 129.

Punto de fusión 97°C; MS (ESI): 450 (M+1).

Ejemplo 136

5-(2-hidroxi-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

La preparación se efectúa como se describe en el ejemplo 129, empleando 2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y las aminas correspondientes.

Punto de fusión 128°C; MS (ESI): 433 (M+1).

Ejemplo 137

5-(2-hidroxi-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona

La preparación se efectúa como se describe en el ejemplo 129, empleando 2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y las aminas correspondientes.

Punto de fusión 112°C; MS (ESI): 433 (M+1).

Ejemplo 138

5-(2-hidroxi-7-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-ftalazin-1-ona

La preparación se efectúa como se describe en el ejemplo 129, empleando 2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y las aminas correspondientes.

Punto de fusión 197°C; MS (ESI): 434 (M+1).

Ejemplo 139

7-metoxi-4,4-dimetil-1-(2-metilquinolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol

La preparación se efectúa como se describe en el ejemplo 129, empleando 2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y las aminas correspondientes.

Punto de fusión 84°C; MS (ESI): 431 (M+1).

Se separa el racemato en los enantiómeros empleando HPLC quiral. HPLC analítica: Chiralpak AD 10µ, 250 x 4,6 mm, 1ml/minuto, hexano/etanol 90/10, enantiómero (+): R_t = 7,0 min; punto de fusión: 84°C; MS (ESI): 431 (M+1); enantiómero (-): R_t = 17,8 min; punto de fusión 85°C; MS (ESI): 431 (M+1); rotación óptica específica: -5,9 (c = 0,14, $CHCl_3$).

Ejemplo 140

4,4-dimetil-1-(2-metilquinolin-5-ilamino)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,7-diol

El éter descripto en el ejemplo 139 se procesa de forma análoga al ejemplo 134, efectuando una separación en éter con BBr_3.

Punto de fusión 127°C; MS (ESI): 417 (M+1).

Ejemplo 141

5-(2,7-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-ftalazin-1-ona

El éter descripto en el ejemplo 138 se procesa de forma análoga al ejemplo 134, efectuando una separación en éter con BBr_3.

Punto de fusión 116°C; MS (ESI): 420 (M+1).

Ejemplo 142

1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2,7-diol

El éter descripto en el ejemplo 135 se procesa de forma análoga al ejemplo 134, efectuando una separación en éter con BBr_3.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,41 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,02 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 2,82 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,52-7,66 (m, 3H);

MS (ESI): 436 (M+1).

Ejemplo 143

5-(2,7-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

El éter descripto en el ejemplo 136 se procesa de forma análoga al ejemplo 134, efectuando una separación en éter con BBr_3.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,38 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,13

(dd, 2H), 5,17 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H);

MS (ESI): 419 (M+1).

Ejemplo 144

5-(2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

Empleando 2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y la amina correspondiente, se obtiene el compuesto del título como se describe en el ejemplo 129.

Punto de fusión 228°C; MS (ESI): 405 (M+1).

Ejemplo 145

1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol

Empleando 2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal y la amina correspondiente, se obtiene el compuesto del título como se describe en el ejemplo 129.

Punto de fusión 132°C; MS (ESI): 422 (M+1)

Ejemplo 146

7-cloro-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

2-cloro-5-metilanisol

Se disuelven 50 g (350,65 mmol) de 2-cloro-5-metilfenol en 450 ml de acetona, y se mezcla bajo nitrógeno con 96,5 g (701,3 mmol) de carbonato de potasio. Después de

la adición de 43,6 ml de ioduro de metilo (2 equivalentes), se calienta a reflujo por tres horas. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción, se lava el residuo de filtrado con acetona y se centrifuga el filtrado hasta secarse (temperatura de baño 30°C). Como el residuo aún contiene carbonato de potasio, se lo toma con dietiléter y se filtra una vez más. Después de eliminar el solvente, se obtienen 57 g (103,8%) del compuesto deseado, que se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,35 (3H), 3,90 (3H), 6,68-6,79 (2H), 7,22 (1H).

Bromuro de 4-cloro-3-metoxibencilo

Se disuelven 57 g (363,96 mmol) de 2-cloro-5-metilanisol en 800 ml de tetracloruro de carbono, y se mezcla a temperatura ambiente con 69,9 g (393,08 mmol) de N-bromsuccinimida. Después de la adición de 174,6 mg de peróxido de benzoilo, se calienta a reflujo durante cinco horas (temperatura de baño: 105°C). La mezcla de reacción se tamiza con succión a través de un filtro de fibra de vidrio, luego se lava y se centrifuga en un evaporador rotativo. Se obtienen 83,6 g (97,5%) del producto deseado (que contiene restos de reactivos y dibromuro), que se usa sin purificación en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,91 (3H), 4,48 (2H), 6,90-6,98 (2H), 7,32 (1H).

Cianuro de 4-cloro-3-metoxibencilo

Se mezclan 83,6 g (354,97 mmol) del bromuro en bruto en 255 ml de DMF con 266 ml de agua. Después de la adición de 34,7 g (532,45 mmol) de cianuro de potasio (con calentamiento), se agita la mezcla tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en un litro de agua helada y se extrae tres veces con 500 ml de dietiléter cada una. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar con sulfato de sodio, se filtra y se elimina el solvente. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se obtienen 44,7 g (69,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,75 (2H), 3,94 (3H), 6,80-6,91 (2H), 7,38 (1H).

2-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelven 44,7 g (246,1 mmol) del nitrilo descripto previamente en 380 ml de DMF y se mezcla con 69,8 g (492,2 mmol) de ioduro de metilo. Después de enfriar a 0°C, se agrega la mezcla de reacción durante tres horas en 21,5 g (492,2 mmol) de NaH (suspensión al 55%) por porciones. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se vierte la preparación en 600 ml de agua helada y se extrae tres veces con 500 ml de dietiléter cada una. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y solución salina. Después de

secar con sulfato de sodio, se filtran los medios de secado y se centrifuga el solvente en un evaporador rotativo. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano), se obtienen 42,37 g (81,1%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,75 (6 H), 3,96 (3H), 6,97 (1H), 7,07 (1H), 7,49 (1H).

2-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-metilpropanal

Se disuelven 25 g (119,23 mmol) del nitrilo descripto previamente en 475 ml de tolueno. Se agregan por goteo 149 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en tolueno, entre -65 y -60°C durante 60 minutos. Después de agitar por dos horas a esta temperatura, se comienza a agregar 681 ml de una solución al 20% de ácido L-(+)-tartárico. Después de agregar 200 ml, la temperatura aumenta hasta -10°C. Se agrega rápidamente el resto de la solución de ácido tartárico y se agita la preparación exhaustivamente por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita dos veces con 600 ml de dietiléter cada una. Los extractos orgánicos combinados se agitan con agua y solución salina, se seca y se elimina el solvente. El residuo restante (25 g = 98,8%) se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (6 H), 3,90 (3H), 6,70-6,88 (2H), 7,37 (1H), 9,49 (1H).

E-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoato de

etilo

Se introducen 25,6 g (114,3 mmol) de fosfonoacetato de trietilo en 148 ml de tetrahidrofurano. Se agregan por goteo 60,8 ml de una solución 2M de LDA en THF/heptano/etilbenceno (durante un cuarto de hora) a 0°C. Después de agitar por una hora a 0°C, se agregan por goteo 22,1 g (103,91 mmol) de 2-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-metilpropanal, disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar por cinco días a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en 200 ml de cloruro de amonio diluido y se extrae dos veces con 300 ml de dietiléter cada una. Los extractos orgánicos combinados se procesan empleando medios convencionales, y el residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 24,1 g (82%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,47 (6 H), 3,90 (3H), 4,20 (2H), 5,80 (1H), 6,80-6,88 (2H), 7,09 (1H), 7,29 (1H).

4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpentanoato de etilo

Se introducen 24,1 g (85,23 mmol) de E-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoato de etilo en 228 ml de acetato de etilo, se mezcla con 2,41 g de paladio sobre carbón (al 10%), y se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se elimina por filtración a través de un filtro de fibra de

vidrio, y se usa el residuo concentrado obtenido (24,1 g = 99,1%) en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,21 (3H), 1,34 (6 H), 1,90-2,10 (4 H), 3,92 (3H), 4,10 (2H), 6,82-6,90 (2H), 7,29 (1H).

4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoato de etilo

Se enfrían 24,1 g (84,63 mmol) de 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpentanoato de etilo en 296 ml de tetrahidrofurano, y se enfría la mezcla de reacción entre -70°C y -65°C. En el curso de una hora y tres cuartos. Se agregan por goteo 236,9 ml de una solución 0,5 molar de bis-(trimetilsililamida) de potasio en toulol, y luego se agita la mezcla de reacción por 75 minutos a -70°C. Se agregan por goteo 30,9 g (118,48 mmol) de reactivo de Davis, disuelto en 296 ml de tetrahidrofurano, durante 60 minutos. Después de agitar dos horas a -70°C, se agregan lentamente por goteo 152 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, se retira el baño frío y se agita exhaustivamente por treinta minutos. Después de extraer con dietiléter, se procesan los extractos orgánicos combinados empleando medios convencionales, con agua y solución salina. Después de eliminar el solvente, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) cromatografía. Se aíslan 21,4 g (84,2%) del compuesto deseado

(ligeramente contaminado).

4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato de etilo

Se disuelven 6,15 g (20,45 mmol) de 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-pentanoato de etilo en 213 ml de diclorometano, y se mezcla con 71 ml de dimetilsulfóxido. Después de la adición de 10,3 g (102,23 mmol) de trietilamina, se mezcla la preparación por porciones con 8,1 g (51,12 mmol) de complejo de SO_3/piridina y luego se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con enfriamiento suave con 81 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se agita exhaustivamente. Después de extraer dos veces con dietiléter, se procesan las fases orgánicas combinadas empleando medios convencionales. Después de eliminar el solvente, se obtiene un residuo que se combina con él de los pasos posteriores (15,27 g), y se efectúa una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 15,46 g (72,9%, para ambos pasos) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,25 (3H), 1,48 (6 H), 3,16 (2H), 3,90 (3H), 4,12 (2H), 6,83-6,94 (2H), 7,28 (1H).

(rac.) 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-(trimetilsililoxi)-pentanoato de etilo

Se disuelven 15,46 g (51,75 mmol) de 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato de etilo en 85 ml de

tetrahidrofurano, y se mezcla a 0°C con 8,83 g (62,09 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano. Después de la adición de 126,8 mg de fluoruro de tetrabutilamonio, se agita por dos horas entre 0 y 5°C. La preparación se vierte en 150 ml de agua helada, se extrae dos veces con dietiléter y se procesan los extractos orgánicos combinados empleando medios convencionales. Después de eliminar el solvente, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 14,11 g (61,8%) del producto deseado (contaminado), que se emplea como tal en el siguiente paso.

MS (CI): 458 (100%).

4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-hidroxi-pentanoato de etilo

Se disuelven 8,9 g (20,18 mmol) de 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-(trimetilsililoxi)-pentanoato de etilo en 116 ml de tetrahidrofurano, se mezcla a temperatura ambiente con 6,37 g (20,18 mmol) de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio, se agita una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con agua y se extrae dos veces con 250 ml de dietiléter cada una. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar con sulfato de sodio, se filtra el medio de secado, se elimina el solvente y el residuo se somete a una cromatografía

en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 4,03 g (54,2%) del compuesto deseado. Se efectúan otras preparaciones de forma análoga.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,19 (3H), 1,39 (3H), 1,49 (3H), 2,28 (1H), 2,49 (1H), 3,60-3,71 (2H), 3,93 (3H), 3,98-4,10 (1H), 6,82-6,93 (2H), 7,28 (1H).

4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal

Se disuelven 5,25 g (14,24 mmol) de (rac.) 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-hidroxi-pentanoato de etilo en 53 ml de dietiléter, y se mezcla a 0°C con 405,2 mg (10,68 mmol) de hidruro de aluminio y litio durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita durante una hora y cuarto a 0°C. Para la hidrólisisla se mezcla por gotas en un baño de hielo, con 12,5 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se agita exhaustivamente por 30 minutos en un baño de hielo y 60 minutos a temperatura ambiente. Se extrae el precipitado y se lava con dietiléter. Se concentra el filtrado en un evaporador rotativo y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 3,29 g (71,2%) del aldehído deseado, que contienen algo del éster inicial y 54,7 mg del diol correspondiente.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,48 (3H), 2,34 (1H), 2,69 (1H), 3,69 (1H), 3,92 (3H), 6,80-6,93 (2H), 7,30

(1H), 8,90 (1H).

4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluoro-2-{[(E)-8-fluoro-2-metil-quinazolin-5-ilimino]-metil}-4-metil-pentan-2-ol

Se mezclan 350 mg (1,08 mmol) de (rac.)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal en 5,8 ml de O-xilol con 190,9 mg (1,08 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina. Después de la adición de 0,64 ml (2,16) de isopropilato de titanio-IV, se calienta a reflujo por tres horas (temperatura de baño: 120°C). Después de enfriar, se vierte la preparación en solución saturada de cloruro de sodio y se agita exhaustivamente por 20 minutos. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución salina. Después de secar con sulfato de sodio, succionar los medios de secado y eliminar el solvente, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 327,5 mg (62,8%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,58 (3H), 2,45 (1H), 2,71 (1H), 2,99 (3H), 3,69 (3H), 4,75 (1H), 6,28 (1H), 6,79-6,90 (2H), 7,08 (1H), 7,37-7,49 (2H), 9,63 (1H).

7-cloro-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se disuelven 80 mg (0,165 mmol) de imina en 1,2 ml de

diclorometano, se mezcla a 0°C por goteo con 0,5 ml de tetracloruro de titanio, y se agita por una hora y tres cuarto a esta temperatura. La mezcla de reacción se combina a 0°C por goteo con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con acetato de etilo. Se retira el baño frío y se agita la preparación exhaustivamente por 20 minutos. Después de extraer con acetato de etilo, se procesan los extractos orgánicos combinados empleando medios convencionales. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano), se obtienen 60,7 mg (75,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,40 (3H), 1,56 (3H), 1,99-2,15 (2H), 2,78 (3H), 3,90 (3H), 5,40 (1H), 6,18 (1H), 6,72-6,90 (2H), 7,10-7,20 (2H), 7,60 (1H), 9,79 (1H).

7-cloro-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

Se mezclan 35 mg (0,072 mmol) del compuesto descripto previamente con 0,7 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano en un baño de hielo, y se agita por dos horas en un baño de hielo. La mezcla de reacción se combina por goteo a -30°C con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se lleva hasta pH 8. Se retira el baño frío y se agita la preparación exhaustivamente durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de extraer dos

veces con acetato de etilo, se procesan los extractos orgánicos empleando medios convencionales. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano), se obtienen finalmente 17,7 mg (52,2 mg) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,40 (3H), 1,56 (3H), 2,07-2,20 (2H), 2,89 (3H), 5,23 (1H), 6,83 (1H), 6,99 (1H), 7,20 (1H), 7,59 (1H), 9,69 (1H).

Ejemplo 147

5-(7-cloro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino-2H-isoquinolin-1-ona

5-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pent-ilidenamino)-2H-isoquinolin-1-ona

Se convierten en imina 400 mg (1,232 mmol) del 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal descripto en el ejemplo previo con 197,3 mg (1,232 mmol) de 5-amino-2H-isoquinolin-1-ona. Después de la reacción, se procesa empleando medios convencionales y se efectúa una cromatografía para obtener 332,9 mg (57,9%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,56 (3H), 2,43 (1H), 2,72 (1H), 3,70 (3H), 4,95 (1H), 6,41 (1H), 6,75-6,98 (3H), 7,08-7,31 (2H), 7,31-7,48 (2H), 11,2 (1H).

5-(7-cloro-2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino-2H-isoquinolin-1-ona

Se procesan 100 mg (0,214 mmol) de imina con tetracloruro de titanio como se describió en el ejemplo 146. Se aíslan 36,9 mg (36,9%) del compuesto cíclico deseado, bajo la forma de una mezcla de diastereómeros con una relación de 65:35.

MS (ES+): 467 (100%)

5-(7-cloro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino-2H-isoquinolin-1-ona

Se procesan 27 mg (0,058 mmol) del éter descripto previamente con tribromuro de boro, como se describió en el ejemplo 146. Después de continuar la reacción y procesar el producto empleando medios convencionales, se obtienen 19,9 mg (75,9%) del compuesto deseado bajo la forma de un diastereómero uniforme.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,29 (3H), 1,43 (3H), 1,98-2,09 (2H), 5,00 (1H), 6,75 (1H), 6,86 (1H), 6,93 (1H), 7,00-7,10 (2H), 7,29 (1H), 7,59 (1H).

Ejemplo 148

5-(7-cloro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

5-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

(trifluorometil) pentilidenamino]-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

Se convierten en imina 350 mg (1,078 mmol) del 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal descripto previamente con 251,8 mg (1,078 mmol) de 5-amino-2-metil-2H-ftalazin-1-ona. Después de la reacción, se procesa empleando medios convencionales y se efectúa una cromatografía para obtener 328,4 mg (63,2%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,58 (3H), 2,43 (1H), 2,72 (1H), 3,70 (3H), 3,89 (3H), 4,70 (1H), 6,51 (1H), 6,80-6,89 (2H), 7,10 (1H), 7,40 (1H), 7,63 (1H), 8,33 (1H), 8,42 (1H).

5-(7-cloro-2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino-1,2-metil2Hftalazin-1-ona

Se ciclan 100 mg (0,207 mmol) de imina con tetracloruro de titanio en diclorometano como se describió en el ejemplo 146. Se aíslan 30,5 mg (30,5%) del compuesto deseado, bajo la forma de una mezcla de diastereómeros.

MS (ES+): 482 (100%)

5-(7-cloro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino-2-metil-2H ftalazin-1-ona

Se procesan 24 mg (0,049 mmol) del éter descripto previamente con tribromuro de boro, como se describió en el ejemplo 146. Después de continuar la reacción y procesar el

producto empleando medios convencionales, se obtienen 18,7 mg (75,9%) del compuesto deseado, bajo la forma de una mezcla de diastereómeros.

MS (ES+): 468 (100%)

Ejemplo 149

5-(7-cloro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino-1H-quinolin-2-ona

5-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentilidenamino)-1H-quinolin-2-ona

Se convierten en imina 350 mg (1,078 mmol) del 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal descripto previamente con 172,6 mg (1,078 mmol) de 5-amino-1H-quinolin-2-ona. Después de la reacción, se procesa empleando medios convencionales y se efectúa una cromatografía para obtener 319,4 mg (6349%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,34 (3H), 1,55 (3H), 2,43 (1H), 2,70 (1H), 3,70 (3H), 4,85 (1H), 6,00 (1H), 6,70-6,90 (3H), 7,13 (1H), 7,29-7,45 (3H), 8,17 (1H), 12,30 (1H).

5-(7-cloro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino-1H-quinolin-2-ona

Se mezclan 106 mg (0,227 mmol) de imina a -20°C con 2,3 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita entre -20 y 0°C. La mezcla de

reacción se lleva hasta pH 8 con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se procesa empleando medios convencionales. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano), se obtienen 55,1 mg (53,5%) del compuesto cíclico deseado como fenol libre.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,41 (3H), 1,55 (3H), 2,05-2,20 (2H), 5,12 (1H), 6,49-6,64 (2H), 6,73 (1H), 6,98 (1H), 7,16 (1H), 7,40 (1H), 8,25 (1H).

Ejemplo 150

7-cloro-1-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

4-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-metil-pentan-2-ol

Se convierten en imina 200 mg (0,616 mmol) de (rac.)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal con 98,1 mg (0,616 mmol) de 5-amino-2-metilquinazolina como se describió en el ejemplo 146. Después efectuar un procesamiento y una purificación empleando medios convencionales, se aíslan 184,3 mg (64,2%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,36 (3H), 1,59 (3H), 2,45 (1H), 2,73 (1H), 2,93 (3H), 3,68 (3H), 4,82 (1H), 6,30 (1H), 6,78-6,90 (2H), 7,08 (1H), 7,48 (1H), 7,71 (1H), 7,84 (1H), 9,60 (1H).

7-cloro-1-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-metoxi-4,4-

dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se ciclan 180 mg (0,386 mmol) de imina con la ayuda de tetracloruro de titanio, como se describió previamente. Se aislan 165,6 mg (92%) del compuesto cíclico deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ =1,49 (3H), 1,61 (3H), 2,10-2,25 (2H), 2,84 (3H), 3,93 (3H), 5,31 (1H), 6,95 (1H), 7,10 (1H), 7,19-7,27 (2H), 7,81 (1H), 9,65 (1H).

7-cloro-1-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

Se convierten 50 mg (0,107 mmol) del derivado descripto previamente, con la ayuda de tribromuro de boro, en el fenol correspondiente. Se aislan 30,2 mg (66,1%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,33 (3H), 1,48 (3H), 1,95-2,13 (2H), 2,72 (3H), 5,39 (1H), 6,15 (1H), 6,80-6,95 (2H), 6,95-7,13 (3H), 7,69 (1H), 9,72 (1H), 10,03 (1H).

Ejemplo 151

7-cloro-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

4-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-metil-pentan-2-ol

Se procesan 200 mg (0,616 mmol) de aldehído con 109,1 mg (0,616) de 5-amino-7-fluor-2-metilquinazolina, como ya se ha descripto en diversas ocasiones. Se aislan 173 mg (58,1%)

de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H), 1,58 (3H), 2,47 (1H), 2,73 (1H), 2,90 (3H), 3,72 (3H), 4,64 (1H), 6,17 (1H), 6,80-6,90 (2H), 7,09 (1H), 7,40-7,50 (2H), 9,49 (1H).

7-cloro-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se ciclan 170 mg (0,351 mmol) de la imina descripta previamente con 1,05 ml (1,053 mmol) de tetracloruro de titanio en diclorometano. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales y luego realizar una cromatografía, se aíslan 168,4 mg (99%) del compuesto cíclico deseado como un éter.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,49 (3H), 1,61 (3H), 2,20 (2H), 2,80 (3H), 3,93 (3H), 5,33 (1H), 6,70-6,85 (2H), 7,10 (1H), 7,20 (1H), 9,57 (1H).

7-cloro-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

Se someten 50 mg (0,103 mmol) del éter descripto previamente a una separación en éter con tribromuro de boro empleando medios convencionales. Después de procesar y efectúa una cromatografía en gel de sílice empleando medios convencionales (medio de elución: metanol/diclorometano), se aíslan 32,2 mg (66,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,32 (3H), 1,49 (3H), 1,95-2,13 (2H), 2,70 (3H), 5,48 (1H), 6,15 (1H), 6,79 (1H), 6,88 (1H), 6,95-7,16 (2H), 9,68 (1H), 10,03 (1H).

Ejemplo 152

7-cloro-1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

4-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,1,1-trifluoro-2-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-metil-pentan-2-ol

Se procesan 200 mg (0,616 mmol) de aldehído con 120 mg (0,616) de 5-amino-7,8-difluoro-2-metilquinazolina, como ya se ha descripto en diversas ocasiones. Se aíslan 201,3 mg (65,1%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,58 (3H), 2,46 (1H), 2,72 (1H), 2,96 (3H), 3,72 (3H), 4,59 (1H), 6,28 (1H), 6,80-6,90 (2H), 7,10 (1H), 7,46 (1H), 9,53 (1H).

7-cloro-1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se ciclan 200 mg (0,398 mmol) de la imina descripta previamente con 1,19 ml (1,194 mmol) de tetracloruro de titanio en diclorometano. Después de efectuar el procesamiento habitual y una cromatografía empleando medios convencionales,se aíslan 163,6 mg (81,8%) del compuesto cíclico

deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ =1,48 (3H), 1,61 (3H), 2,19 (2H), 2,86 (3H), 3,93 (3H), 5,30 (1H), 6,88 (1H), 7,09 (1H), 7,21 (1H), 9,62 (1H).

7-cloro-1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil 2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

Se someten 50 mg (0,099 mmol) del éter descripto previamente a una separación en éter con tribromuro de boro empleando medios convencionales. Después de procesar y purificar por cromatografía instantánea (medio de elución: metanol/diclorometano), se aíslan 29,5 mg (60,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,32 (3H), 1,47 (3H), 1,95-2,12 (2H), 2,78 (3H), 5,45 (1H), 6,13 (1H), 6,92-7,18 (4 H), 9,73 (1H), 10,02 (1H).

Ejemplo 153

4-(7-cloro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1,3-dihidroindol-2-ona

4-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentilidenamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

Se calientan 150 mg (0,462 mmol) de aldehído con 102,7 mg (0,693 mmol) de 4-amino-1,3-dihidroindol-2-ona en xilol, como ya se ha descripto en los ejemplos anteriores, después

563

de agregar tetraisopropilato de titanio en un separador de agua. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografía, se aislan 119,3 mg (56,7%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,35 (3H), 1,50 (3H), 2,49 (1H), 2,66 (1H), 3,35-3,59 (2H), 3,75 (3H), 4,89 (1H), 5,98 (1H), 6,70-6,90 (3H), 7,09-7,22 (2H), 7,33 (1H), 8,22 (1H).

4-(7-cloro-2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorrnetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1,3-dihidroindol-2-ona

Se ciclan 119 mg (0,261 mmol) de la imina descripta previamente en diclorometano, con 0,78 ml de tetracloruro de titanio, empleando medios convencionales. Después de procesar y efectuar una cromatografía, se obtienen 78,1 mg (65,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,42 (3H), 1,59 (3H), 2,00-2,20 (2H), 3,23-3,49 (2H), 3,91 (3H), 5,03 (1H), 6,37 (1H), 6,48 (1H), 7,03 (1H), 7,10 (1H), 7,29 (1H).

4-(7-cloro-2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluoro-metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1,3-dihidroindol-2-ona

Se mezclan 65 mg (0,143 mmol) del éter descripto previamente con 1,4 de tribromuro de boro en diclorometano. Después de procesar y efectuar una cromatografía, se obtienen 45,4 mg (72,1%) del fenol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,39 (3H), 1,51 (3H), 1,98-2,20 (2H), 3,25-3,50 (2H), 5,00 (1H), 6,37 (1H), 6,46 (1H), 6,93 (1H), 7,10 (1H), 7,21 (1H).

Ejemplo 154

8,8-dimetil-5-(naftalen-1-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

1,1,1-trifluoro-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-(naftalen-1-iliminometil)-pentan-2-ol

Se convierten en imina 150 mg (0,517 mmol) de 2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 74 mg (0,517 mmol) de 1-naftilamina en toulol, con la ayuda de tetraisopropilato de titanio. Después de procesar en forma habitual y efectuar una cromatografía, se aíslan 166,7 mg (77,7%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,42 (3H), 1,59 (3H), 2,29 (1H), 3,57 (1H), 3,88 (3H), 5,09 (1H), 6,10 (1H), 6,48 (1H), 6,79 (1H), 7,00 (1H), 7,10 (1H), 7,22 (1H), 7,40 (1H), 7,47-7,58 (2H), 7,69 (1H), 7,80 (1H), 8,05 (1H).

8,8-dimetil-5-(naftalen-1-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 160,9 mg (0,387 mmol) de la imina descripta previamente con tribromuro de boro a 0°C empleando medios convencionales, y, después de efectuar el procesamiento habitual y una cromatografía instantánea de acuerdo con procedimientos convencionales, se obtienen 100,9

mg (62,7%) del fenol cíclico deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (3H), 1,73 (3H), 2,00-2,28 (2H), 3,09 (1H), 4,79 (1H), 5,02 (1H), 5,20 (1H), 6,62 (1H), 6,85-7,02 (3H), 7,30-7,58 (4 H), 7,73-7,90 (3H).

Ejemplo 155

8,8-dimetil-5-(naftalen-2-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

1,1,1-trifluoro-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-(naftalen-2-iliminometil)-pentan-2-ol

Se convierten en imina 150 mg (0,517 mmol) de 2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 74 mg (0,517 mmol) de 2-naftilamina en toulol, con la ayuda de tetraisopropilato de titanio. Después de procesar en forma habitual y efectuar una cromatografía, se aíslan 192,8 mg (89,8%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,58 (3H), 2,20 (1H), 3,58 (1H), 3,89 (3H), 5,09 (1H), 6,69 (1H), 6,80-6,90 (2H), 6,95 (1H), 7,05-7,18 (2H), 7,38-7,53 (3H), 7,63-7,85 (3H).

8,8-dimetil-5-(naftalen-2-ilamino)-6-(trifluorometil)-5, 6, 7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 173,0 mg (0,416 mmol) de la imina descripta previamente con tribromuro de boro a 0°C, empleando medios convencionales, y, después de procesar en forma habitual y efectuar una cromatografía instantánea, se

obtienen 132,6 mg (76,6%) del fenol cíclico deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (3H), 1,66 (3H), 2,00-2,24 (2H), 3,04 (1H), 5,00 (1H), 5,09 (1H), 6,62 (1H), 6,92-7,10 (4 H), 7,28 (1H), 7,40 (1H), 7,60-7,78 (3H).

Ejemplo 156

2-cloro-5-(6-hidroxinaftalen-1-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,6-diol

5-(4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentilideneamino]-naftalen-2-ol

Se convierten en imina 200 mg (0,616 mmol) de 2-hidroxi-4-(3-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 98,1 mg (0,616 mmol) de 5-amino-2-naftol empleando medios convencionales. Se aíslan 185,1 mg (64,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,47 (3H), 1,62 (3H), 2,40 (1H), 3,23 (1H), 4,00 (3H), 4,99 (1H), 5,15 (1H), 6,39 (1H), 6,49 (1H), 6,83 (1H), 7,00 (1H), 7,05-7,20 (2H), 7,23-7,32 (2H), 7,52-7,63 (2H), 7,95 (1H).

2-cloro-5-(6-hidroxinaftalen-1-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,6-diol

Se ciclan 185,1 mg (0,397 mmol) de imina con tribromuro de boro, como ya se ha descripto en diversas ocasiones. Se aíslan 146,9 mg (81,8%) del fenol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,59 (3H), 1,70 (3H), 2,02-2,28 (2H), 3,00 (1H), 4,75 (1H), 5,10-5,19 (2H), 5,95

(1H), 6,73 (1H), 6,88 (1H), 7,00-7,12 (2H), 7,12-7,22 (2H), 7,34 (1H), 7,70 (1H).

Ejemplo 157

2-cloro-5-(5-hidroxinaftalen-1-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,6-diol

5-(4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentilideneamino]-naftalen-1-ol

Se convierten en imina 200 mg (0,616 mmol) de 2-hidroxi-4-(3-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 98,1 mg (0,616 mmol) de 5-amino-1-naftol empleando medios convencionales. Se aislan 145,0 mg (50,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,62 (3H), 2,40 (1H), 3,25 (1H), 4,01 (3H), 5,01 (1H), 5,39 (1H), 6,46 (1H), 6,53 (1H), 6,80-6,91 (2H), 7,02 (1H), 7,30-7,40 (2H), 7,59 (1H),7,64 (1H), 8,10 (1H).

2-cloro-5-(5-hidroxinaftalen-1-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1, 6-diol

Se ciclan 145,0 mg (0,311 mmol) de imina con tribromuro de boro, como ya se ha descripto en diversas ocasiones. Se aislan 87,6 mg (62,3%) del fenol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,58 (3H), 1,70 (3H), 2,05-2,28 (2H), 3,00 (1H), 4,78 (1H), 5,15 (1H), 5,49 (1H), 5,95 (1H), 6,80-6,93 (3H), 7,10 (1H), 7,29 (1H), 7,32-7,45 (2H), 7,68 (1H).

Ejemplo 158

3-cloro-5-(6-hidroxinaftalen-1-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,6-diol

5-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentilideneamino]-naftalen-2-ol

Se convierten en imina 200 mg (0,616 mmol) de 2-hidroxi-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 98,1 mg (0,616 mmol) de 5-amino-2-naftol empleando medios convencionales. Se aíslan 113,0 mg (39,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,58 (3H), 2,30 (1H), 3,40 (1H), 3,85 (3H), 5,00 (1H), 5,15 (1H), 6,06 (1H), 6,50 (1H), 6,75 (1H), 6,99 (1H), 7,05-7,20 (2H), 7,28 (1H), 7,45 (1H), 7,58 (1H), 7,93 (1H).

3-cloro-5-(6-hidroxinaftalen-1-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1, 6-diol

Se ciclan 113,0 mg (0,243 mmol) de imina con tribromuro de boro, como ya se ha descripto en diversas ocasiones. Se aíslan 85,7 mg (78,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,55 (3H), 1,65 (3H), 2,01-2,23 (2H), 2,95 (1H), 4,80 (1H), 5,10 (1H), 5,20 (1H), 5,48 (1H), 6,60-6,75 (2H), 6,93 (1H), 7,09 (1H), 7,10-7,23 (2H), 7,35 (1H), 7,74 (1H).

Ejemplo 159

2-cloro-8,8-dimetil-5-(piridin-3-ilamino)-6-

(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,1,1-(trifluorometil)-4-metil-(piridin-3-iliminometil)-pentan-2-ol

Se convierten en imina 200 mg (0,616 mmol) de 2-hidroxi-4-(3-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 57,9 mg (0,616 mmol) de 3-aminopiridina empleando medios convencionales. Se aíslan 197,2 mg (79,9%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,43 (3H), 1,60 (3H), 2,28 (1H), 3,25 (1H), 3,98 (3H), 4,70 (1H), 6,75 (1H), 6,95 (1H), 7,00-7,15 (2H), 7,23 (1H), 7,58 (1H), 8,12 (1H), 8,49 (1H).

6-cloro-5-metoxi-4,4-dimetil-1-(piridin-3-ilamino)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol

Se ciclan 190,0 mg (0,474 mmol) de imina, con tetracloruro de titanio, como ya se ha descripto en diversas ocasiones. Se aíslan 184,0 mg (96,8%) del compuesto cíclico deseado deseado como un éter.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,54 (3H), 1,62 (3H), 2,11 (2H), 3,95 (3H), 5,05 (1H), 7,11 (1H), 7,15-7,28 (3H), 7,83 (1H), 8,09 (1H).

2-cloro-8,8-dimetil-5-(piridin-3-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 100 mg (0,249 mmol) del éter descripto previamente con tribromuro de boro, empleando medios convencionales. Después de efectuar el procesamiento habitual

empleando medios convencionales y una cromatografía, se aíslan 85,8 mg (88,9%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,58 (3H), 1,69 (3H), 2,00-2,20 (2H), 5,00 (1H), 6,89 (1H), 7,10-7,30 (3H), 7,81 (1H), 8,06 (1H).

Ejemplo 160

1,6-dihidroxi-8,8-dimetil-5-(piridin-3-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-carbonitrilo

Se disuelven 50 mg del 2-cloro-8,8-dimetil-5-(piridin-3-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol descripto en el ejemplo 159 en 0,12 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, y se mezcla con 12,6 mg (0,258 mmol) de cianuro de sodio y 28,2 mg (0,129 mmol) de bromuro de níquel-II. La mezcla de reacción se hace reaccionar en un horno a microondas como se describe en la literatura (J. Org.Chem.68, 9122 (2003) (200°C, 20 bar). Después de enfriar, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y luego se agrega una pequeña cantidad de agua. La mezcla se filtra por Extrelute (medio de elución: acetato de etilo). Se centrifuga el solvente y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano). Se aíslan 9,4 mg (19,2%) del nitrilo deseado.

MS (CI): 378 (100%); IR (KBr): 2228.

Ejemplo 161

2-cloro-8,8-dimetil-5-(piridin-4-ilamino)-6-

(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,1,1-(trifluorometil)-4-metil-(piridin-4-iliminometil)-pentan-2-ol

Se convierten en imina 200 mg (0,616 mmol) de 2-hidroxi-4-(3-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal con 57,9 mg (0,616 mmol) de 4-aminopiridina empleando medios convencionales. Se aíslan 167,9 mg (68,0%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,43 (3H), 1,60 (3H), 2,29 (1H), 3,26 (1H), 4,00 (3H), 4,55 (1H), 6,59-6,65 (2H), 6,80 (1H), 7,01 (1H), 7,11 (1H), 7,55 (1H), 8,46-8,55 (2H).

6-cloro-5-metoxi-4,4-dimetil-1-(piridin-4-ilamino)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ol

Se ciclan 160,0 mg (0,399 mmol) de imina con tetracloruro de titanio, como ya se ha descripto en diversas ocasiones. Se aíslan 45,2 mg (28,2%) del compuesto cíclico deseado como un éter.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,55 (3H), 1,69 (3H), 2,12 (2H), 3,98 (3H), 5,28 (1H), 6,80-6,93 (2H), 6,99 (1H), 7,28 (1H), 7,98-8,20 (2H).

2-cloro-8,8-dimetil-5-(piridin-4-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 37 mg (0,092 mmol) del éster descripto previamente con tribromuro de boro, empleando medios convencionales. Después de efectuar el procesamiento habitual y

una cromatografía empleando medios convencionales, se aíslan 13,8 mg (38,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,58 (3H), 1,70 (3H), 2,00-2,20 (2H), 5,19 (1H), 6,70-6,89 (3H), 7,19 (1H), 7,90-8,20 (2H).

Ejemplo 162

5-(2,5-dihidroxi-6-isopropil-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona

3-isopropil-2-metoxibenzoato de metilo

Se disuelven 28 g (156,25 mmol) de ácido 2-hidroxi-3-isopropilbenzoico en 280 ml de DMF y se los agrega por goteo a una mezcla de 47,5 g de carbonato de potasio en 274 ml de DMF. Después de agitar por una hora a temperatura ambiente, se agregan por goteo 21,4 ml (343,76 mmol) de iodmetano y se agita la mezcla durante un día a temperatura ambiente. Después de acidificar con ácido sulfúrico al 10% hasta pH 3-4 (con enfriamiento en un baño de hielo), se extrae la mezcla de reacción cuatro veces con 500 ml de metil-ter-cada una. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina, y se seca con sulfato de sodio. Después de filtrar los medios de secado, se elimina el solvente y el el residuo se somete varias veces a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metil-ter-butiléter/hexano). Se aíslan 25,59 g (79,02%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,26 (6 H), 3,42 (1H), 3,85 (3H), 3,96 (3H), 7,15 (1H), 7,43 (1H), 7,65 (1H).

2-(3-Isopropil-2-metoxifenil)-propan-2-ol

Se disuelven 25,59 g (142,81 mmol) de 3-isopropil-2-metoxibenzoato de metilo en 250 ml de tetrahidrofurano y se los agrega por goteo a 114,25 ml (342,74 mmol) de bromuro de metilmagnesio (3M en dietiléter). Luego se incrementa la temperatura hasta 46°C. Después de agitar por tres horas a temperatura ambiente, se agregan por goteo 625 ml de una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción. Después de extraer dos veces con metil-ter-butiléter, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y solución salina, y se seca (sulfato de sodio). Se filtran los medios de secado, se elimina el solvente y se usa el residuo (28,16 g = 95,15%) en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,25 (6 H), 1,63 (6 H), 3,31 (1H), 3,90 (3H), 4,78 (1H), 7,00-7,23 (3H).

4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoato de etilo

Se agregan por goteo 15,3 ml (129,71 mmol) de tetetracloruro de estaño a una mezcla enfriada a -72°C de 28,16 g (135,19 mmol) de 2-(3-isopropil-2-metoxifenil)-propan-2-ol y 50,9 g (270,38 mmol) de etil éster de ácido 2-trimetilsilaniloxi-acrílico en 420 ml de diclorometano. Luego aumenta la temperatura hasta -65°C. Después de agitar

por 30 minutos en este rango de temperatura, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de una solución saturada de carbonato de sodio y diclorometano (250 ml de cada uno). Después de agitar por 30 minutos a temperatura ambiente, se traslada la preparación a un embudo de separación y se agrega una mezcla 1:1 de agua y dclorometano, con el fin de separar las fases. Después de agitar la fase orgánica con carbonato de sodio, HCl 1N y agua, se seca con sulfato de sodio. Empleando procedimientos convencionales, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se obtienen 20,44 g (48,35%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,15-1,34 (9 H), 3,28 (1H), 3,38 (2H), 3,78 (3H), 4,09-4,21 (2H), 7,05 (1H), 7,10-7,19 (2H).

2-hidroxi-4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil) pentanoato de etilo

Se disuelven 11,82 g (38,58 mmol) de 4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato de etilo y 6,58 g (46,29 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano en 70 ml de tetrahidrofurano, y se mezcla con 50 mg de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (con un ligero incremento de la temperatura). Como al cabo de tres horas aún no está completa la transformación, se combina con una cantidad similar de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio.

Después de agitar durante la noche, se agregan 12,17 g de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio, se elimina el sililéter remanente y se obtiene directamente el compuesto de hidroxilo libre. Se diluye la mezcla de reacción con metil-ter-butiléter y se lava el extracto orgánico con agua y solución salina. Después de secar (sulfato de sodio), filtrar los medios de secado y eliminar el solvente por filtración, el residuo se somete varias veces a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 11,04 g (76%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,13-1,32 (9 H), 1,40-1,48 (6 H), 2,48 (1H), 2,72 (1H), 3,32 (1H), 3,57 (1H), 3,65-3,78 (1H), 3,85 (3H), 4,08-4,20 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,18 (1H).

4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil) pentan-1,2-diol

Se disuelven 11,04 g (29,33 mmol) del éter descripto previamente en 90 ml de dietiléter, y se mezcla a 2°C por porciones con 2,23 g (58,66 mmol) de hidruro de aluminio y litio. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se agregan cuidadosamente por goteo 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio en un baño de hielo. Después de agitar exhaustivamente por una hora a temperatura ambiente, se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se procesan empleando medios convencionales, y, después de eliminar el

solvente, el residuo se somete restante a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 7,15 g (72,9%) del diol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,25 (3H), 1,29 (3H), 1,50 (3H), 1,58 (3H), 1,80 (1H), 2,23 (1H), 2,61 (1H), 2,83 (1H), 3,23-3,49 (3H), 3,89 (3H), 7,09 (1H), 7,17-7,26 (2H).

2-hidroxi-4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal

Se introducen 3,17 g (25,04 mmol) cloruro de oxalilo en 83 ml de diclorometano y se enfría a -78°C. A esta temperatura se agregan por goteo 3,9 g (50,08 mmol) de dimetilsulfóxido, disueltos en 10 ml de diclorometano. Después de agitar por cinco minutos, se agregan 7,15 g (21,38 mmol) de 4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentan-1,2-diol, disueltos en 21,4 ml de diclorometano. Luego se agita la mezcla de reacción durante dos horas a esta temperatura. Se agregan cuidadosamente por goteo 10,8 g (106,9 mmol) de trietilamina, y luego se agita la preparación exhaustivamente por una hora a temperatura ambiente. Después de agregar agua y agitar otros diez minutos, se extrae dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido sulfúrico al 1%, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución salina. Después de secar y eliminar el solvente, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de

elución: acetato de etilo/hexano). Finalmente se obtienen 5,93 g (83,44%) del aldehído deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,20 (3H), 1,32 (3H), 1,40-1,54 (6 H), 2,22 (1H), 3,30 (1H), 3,40 (1H), 3,59 (1H), 3,83 (3H), 6,95-7,07 (2H), 7,20 (1H), 8,91 (1H).

5-[2-hidroxi-4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentilidenamino]-2H-isoquinolin-1-ona

Se agitan durante la noche 147,3 mg (0,443 mmol) del aldehído descripto previamente con 71 mg (0,443 mmol) de 5-amino-2H-isoquinolin-1-ona en 1,3 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina tres veces con tolueno y el residuo se somete a una cromatografía instantánea. Se aíslan 157 mg (75%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ =0,93 (3H), 1,19 (3H), 1,43 (3H), 1,55 (3H), 2,18 (1H), 3,18 (1H), 3,29 (1 H, la mitad bajo el agua del DMSO), 3,75 (3H), 6,19 (1H), 6,33 (1H), 6,63 (1H), 6,77 (1H), 6,89-6,99 (2H), 7,16-7,32 (3H), 8,03 (1H), 11,33 (1H).

5-(2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelven 157 mg de imina (0,331 mmol) en 2,5 ml de diclorometano y se mezcla a 0°C por goteo con 0,95 ml (0,993 mmol) de cloruro de titanio-IV. Después de agitar por una hora a 0°C, se combina la mezcla de reacción por goteo con

una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se diluye con acetato de etilo. Se retira el baño frío y se agita exhaustivamente la preparación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se procesa el extracto orgánico empleando medios convencionales. Después de efectuar una cromatografía instantánea del residuo, se obtienen 108 mg (68,98%) del compuesto cíclico deseado como racemato.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,10-1,30 (6 H), 1,55 (3H), 1,70 (3H), 2,13 (2H), 3,39 (1 H, bajo la señal del CH_3OH), 3,80 (3H), 5,19 (1H), 6,86 (1H), 6,99-7,20 (4 H), 7,39 (1H), 7,70 (1H).

5-(2,5-dihidroxi-6-isopropil-4,4-dimetil 2-(trifluoro-metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelven 70 mg (0,147 mmol) del éter cíclico descripto previamente a temperatura ambiente con 1,5 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita cinco horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con trozos de hierro. Se agrega cuidadosamente por goteo una solución saturada de bicarbonato de sodio y se lleva a pH 8. Después de diluir la mezcla con acetato de etilo, se agita exhaustivamente. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y solución salina, y

se seca (sulfato de sodio). Después de filtrar y eliminar el solvente, el residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano). Se aíslan 43,2 mg (63,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,96-1,20 (6 H), 1,52 (3H), 1,68 (3H), 1,90-2,11 (2H), 3,30 (1 H, la mitad bajo la señal del agua), 5,29 (1H), 5,91 (1H), 6,00 (1H), 6,70 (1H), 6,81 (1H), 6,97 (1H), 7,05 (1H), 7,17 (1H), 7,25 (1H), 7,49 (1H), 8,09 (1H), 11,20 (1H).

Ejemplo 163

5-(2,5-dihidroxi-6-isopropil-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

5-[2-hidroxi-4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-(trifluorometil)-pentilidenamino]-1H-quinolin-2-ona

Se convierten y procesan 300 mg (0,903 mmol) del 2-hidroxi-4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal descripto en el ejemplo 102 con 5-amino-1H-quinolin-2-ona, como se describió en el ejemplo anterior. Después de efectuar una cromatografía instantánea, se aíslan 372 mg (86,91%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,90 (3H), 1,18 (3H), 1,40 (3H), 1,54 (3H), 2,15 (1H), 3,15 (1H), 3,29 (1 H, la mitad bajo el agua del DMSO), 3,75 (3H), 5,90 (1H), 6,20 (1H), 6,53 (1H), 6,64 (1H), 6,85-6,98 (2H), 7,13 (1H), 7,22-

7,36 (2H), 8,09 (1H), 11,77 (1H).

5-(2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

Se ciclan 120 mg (0,253 mmol) de la imina descripta previamente al igual que en el ejemplo 162, con cloruro de titanio-IV en diclorometano. Después de procesar y efectuar una cromatografía, se obtienen 64,3 mg (53,6%) del compuesto cíclico deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,30 (6 H), 1,58 (3H), 1,71 (3H), 2,00-2,20 (2H), 3,31 (1H), 3,80 (3H), 4,01 (1H), 5,09 (1H), 5,25 (1H), 6,50-6,70 (3H), 7,00-7,12 (2H), 7,35 (1H), 8,01 (1H),10,78 (1H).

5-(2,5-dihidroxi-6-isopropil-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

Se enfrían 114 mg (0,240 mmol) de la imina descripta previamente a -20°C, y se mezcla con 2,4 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano. Luego se agita por dos horas entre -20°C y 0°C, y luego por 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla a -20°C por goteo con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta alcanzar pH 8. Se retira el baño frío y se agita la preparación exhaustivamente a temperatura ambiente por 10 minutos. Después de extraer con acetato de etilo, se agitan

los extractos orgánicos combinados empleando medios convencionales. Después de eliminar el solvente, se obtienen 48 mg de una mezcla de éster cíclico y fenol cíclico. Para obtener el compuesto uniforme correspondiente, se procesa la mezcla una vez más con 1,2 ml una solución de tribromuro de boro, esta vez a temperatura ambiente (agitando durante tres horas y media). Después de continuar el procesamiento empleando medios convencionales y efectuar una cromatografía en gel de sílice, se obtienen 52,6 mg (92,9%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,10-1,30 (6 H), 1,60 (3H), 1,72 (3H), 2,00-2,20 (2H), 3,25 (1H), 5,15 (1H), 6,51 (1H), 6,63 (1H), 6,70 (1H), 6,88 (1H), 7,01 (1H), 7,39 (1H), 8,24 (1H).

Ejemplo 164

5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

1,1,1-trifluoro-2-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-(3-isopropil-2-metoxi-fenil)-4-metil-pentan-2-ol

Se convierten en imina 150 mg (0,451 mmol) del aldehído descripto en el ejemplo 162 con 79,9 mg (0,451 mmol) de 7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamina en xilol, con la ayuda de isopropilato de titanio-IV. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales,

se obtienen 207,8 mg (93,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 0,83 (3H), 1,20 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (3H), 2,25 (1H), 2,90 (3H), 3,20 (1H), 3,68 (1H), 3,83 (3H), 4,61 (1H), 5,95 (1H), 6,54 (1H), 6,80 (1H), 6,99 (1H), 7,30-7,42 (2H), 9,30 (1H).

1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se ciclan 207,8 mg (0,422 mmol) de la imina descripta previamente con 1,26 ml de cloruro de titanio-IV en diclorometano. Después de proceder como se describió en el ejemplo 162, se aíslan 194,4 mg (93,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,30 (6 H), 1,60 (3H), 1,75 (3H), 2,10-2,28 (2H), 2,87 (3H), 3,33 (1H), 3,80 (3H), 4,99 (1H), 6,09 (1H), 6,20 (1H), 6,54 (1H), 6,90 (1H), 7,06-7,19 (2H), 9,20 (1H).

(-)1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

(+)-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se separan 94 mg de la mezcla racémica empleando una separación en éter en una columna quiral, con el fin de

obtener ambos enantiómeros. Se aíslan 36 mg del enantiómero (-) y 32 mg de enantiómero (+).

enantiómero (-): $[\alpha]_D$ = -34,4° (c = 1, CH_3OH); enantiómero (+): MD = +31,77° (c = 1, CH_3OH)

5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1, 6-diol

Se procesan 100 mg (0,203 mmol) de 1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-diol con BBr_3 en diclorometano, como ya se ha descripto varias veces. Después de procesar y efectuar una cromatografía, se obtienen 18,5 mg (19,1%) del fenol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,05-1,30 (6 H), 1,65 (3H), 1,74 (3H), 2,28 (2H), 2,79 (3H), 3,27 (1H), 5,30 (1H), 6,65-6,90 (2H), 6,93-7,17(2H), 9,55 (1H).

(-)-5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8, 8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1, 6-diol

(+)-5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(trifluorrnetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1, 6-diol

Se convierte el éter puro de enantiómero descripto previamente en el fenol puro de enantiómero, como se describió para el racemato. A partir de 24,7 mg de éter

(enantiómero (-), se obtienen 10,4 mg (43,5) de fenol. A partir de 26,7 mg de éter (enantiómero (+)), se obtienen 5,1 mg (19,6%) de fenol.

Ejemplo 165

5-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

1,1,1-trifluoro-2-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-(3-isopropil-2-metoxi-fenil)-4-metil-pentan-2-ol

Se convierten en imina 150 mg (0,451 mmol) del aldehído descripto en el ejemplo 162 con 88 mg (0,451 mmol) de 7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamina en xilol, con la ayuda de isopropilato de titanio-IV. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales, se obtienen 208,6 mg (90,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,90 (3H), 1,23 (3H), 1,43 (3H), 1,63 (3H), 2,23 (1H), 2,98 (3H), 3,22 (1H), 3,69 (1H), 3,83 (3H), 4,58 (1H), 5,99 (1H), 6,58 (1H), 6,88 (1H), 6,99 (1H), 7,39 (1H), 9,39 (1H).

1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se ciclan 208,6 mg (0,409 mmol) de la imina descripta con anterioridad con 1,23 ml de cloruro de titanio-IV en

diclorometano. Después de proceder como se describió en el ejemplo 162, se aíslan 198 mg (95,9%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,30 (6 H), 1,63 (3H), 1,76 (3H), 2,09-2,25 (2H), 2,91 (311), 3,32 (1H), 3,80 (311), 4,94 (1H), 5,40 (1H), 5,82 (1H), 6,58 (1H), 7,03-7,19 (211), 9,27 (1H).

(-)1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

(+)-1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se separan 80 mg del compuesto racémico mediante una separación en éter en columna quiral, con el fin de obtener ambos enantiómeros. Se obtienen 38,1 mg del enantiómero (-) y 35,5 mg de enantiómero (+).

enantiómero (-): $[\alpha]_D$ = -38,5° (c = 1, CH_3OH);

enantiómero (+): $[\alpha]_D$ = +37° (c = 1, CH_3OH)

5-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 100 mg (0,196 mmol) de 1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol con BBr_3 en diclorometano, como ya se ha descripto en diversas

ocasiones. Después de procesar y efectuar una cromatografía, se obtienen 33 mg (33,9%) del fenol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,05-1,30 (6 H), 1,63 (3H), 1,74 (3H), 2,12 (2H), 2,83 (3H), 3,26 (1H), 5,38 (1H), 6,73-6,90 (2H), 7,03 (1H), 9,59 (1H).

(-)-5-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

(+)-5-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se convierte el éter puro de enantiómeros descripto previamente en el fenol puro de enantiómeros, como se describió para el racemato. A partir de 29,7 mg de éter (enantiómero (-)), se obtienen 6,6 mg (22,9%) de fenol. A partir de 27,1 mg de éter (enantiómero (+)), se aíslan 10,7 mg (40,6%) de fenol.

Ejemplo 166

5-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

1,1,1-trifluoro-2-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-(3-isopropil-2-metoxi-fenil)-4-metil-pentan-2-ol

Se convierten 150 mg (0,451 mmol) del aldehído

descripto en el ejemplo 162 con 79,9 mg (0,451 mmol) de 8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamina en xilol, con la ayuda de isopropilato de titanio-IV. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales, se obtienen 176 mg (79,3%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,82 (3H), 1,20 (3H), 1,45 (3H), 1,62 (3H), 2,25 (1H), 3,00 (3H), 3,20 (1H), 3,63 (1H), 3,83 (3H), 4,69 (1H), 6,20 (1H), 6,47 (1H), 6,70 (1H), 6,98 (1H), 7,28-7,40 (2H), 9,48 (1H).

1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se ciclan 176 mg (0,358 mmol) de la imina descripta con anterioridad con 1,1 ml de cloruro de titanio-IV en diclorometano. Después de proceder como se describió en el ejemplo 162 y efectuar una cromatografía, se aíslan 147,3 mg (83,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,35 (6 H), 1,60 (3H), 1,75 (3H), 2,05-2,25 (2H), 2,93 (3H), 3,33 (1H), 3,80 (3H), 4,88 (1H), 5,02 (1H), 5,52 (1H), 6,70 (1H), 7,00-7,18 (2H), 7,49 (1H), 9,35 (1H).

5-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-isopropil-8,8-dimetil-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 50 mg (0,102 mmol) de 1-(8-fluoro-2-

metilquinazolin-5-ilamino)-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol con BBr_3 en diclorometano, como ya se ha descripto en diversas ocasiones. Después de continuar el proceso y efectuar una cromatografía, se obtienen 13,7 mg (28,2%) del fenol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,05-1,30 (6 H), 1,65 (3H), 1,76 (3H), 2,00-2,20 (2H), 2,88 (3H), 3,27 (1H), 5,25 (1H), 6,77-6,94 (2H), 7,00 (1H), 7,59 (1H), 9,68 (1H).

Ejemplo 167

4-(2,5-dihidroxi-6-isopropil-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona

4-[2-hidroxi-4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentilidenamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se convierten y procesan 250 mg (0,903 mmol) del 2-hidroxi-4-(3-isopropil-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal descripto en el ejemplo 162 con 4-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona, como se describió en el ejemplo anterior. Después de efectuar una cromatografía, se aíslan 334,9 mg (92,2%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,99 (3H), 1,25 (3H), 1,46 (3H), 1,54 (3H), 2,20 (1H), 3,27 (1H), 3,42 (2H), 3,49 (1H), 3,84 (3H), 4,79 (1H), 5,90 (1H), 6,68-6,82 (2H), 6,90-7,09 (3H), 8,28 (1H).

4-(2-hidroxi-6-isopropil-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se ciclan 230 mg (0,497 mmol) de la imina descripta con cloruro de titanio-IV en diclorometano, como se describió en el ejemplo 162. Después de procesar y efectuar una cromatografía, se obtienen 208,3 mg (90,5%) del compuesto cíclico deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,10-1,30 (6 H), 1,51 (3H), 1,66 (3H), 1,96-2,16 (2H), 3,38 (3H, bajo la señal del metanol), 3,79 (3H), 5,03 (1H), 6,33 (1H), 6,49 (1H), 7,00-7,20 (3H).

4-(2,5-dihidroxi-6-isopropil-4,4-dimetil 2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se procesan 50 mg (0,108 mmol) del éter descripto previamente con una solución de BBr_3 en diclorometano. Después de procesar como se describió previamente y realizar una cromatografíaren, se obtienen 35,6 mg (73,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,10-1,30 (6 H), 1,61 (3H), 1,70 (3H), 1,95-2,18 (2H), 3,27 (1H), 3,38 (2H, liegen unter dem Metanolsignal), 5,01 (1H), 6,33 (1H), 6,49 (1H), 6,89 (1H), 6,95-7,15 (2H).

Se sintetizan los siguientes compuestos de forma

análoga a los aldehído y las aminas correspondientes.

Ejemplo 168

cis-6-cloro-1-[(7,8-difluor-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,58 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,14 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,91 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 9,24 (s, 1H).

Ejemplo 169

cis-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-7-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2,24-2,34 (m, 2H), 2,86 (ddd, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,12 (ddd, 1H), 3,63 (s, 3H), 5,00 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 9,35 (s, 1H).

Ejemplo 170

cis-6-cloro-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,60 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 9,60 (s, 1H).

Ejemplo 171

cis-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-

fluoro-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,61 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 6,76-6,94 (m, 3H), 9,59 (s, 1H).

Ejemplo 172

cis-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,7-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 2,16-2,35 (m, 2H), 2,81 (ddd, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,08 (ddd, 1H), 5,24 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 9,67 (s, 1H).

Ejemplo 173

2-Hidroxi-3-(1-phenylciclohexyl)-2-(trifluorometil)propanal

Se enfrían 12,6 g (45,9 mmol) de 2-oxo-3-(1-fenilciclohexil)-propionato de etilo (WO 9854159) y 19,9 ml (138 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano en 215 ml de THF a -70°C, se mezcla con 8,6 ml de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se deja entibiar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se vierte en una solución saturada de cloruro de sodio. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de

purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 20%), se obtienen 13,1 g de 2-hidroxi-3-(1-fenilciclohexil)-2-(trifluorometil)-propionato de etilo como un aceite amarillo. A 13,1 g (38,1 mmol) de éster en 174 ml de THF, se agrega por goteo a 0°C una solución de 3,33 g (87,7 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 173 ml de THF, y se agita por 16 horas a temperatura ambiente. Se agregan cuidadosamente 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio a la preparación a 0°C, y se agita exhaustivamente durante 15 minutos. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0%-33%), se obtienen 6,1 g de 3-(1-fenil)-ciclohexil)-2-(trifluorometil)-propan-1,2-diol. A 6,1 g (20,2 mmol) de diol en 245 ml de diclorometano y 79 ml de DMSO, se agregan 15,7 ml (113 mmol) de trietilamina y 13,8 g (87 mmol) de complejo de piridina y SO_3, por porciones durante 10 minutos. Se agita durante 3 horas y se agrega una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita otros 15 minutos, se separan las fases y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca con sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 0-33%), se obtiene el producto deseado en forma

cuantitativa.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,17 -1,78 (m, 9H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,66 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,31 (d, 1H), 8,55 (s, 1H).

cis-4'-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexan-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,25-1,85 (m, 9H), 1,97 (d, 1H), 2,11 (d, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 5,08 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 174

cis-4'-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3,4'-dihidro-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexan-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,25-1,90 (m, 9H), 1,93 (d, 1H), 2,02 (d, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,89 (s, 3H), 4,99 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 9,25 (s, 1H).

Ejemplo 175

cis-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,58 (s, 3H), 1,70 (s,

3H), 2,13 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 5,28 (s, 1H), 6,71-6,87 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 9,59 (s, 1H).

Ejemplo 176

trans-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-fluoro-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,40 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,19 (d, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,57 (br, 1H), 4,62 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 6,54 (br, 1H), 6,90-6,97 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 9,10 (s, 1H).

Ejemplo 177

cis-5-{3',4'-dihidro-3'-hidroxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexan-1,1'(2'H)-naftalen-4'-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,91 (m, 1H), 1,12 (m, 3H), 1,89 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 8,24 (d, 1H).

Ejemplo 178

cis-4'-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3,4'-dihidro-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,92-0,98 (m, 1H), 1,13-1,19 (m, 3H), 1,98 (d, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,85 (s, 3H), 5,36 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,23 (t,

1H), 7,28 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 9,68 (s, 1H).

Ejemplo 179

cis-6-cloro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluoroetil)-pentanal

Se mezclan 1,0 g (3,35 mmol) de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxovaleriato de etilo y 0,96 (5,0 mmol) de (pentafluoroetil)-trimetilsilano en 7 ml de THF con 62 mg (0,67 mmol) de cluoruro de tetrametilamonio a -40°C. Se agita 2 horas a -25°C, luego se agrega 1 ml de ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción y después de 10 minutos se vierte en agua. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se obtienen 1,44 g de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)-valeriato de etilo, que se mezclan en 14,5 ml de dietiléter a 0°C con 0,22 g (5,9 mmol) de hidruro de aluminio y litio, y se agitan por 2 horas a temperatura ambiente. La preparación se vierte en agua helada y se agita exhaustivamente durante 15 minutos. Se filtra a través de Celite, se extrae varias veces con dietiléter, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se con-

centra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0%-20%), se obtienen 0,77 g de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-(pentafluoroetil)-4-metil-propan -1,2-diol. A 0,46 g (1,22 mmol) de diol en 9,5 ml de diclorometano y 2,5 ml de DMSO, se agregan 0,84 ml (6,1 mmol) de trietilamina y 388 mg (2,44 mmol) de complejo de piridina y SO_3. Se agita durante 2 horas y se dosifican otros 388 mg (2,44 mmol) de complejo de piridina y SO_3. Después de agitar por 1 hora, se agrega una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita otros 15 minutos, se separan las fases y se extrae con dietiléter. Se lava con una solución saturada de cloruro de amonio y se seca con sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y. después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 30%), se obtienen 357 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ = 1,43 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,34 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,58 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 9,10 (s, 1H).

cis-6-cloro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,61 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,14 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,86 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,57(dd, 1H),

9,65 (s, 1H).

Ejemplo 180

cis-6-cloro-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,58 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,17 (d, 1H), 2,26 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 181

trans-6-cloro-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,45 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,29 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 9,52 (s, 1H).

Ejemplo 182

cis-5-{[6-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,55 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 5,12 (d, 1H), 5,46 (br, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,44-6,53 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,92 (s, 1H).

Ejemplo 183

cis-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,58 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,08 (d, 1H), 2,24 (d, 1H), 2,63 (s, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,77 (s, 1H).

Ejemplo 184

cis-7'-fluoro-4'-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-8'-metoxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexan-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclohexil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propanal

A 26,5 g (184 mmol) de 2,6-difluoranisol y 24 ml (198 mmol) de cianuro de ciclohexilo en 500 ml de tolueno se agregan por goteo 385 ml de una solución 0,5 molar (182 mmol) de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio en tolueno, a 0°C durante 40 minutos. Se agita 18 horas a temperatura ambiente, se mezcla en un baño de hielo con agua y se lleva la solución con ácido clorhídrico 4 N hasta pH 4.

Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa varias veces con dietiléter. Se lava con solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice

(hexano/acetato de etilo 5%-10%), se obtienen 28,5 g de 1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclohexilnitrilo. Se mezclan lentamente 27,5 g (118 mmol) de nitrilo en 430 ml de tolueno a -78°C con 147 ml (176 mmol) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio (20% en toulol), y se agregan por goteo 35 ml de isopropanol, después de 3 horas a -78°C. Se deja entibiar a -5°C y se agregan 600 ml de una solución acuosa al 10% de ácido tartárico. Después de diluir con éter, se agita exhaustivamente, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Se lava con solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se obtienen 27,5 g de aldehído como un aceite amarillo. Se mezcla una solución de 5,7 g (21,2 mmol) de etil éster de ácido 2-dietilfosfono-2-etoxiacético en 25 ml de tetrahidrofurano en un baño de hielo con 13,6 ml (27,2 mmol) de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano-heptano-tolueno durante 15 minutos, y se agita 20 minutos a 0°C. Durante 30 minutos, se agrega por goteo una solución de 5 g (21,2 mmol) de 1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclohexilformanal en 5 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de 16 horas a temperatura ambiente, se agrega agua helada y se extrae varias veces con éter. Se lava con una solución saturada de cloruro de amonio, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El producto en bruto se saponifica con 6 g de hidróxido de sodio en 100 ml de etanol

y 50 ml de agua por 4 días a temperatura ambiente. Se obtienen 1,7 g de ácido, que se agitan con 35 ml de ácido sulfúrico 2 N y 7 ml de ácido acético a 90°C durante 30 horas. Después de enfriar, se basifica con carbonato de potasio, se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico. Después de extraer con acetato de etilo, lavar con una solución saturada de cloruro de sodio y eliminar el solvente, se obtienen 1,09 g del cetoácido en bruto. Se calientan a reflujo 1,09 g (3,7 mmol) de ácido 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropiónico y 0,45 ml de ácido sulfúrico (al 96%) en 40 ml de etanol durante 2 horas. La preparación se concentra al vacío, se coloca el residuo en agua helada y se basifica con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca (sulfato de sodio) y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 20%), se obtienen 1,05 g de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropionato de etilo.

Se mezclan 1,05 g (3,3 mmol) de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclohexil]-2-oxcpropionato de etilo y 0,74 ml (5 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano en 7 ml de THF con 62 mg fluoruro de tetrametilamonio a -40°C. Se agita 2 horas a -25°C y se agregan otros 0,35 ml (2,4 mmol) de

(trifluorometil)-trimetilsilano y 62 mg de fluoruro de tetrametilamonio. Después de otras 2 horas, se agrega 1 ml de ácido clorhídrico 2 N y se vierte la mezcla de reacción en agua. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 10%-40%), se obtienen 800 mg de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-propionato de etilo como un aceite amarillo. Este aceite se mezcla en 40 ml de dietiléter a 0°C con 150 g (4 mmol) de hidruro de aluminio y litio, y se agita otras 2,5 horas a temperatura ambiente. Se agregan cuidadosamente 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio a la preparación a 0°C, y luego se agita exhaustivamente durante 15 minutos. Se extrae varias veces con dietiléter, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 10%-15%), se obtienen 630 g de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-(trifluorometil)-propan-1,2-diol.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,44-1,87 (m, 10H), 2,19-2,38 (m, 4H), 3,15-3,42 (br, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,9 (ddd, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,16 (ddd, 1H).

A 700 mg (2 mmol) de diol en 20 ml de diclorometano y

7,8 ml de DMSO, se agregan 1,6 ml (11 mmol) de trietilamina y 1,4 g (70 mmol) de complejo de piridina y SO_3, por porciones durante 10 minutos. Se agita durante 3 horas y se agrega una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita otros 15 minutos, se separan las fases y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca con sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y se obtiene el aldehído deseado en forma cuantitativa.

cis-7-fluoro-4-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3,4-dihidro-8-metoxi-3-(trifluorometil)-espiro[ciclohexan-1,1'(2'H)-naftalen]-3-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,25-1,85 (m, 8H), 2,00 (d, 1H), 2,44 (ddd, 1H), 2,64 (ddd, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,92 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,96 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 9,34 (s, 1H).

Ejemplo 185

cis-7'-fluoro-4'-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,22-1,85 (m, 8H), 2,03 (d, 1H), 2,82 (ddd, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,05 (ddd, 1H), 5,22 (s, 1H), 680-6,95 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 9,65 (s, 1H).

Ejemplo 186

cis-7'-fluoro-4'-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-8'-metoxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexan-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,25-1,90 (m, 10H), 2,17 (d, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,59 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 187

cis-5-[7'-fluoro-3',4'-dihidro-3'-hidroxi-8'-metoxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexan-1,1'(2'H)-naftalen-4'-il]amino]-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,25-1,90 (m, 8H), 2,09 (d, 1H), 2,41 (ddd, 1H), 2,60 (ddd, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,85 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,48-6,55 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 8,22 (d,1 H), 9,79 (s, 1H).

Ejemplo 188

cis-6-cloro-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,61 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 5,42 (s, 1H), 6,76-6,82 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 9,54 (s, 1H).

Ejemplo 189

cis-6-cloro-1-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-

dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,61 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 5,40 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 9,62 (s, 1H).

Ejemplo 190

cis-5-{7'-cloro-3,4'-dihidro-3',8'-dihidroxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexan-1,1'(2'H)-naftalen-4'-il]-amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3CD); δ = 1,25-1,90 (m, 8H), 2,02 (d, 1H), 2,80 (ddd, 1H), 2,91 (d, 1H), 3,05 (ddd, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,986 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 8,23 (d,1 H).

Ejemplo 191

cis-6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)pentanal

Se mezclan 1,0 g (3,54 mmol) de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-4-metil-valeriato de etilo y 0,98 g (5,1 mmol) de (pentafluoroetil)-trimetilsilano en 7 ml de THF con 65 mg (0,7 mmol) de fluoruro de tetrametilamonio a -40°C. Se entibia la mezcla de reacción a -25°C y se agita a esta

temperatura. Después de 4,5 horas, se agrega 1 ml de ácido clorhídrico 2 N y se vierte la mezcla de reacción en agua. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se obtienen 1,65 g de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)valeriato de etilo como producto en bruto. El éster se mezcla en 80 ml de dietiléter a 0°C con 300 mg (8 mmol) de hidruro de aluminio y litio, y se agita otras 3,5 horas a temperatura ambiente. Se agrega cuidadosamente una pequeña cantidad de agua a 0°C a la preparación, se agita exhaustivamente por 15 minutos. Se filtra a través de Celite y se lava el precipitado exhaustivamente con acetato de etilo. Se seca el filtrado con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 10%-15%), se obtienen 800 mg de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(pentafluoroetil)pentan-1,2-diol. A 800 mg (2,2 mmol) de diol en 25 ml de diclorometano y 8,9 ml de DMSO, se agregan 1,8 ml (13 mmol) de trietilamina y 1,6 g (10 mmol) de complejo de piridina y SO_3, por porciones durante 10 minutos. Se agita durante 2,5 horas y se agrega solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita otros 15 minutos, se separan las fases y se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca con sulfato de sodio. El solvente

se elimina al vacío y se obtiene el aldehído deseado en forma cuantitativa.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,40 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,35 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,60 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 7,01 (ddd, 1H), 9,14 (s, 1H).

cis-6-fluoro-1[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,55 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,13 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,08 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 9,33 (s, 1H).

Ejemplo 192

cis-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-6-fluoro-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,55 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,14 (d, 1H), 2,21 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,39 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H),

7,03 (dd, 1H), 9,59 (s, 1H).

Ejemplo 193

cis-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-6-fluoro-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,61 (s, 3H), 1,72 (s,

3H), 2,15 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 5,00 (d, 1H), 5,61 (br, 1H), 5,71 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 9,24 (s, 1H).

Ejemplo 194

cis-5-{[6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,54 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,58 (br, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,52-6,56 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,94 (dd,1 H), 7,34 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 10,11 (s, 1H).

Ejemplo 195

cis-6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,61 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,15 (d, 1H), 2,23 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 5,08 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,64 (br, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 9,33 (s, 1H).

Ejemplo 196

cis-4'-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-7'-fluoro-3',4'-dihidro-8'-metoxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-

oxopropionato de etilo

A 26 g (180 mmol) de 2,6-difluoranisol y 14,6 ml (198 mmol) de cianuro de ciclopropilo en 500 ml de tolueno se agregan 396 ml de una solución 0,5 molar (198 mmol) de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio en tolueno, a 0°C durante 40 minutos. Se agita por 18 horas a temperatura ambiente y se mezcla en un baño de hielo con agua y ácido sulfúrico 1M.

Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Se lava con solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (Hexano/Acetato de etilo al 10%-20%), se obtienen 12,7 g de 1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropilnitrilo. Se mezclan lentamente 12,7 g (66,1 mmol) de nitrilo a -78°C con 82,7 ml (99,2 mmol) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio (20% en toulol), y, después de 3 horas a -78°C, se agregan por goteo 11,1 ml de isopropanol. Se deja entibiar a -5°C y se agregan 150 ml de una solución acuosa al 10% de ácido tartárico. Después de diluir con éter, se agita exhaustivamente, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Se lava con solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se obtienen 11,8 g de aldehído como un aceite amarillo. Se mezcla una solución de 16,3 g (60,7 mmol) de etil éster de ácido 2-dietilfosfono-2-etoxiacético

en 60 ml de tetrahidrofurano con 33,4 ml (66,8 mmol) de una solución 2M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano-heptano-tolueno, en un baño de hielo durante 20 minutos, y se agita por 30 minutos a 0°C. Se agrega por goteo una solución de 11,8 g (60,7 mmol) de I en 61 ml de tetrahidrofurano, a 0°C durante 30 minutos. Después de 20 horas a temperatura ambiente, se agrega agua helada y se extrae varias veces con éter y acetato de etilo. Se lava con una solución saturada de cloruro de amonio, se seca con sulfato de sodio y se concentra. Se saponifica el producto en bruto con 170 ml de hidróxido de sodio 2N en 170 ml de etanol, durante 15 horas a temperatura ambiente. Se obtienen 13,9 g de ácido, que se agitan con 87 ml de ácido sulfúrico 2N a 90°C durante 16 horas. Después de enfriar, se basifica con carbonato de potasio, se lava con éter y se acidifica con ácido clorhídrico. Después de extraer con acetato de etilo, lavar con una solución saturada de cloruro de sodio y eliminar el solvente, se aíslan 10,2 g del cetoácido en bruto. Se calientan a reflujo 10,2 g (40,6 mmol) de ácido 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropiónico y 4,5 ml (85,3 mmol) de ácido sulfúrico (al 96%) en 200 ml de etanol durante 1 hora. La preparación se concentra al vacío, se vierte el residuo en agua helada y se basifica con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución

saturada de cloruro de sodio, se seca (sulfato de sodio) y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 20%), se obtienen 9,6 g de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropionato de etilo.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,90 (m, 4H), 1,29 (t, 3H), 3,09 (s, 2H), 3,99 (d, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,87 (ddd, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 7,07 (d, 1H), 9,26.

3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propanal

Se mezclan 9,6 g (34,3 mmol) de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropionato de etilo y 34,5 ml (233 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano en 343 ml de DMF con 46,9 g de carbonato de cesio a 0°C. Se agita durante 2 horas a 0°C y luego se vierte la mezcla de reacción en agua. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 10%-40%), se obtienen 10,4 g de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-propionato de etilo como un aceite amarillo. Este aceite se mezcla en 297 ml de dietiléter a 0°C con 2,25 g (59,4 mmol) de hidruro de aluminio y litio, y se agita 1 hora más a temperatura ambiente. A la preparación se agregan

cuidadosamente 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio a 0°C, y se agita exhaustivamente durante 15 minutos. Se extrae varias veces con dietiléter, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 10%-50%), se obtienen 5,5 g de 3-[1-(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-(trifluorometil)-propan-1,2-diol. A 5,6 g (18,1 mmol) de diol en 100 ml de diclorometano y 61 ml de DMSO, se agregan 12,4 ml (89 mmol) de trietilamina y 11 g (70 mmol) de complejo de piridina/SO_3, por porciones durante 10 minutos. Se agita durante 3 horas y se agrega solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agita durante otros 15 minutos, se separan las fases y es se extrae con diclorometano. Se lava con agua y se seca con sulfato de sodio. El solvente se elimina al vacío y, después de purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 0-50%), se obtienen 5,9 g de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,68-0,76 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 2H), 2,03 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 3,85 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (ddd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 9,26 (s, 1H).

cis-4-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-7'-fluoro-3,4-dihidro-8-metoxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,83 (ddd, 1H), 0,99 (ddd,

1H), 1,42 (ddd, 1H), 1,89 (ddd, 1H), 2,01 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,19 (s, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 197

cis-7'-fluoro-3',4'-dihidro-8'-metoxi-4'-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-3'-(trifluorometil)-espiro[ciciopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 0,82 (ddd, 1H), 1,00 (ddd, 1H), 1,54 (ddd, 1H), 1,86 (ddd, 1H), 1,91 (d, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,08 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 198

cis-7'-fluoro-3',4'-dihidro-4'-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,67 (ddd, 1H), 0,90 (ddd, 1H), 1,77 (ddd, 1H), 1,93 (d, 1H), 2,12 (ddd, 1H), 2,21 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,28 (s, 1H), 6,75-6,88 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 9,65 (s, 1H).

Ejemplo 199

cis-4'-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-7'-fluoro-3',4'-dihidro-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 0,71 (ddd, 1H), 0,91 (ddd,

1H), 1,81 (d, 1H), 1,83-2,00 (m, 2H), 2,39 (d, 1H), 2,87 (s, 3H), 4,98 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 200

cis-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-fluoro-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,53 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,32 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 9,61 (s, 1H).

Ejemplo 201

cis-1-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-fluor 4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,54 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,16(s, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,29 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 9,60 (s, 1H).

Ejemplo 202

cis-7'-fluoro-4'-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-3'-(trifluorometil)-eespiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 0,71 (ddd, 1H), 0,93 (ddd, 1H), 1,79 (d, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,39 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,80 (br, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,48 (br, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H),

9,35 (s, 1H).

Ejemplo 203

cis-7'-fluoro-4'-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-3'(trifluorometil)-eespiro[ciclohexan-1,1'-(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,20-2,10 (m, 10H), 2,10 (d, 1H), 2,47 (d, 1H), 2,68 (s, 3H), 4,66 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H).

Ejemplo 204

cis-6-cloro-5-metoxi-1-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,56 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,25 (s, 1H); 6,82 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,45 (d, 1H).

Ejemplo 205

cis-6-cloro-1-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,61 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,12 (d, 1H), 2,18 (d, 1H), 2,72 (s, 3H), 5,23 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,45 (d, 1H).

Ejemplo 206

N-óxido cis-1-[(2-metil-1-quinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,44 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 5,35 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,29 (d, 1H).

Ejemplo 207

N-óxido cis-6-cloro-1-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

A 84 mg (0,19 mmol) cis-6-cloro-1-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol en 8 ml de diclorometano se adicionan 75 mg ácido meta-cloroperbenzoico al 70 % y la solución se agita durante dos horas. Se adicionan 50 mg bicarbonato de sodio sólido y al cabo de 30 minutos se vierte en agua. Se extrae con diclorometano, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de concentrar y efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0-100%), se obtienen 58 mg del compuesto del título. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 1,61 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,13 (d, 1H), 2,18 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

Ejemplo 208

N-óxido cis-6-[(2-metil-quinolin-5-il)amino]-9,9-dimetil-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-naftil-1,2-dH,3-dioxol-7-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ =1,49 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,06 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,61 (s, 3H), 5,08 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,03 (d, 1H).

Ejemplo 209

cis-7'-fluoro-4'-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,66 (ddd, 1H), 0,89 (ddd, 1H), 1,86 (ddd, 1H), 1,93 (d, 1H), 2,10 (ddd, 1H), 2,22 (d,2H), 2,78 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 9,58 (s, 1H).

Ejemplo 210

cis-5-{7'-fluoro-3'4'-dihidro-3',8'-dihidroxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen-4'-il]-amino}-quinolin-2(1H)-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,66 (ddd, 1H), 0,90 (ddd, 1H), 1,71 (ddd, 1H), 1,88 (d, 1H), 2,09 (ddd, 1H), 2,20 (d,2H), 5,15 (s, 1H), 6,51-6,54 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 8,25 (d, 1H).

Ejemplo 211

cis-7'-cloro-4'-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 0,70 (ddd, 1H), 0,91 (ddd, 1H), 1,70 (ddd, 1H), 1,77 (d, 1H), 2,08 (ddd, 1H), 2,44 (d,1H), 2,82 (s, 3H), 5,06 (d; 1H) 5,77 (s, 1H), 5,88 (d,1H), 6,44 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

Ejemplo 212

cis-7'-cloro-3'4'-dihidro-4'-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-3'-(trifluormetil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 0,68 (ddd, 1H), 0,91 (ddd, 1H), 1,69 (ddd, 1H), 1,91 (d, 1H), 2,11 (ddd, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,72 (s, 3H), 5,20 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 8,47 (d, 1H).

Ejemplo 213

N-óxido cis-7'-cloro-3',4'-dihidro-4'-[(2-metil-quinolin-5-il)amino]-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,67 (ddd, 1H), 0,91 (ddd, 1H), 1,74 (ddd, 1H), 1,91 (d, 1H), 2,10 (ddd, 1H), 2,23 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 5,25 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

Ejemplo 214

cis-7'-cloro-4'-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3,4'-dihidro-8'-metoxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexano-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,20-1,85 (m, 8H), 2,05 (d, 1H), 2,44 (ddd, 1H), 2,63 (ddd, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,97 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,95 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 215

cis-7'-cloro-4'-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3,4'-dihidro-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexano-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 1,25-1,85 (m, 8H), 1,86 (d, 1H), 2,79 (ddd, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,93 (ddd, 1H), 2,97 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplo 216

cis-7'-cloro-3',4'-dihidro-4'-[(2-metilquinazolin-5-il)amino]-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,69 (ddd, 1H), 0,92 (ddd, 1H), 1,71 (ddd, 1H), 1,95 (d, 1H), 2,13 (ddd, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,29 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 9,65 (d, 1H).

Ejemplo 217

(-)-2-cloro-5-(1H-indazol-4-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8,-tetrahidro-naftalen-1,6-diol y

(+)-2-cloro-5-(1H-indazol-4-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,6-diol

(-)-6-cloro-1-(1H-indazol-4-ilamino)-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol y

(+)-6-cloro-1-(1H-indazol-4ilamino)-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

El compuesto racémico preparado como se describe en los ejemplos anteriores (324,2 mg) se separa en la etapa de éter de una columna quiral (Chiralpak AD 20µ, medio de elución hexano/etanol) para obtener sus enantiómeros. Se obtienen 122,8 mg del enantiómero (-) y 147,1 mg del enantiómero (+). Enantiómero (-): $[\alpha]_D$ = -0,8 (c = 1, MeOH)

Enantiómero (+): $[\alpha]_D$ = +1,0 (c = 1, MeOH)

(-)-2-cloro-5-(1H-indazol-4-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5, 6, 7, 8,-tetrahidro-naftalen-1,6-diol y

(+)-2-cloro-5-(1H-indazol-4-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5, 6, 7, 8, -tetrahidro-naftalen-1,6-diol

De 115,8 mg del éter enantiómero (-) se obtienen, por separación de éter con BBr_3, 24 mg (21,4%) del fenol.

De 141,2 mg del éter enantiómero (+) se obtienen, por separación en éter con BBr_3, 91,5 mg (66,9%) del fenol.

Ejemplo 218

5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(pentafluoroetil)-1,2, 3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)pentanal.

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 7 se convierten 687 mg etil-4-(2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato (WO 00/32584) con 1 g pentafluoroetil)trimetilsilano y 0,5 ml de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF)) in 18 ml de THF para obtener etil-4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)-pentanaoato. 450 mg del éster obtenido en 12 ml de dietiléter se mezclan por porciones a 0°C con 66 mg de hidruro de aluminio y litio. Después de agitar durante 11 h se vuerte sobre solución saturada de bicarbonato y se filtra a través de tierras diatomáceas. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se evapora. Se obtienen 420 mg de diol como un aceite amarillo. 400 mg del diol se oxidan con 0,11 ml cloruro de oxalilo, 0,21 ml de DMSO y 1 ml de trietilamina para obtener el correspondiente aldehído. Se lava con agua y solución salina, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 0 -> 5%), se obtienen 268 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm) =1,39 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,77-6,95 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,13-7,28 (m, 1H), 8,95 (s, 1H)

5-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(pentafluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 180 mg de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)pentanal y 83 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona, se obtiene la imina correspondiente. En una reacción de 70 mg de imina con 58 mg tricloruro de aluminio en 1,5 ml de diclorometano se obtienen 7 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,52 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,09 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,38 (t,1H), 8,23 (d, 1H)

Ejemplo 219:

5-{[6-cloro-4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-6-metilquinolin-2(1H)-ona

5 Amino-6-metilquinolin-2(1H)-ona:

Se adicionan 4,12 g 2-cloro-6-metilquinolina (J. Med. Chem. 1992, pp. 2761-2768) a 0°C, a una solución de 15 ml ácido nítrico fumante al 100% y 2 ml ácido sulfúrico 96%.

Después de 4 horas a 0°C se vierte sobre agua y el producto se retira por filtrado. Se obtienen 4,66 g 2-cloro-6-metil-5-nitroquinolina como sólido beige. Esta se transforma 80 horas a 100°C en 46 ml de acetato de etilo y 26 ml de agua. La 6-metil-5-nitroquinolin-2(1H)-ona así obtenida se retira por filtrado de la solución de reacción. Los 3,45 g de producto obtenido se convierten con hidrógeno a presión normal en metanol con paladio sobre carbón activo para obtener anilina. Se obtienen 2,89 g del compuesto del título como sólido beige.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 2,08 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,06 (d, 1H=, 8,18 (d, 1H), 11,32 (s, 1H)

5-{[6-cloro-4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-6-metilquinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 500 mg de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 300 mg de 5-amino-6-metilquinolin-2(1H)-ona se prepara la correspondiente imina. Se obtiene por reacción de 80 mg de imina con 2,5 ml de solución de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) en 4,3 ml de diclorometano, 10 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,57 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,87

(d, 1H), 2,12 (d, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,87 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 11,57 (s, 1H)

Ejemplo 220

5-{[2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3 se obtienen, partiendo de 74 mg del compuesto del Ejemplo 41 con 0,48 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) a 40°C, 19 mg del compuesto del título

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,53 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,01 (d, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,12 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,47-6,56 (m, 2H), 6,58-6,65 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 8,22 (d,1H)

Ejemplo 221

5-{[2-hidroxi-5-metoxi-2-(pentafluoroetil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)pentanal

En forma análoga a la síntesis de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)-pentanal se obtienen 1,05 g del compuesto del título partioendo de 1,7 g etil-4-(2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxopentanoato (Ejemplo 41) con 1,4 g (pentafluoroetil)trimetilsilano, siguiente

reducción con 344 mg de hidruro de aluminio y litio y a continuación, oxidación en condiciones de Swern.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,36 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,23 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 8,93 (s, 1H)

5-{[2-hidroxi-5-metoxi-2-(pentafluoroetil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 200 mg de 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)pentanal y 93 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona, se obtiene la imina correspondiente. Por reacción de 80 mg de imina con 1,6 ml solución de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) en 5 ml de diclorometano se obtienen 2 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,48 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,12 d, 1H), 2,16 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,21 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,75 (s, 2H), 7,40 (t, 1H), 8,23 (d, 1H)

Ejemplo 222

5-{[2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Etil-4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-2-oxopentanoato

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 7 se prepara metil-2-metoxi-3-metilbenzoato a partir de 30 g ácido 3-metilsalicénico y 60 ml yoduro de metilo con 125 g carbonato de potasio en 640 ml de DMF. El éster se transforma por reacción con 129 ml cloruro de metilmagnesio (3M en THF) en 435 ml de THF para obtener 1-(2-metoxi-4-metilfenil)-1-metiletanol. 20,8 g del producto obtenido se convierten con 27,1 g etil éster de ácido 2-(trimetilsililoxi)-acrílico en 410 ml de diclorometano a 0°C con 10,4 ml tetracloruro de estaño para obtener 12,63 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =1,28 (t, 3H), 1,48 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,14 (q, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,13 (d, 1H)

4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)pentanal

En forma análoga a la descripta en el ejemplo 7 se convierten 14,68 g etil-4-(2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxopentanoato con 21,6 ml (trifluorometil)trimetilsilano y 9,7 ml solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M in THF) en 195 ml de THF para obtener 13,73 g etil-4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoato. El producto se reduce con 2,84 g de hidruro de aluminio y litio en 560 ml de dietiléter para dar 11,62 g 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanol.

La oxidación del diol se realiza en forma análoga a lo descripto en el ejemplo 7 en condiciones de Swern con 3,8 ml cloruro de oxalilo, 7,1 ml de DMSO y 26,5 ml de trietilamina para obtener 5,91 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,22 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,90-7,12 (m, 3H), 8,93 (s, 1H)

5-{[2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 600 mg de 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 315 mg de 5-aminoquinolin-2(1H)-ona, se obtiene la imina correspondiente. Por reacción de 370 mg de imina con 8,3 ml de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) en 20 ml de diclorometano se obtienen 12 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,52 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,16 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,38 (t, 1H), 8,21 (d, 1H)

Ejemplos 223 y 224

4-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida y

4-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-

1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

Por un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 600 mg de 4-(2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 308 mg de 4-aminoftalida, se obtiene la imina correspondiente. Por reacción de 640 mg de imina con 7,7 ml solución de bromuro de bromo (1M en diclorometano) se obtienen 165 mg de 4-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida como la fracción 1 y 115 mg de 4-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida como la fracción 2.

Fracción 1: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,40 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,03 (d, 1H), 2,13 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,01 (d, 1H), 5,11-5,24 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,21-7,32 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 2H)

Fracción 2: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,55 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,04 (d, 1H), 2,12 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,42 (t, 1H)

Ejemplos 225 y 226

(-)-4-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida y

(+)-4-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

Separación de (+/-)-4-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) con hexano / etanol (95: 5, vvv). De este modo se obtiene

el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 421, $[\alpha]_D$-79,3° (c = 0,9, $CHCl_3$) y

el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 421

Ejemplos 227 y 228

(-)-4-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida y

(+)-4-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

Separación de (+/-)-4-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral(CH IRALPAK AD©, Fa DAICEL) con hexano / etanol (90: 10, vvv). De este modo se obtiene

el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 407, $[\alpha]_D$-66,0° (c = 1,0, $CHCl_3$) y

el enantiómero (+):- MS (EI): M^+ = 407

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

Separación de (+/-)-4-{[4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) con hexano / etanol (95: 5, vvv). De este modo se obtiene

el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 421, $[\alpha]_D$-79,3° (c = 0,9, $CHCl_3$) y

el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 421

Ejemplos 227 y 228

(-)-4-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida y

(+)-4-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

Separación de (+/-)-4-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalida

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral(CH IRALPAK AD©, Fa DAICEL) con hexano / etanol (90: 10, vvv). De este modo se obtiene

el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 407, $[\alpha]_D$-66,0° (c = 1,0, $CHCl_3$) y

el enantiómero (+):- MS (EI): M^+ = 407

Ejemplo 229

5-{[5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 500 mg de 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 288 mg de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona, se obtiene la imina correspondiente. Al igual que en el ejemplo 3 se convierten 90 mg de imina por reacción con 0,4 ml de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) en 5 ml de diclorometano y se obtienen 25 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,42 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,95 (d, 1H), 2,05 (d, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,38 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 8,63 (s, 1H)

Ejemplos 230 y 231

(-)-5-{[5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-4,4,7-trimetil -1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona y

(+)-5-([5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaohthalin-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Separación de-(+/-)-5-{[5-metoxi-2-hidroxi-2-

(trifluorometil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral(CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) con etanol como material eluyente. De este modo se obtiene
el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 461 y
el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 461, $[\alpha]_D$ +4,9° (c = 0,7, $CHCl_3$)

Ejemplo 232

5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 1,0 g 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 542 mg de 5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona se obtiene la correspondiente imina. Al igual que en el ejemplo 3 se transforman 840 mg de imina en una reacción con 43,6 ml de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) en 40 ml de diclorometano y se obtienen 114 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,47 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,00 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 8,64 (s, 1H)

Ejemplos 233 y 234

(-)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona y

(+)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Separación de (+/-)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CHIRALPAK ADO, Fa DAICEL) con hexano / etanol (90: 10, vvv). De este modo se obtiene

el enantiómero (-): MS (EI): M^+= 481/483 y

el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 481/483, $[\alpha]_D$ +10,6° (c = 0,8, $CHCl_3$)

Ejemplo 235

5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-amino)-2-metilftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3, partiendo de 20 mg de 5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona con 0,13 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) a 40°C, se obtienen 19 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,52 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,00 (d, 1H), 2,11 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,42 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,09 (s, 1H)

Ejemplo 236

(-)-5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifiuormetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-amino)-2-metilftalazin-1-ona

Por un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3 se obtienen, partiendo de 26 mg (-)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona con 0,5 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) en 0,25 ml de diclorometano a 40°C, 23 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,52 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,00 (d, 1H), 2,11 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,42 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,09 (s, 1H)

Ejemplo 237

(+)-5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-amino}-2-metilftalazin-1-ona

Por un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3, se obtienen, partiendo de 20 mg (+)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, con 0,4 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) en 0,25 ml de diclorometano a 40°C, 12 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,52 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,00 (d, 1H), 2,11 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,42 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,09 (s, 1H)

Ejemplo 238

(+)-5-{[2,5-dihidroxi-2-(trifluorometil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]-amino}-2-metilftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3 se obtienen, partiendo de 20 mg de 5-{[5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, con 0,13 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) a 40°C, 19 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,46 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,94 (d, 1H), 2,01 (d, 1H), 2,06 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,35 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,53-6,63 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,31 (s, 1H)

Ejemplo 239

5-{[5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 600 mg de 4-(3-metil-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 316 mg de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona, se obtiene la imina correspondiente. Al igual que en el ejemplo 3 se transforman 460 mg de imina por reacción con 5,2 ml de tetracloruro de titanio (1M in dicloromtano) en 23 ml de diclorometano y se obtienen 36 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,45 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,96 (d, 1H), 2,10 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,40 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 8,63 (s, 1H)

Ejemplo 240

5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, se prepara la correspondiente imina partiendo de 1,0 g 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 494 mg de 5-amino-ftalazin-1-ona. Al igual que en el ejemplo 3, se transforman 775 mg de imina por reacción con 24,9 ml de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) en 46 ml de diclorometano y se obtienen 483 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,47 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,99 (d, 1H), 2,13 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,56 (s, 1H)

Ejemplos 241 y 242

(-)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona y

(+)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona

Separación de (+/-)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CH IRALPAK AD®, Fa DAICEL) con hexano/etanol (90:10, v/v). De este modo se obtiene

el enantiómero (-): Fp. = 267-270°C y

el enantiómero (+): Fp. = 263-265°C, $[\alpha]_D$ +6,5° (c = 1,2, $CHCl_3$)

Ejemplo 243

5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-amino]-ftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el

ejemplo 3, partiendo de 20 mg de 5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona con 0,13 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) a 40°C, se obtienen 19 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,43 (s, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,91 (d, 1H), 2,01 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 12,46 (s, 1H)

Ejemplo 244

(-)-5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-amino]-2-metilftalazin-1-ona

Por un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3, partiendo de 100 mg (-)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona con 2,1 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) en 1 ml de diclorometano a 40°C, se obtienen 94 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,43 (s, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,91 (d, 1H), 2,01 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 19,46 (s, 1H)

Ejemplo 245

(+)-5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-amino]-ftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3, partiendo de 100 mg (+)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona con 2,1 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) en 1 ml de diclorometano a 40°C se obtienen 82 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,43 (s, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,91 (d, 1H), 2,01 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 12,46 (s, 1H)

Ejemplo 246

5-{[2-hidroxi-5-metoxi-2-(trffluorometil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 500 mg de 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 287 mg de 5-amino-ftalazin-1-ona, se obtiene la imina correspondiente. Al igual que en el ejemplo 3 se transforman 320 mg de imina por reacción con 7,2 ml tetracloruro de titanio (1M en diclormetano) en 20 ml de diclorometano y se obtienen 80 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,43 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,95

(d, 1H), 2,06 (d, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,38 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,54 (s, 1H)

Ejemplos 247 y 248

(-)-5-{[2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona y

(+)-5-{[2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Separación de (+/-)-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-5-metoxi-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) con etanol como material eluyente. De este modo se obtiene

el eantiómero (-): MS (EI): M^+ = 447, $[\alpha]_D$ -3,4° (c = 0,7, $CHCl_3$) y

el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 447, $[\alpha]_D$+3,7° (c = 1,1, $CHCl_3$)

Ejemplo 249

5-{[2-hidroxi-5-metoxi-2-(pentafluoroetil)-4,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-ftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 250 mg de 4-(2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(pentafluoroetil)pentanal y 118 mg de 5-amino-ftalazin-1-ona, se obtiene la imina correspondiente. Al igual que en el ejemplo 3 se transforman 65 mg de imina por reacción con 0,38 ml de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) en 6 ml de diclorometano y se obtienen 8 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,40 (s, 1H), 1,55 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 2,29 (d, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 5,46 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,63-7,73 (m, 2H), 8,43 (s, 1H)

Ejemplo 250

5-{[6-cloro-4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-8-fluoro-quinolin-2(1H)-ona

5-amino-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona

10 g 2,5-difluoroanilina y 6 g piridina en 350 ml de diclorometano se mezclan por goteo a 0°C con 12,9 g cloruro de ácido cinámico y se agita a 0°C hasta que se ha transformado completamente. La preparación se vierte sobre ácido clorhídrico 2N y se extrae con diclorometano. Se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra al vacío. El sólido obtenido se mezcla con 11,1 g cloruro de aluminio y se calienta 8 horas a 150°C. Después de efectuar

una cromatografía en gel de sílice se obtienen 2,9 g de 5,8-difluorquinolin-2(1H)-ona. Esta se transforma en 100 ml etilenglicol en presencia de 780 mg óxido de cobre(II) durante 20 horas a 200°C en una atmósfera de amoníaco a 60 bar. Después de cromatografía en gel de sílice se obtiene así 5-amino-8-fluorquinolin-2(1H)-ona como la fracción A y 2,5-diamino-8-fluorquinolin como la fracción B.

Fracción A: ^{1}H-NMR (DMSO): δ = 5,73 (s, 2H), 6,28 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 11,31 (s, 1H).

Fracción B: ^{1}H-NMR (DMSO): δ = 5,36 (s, 2H), 6,23 (dd, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H).

5-{[6-cloro-4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-8-fluoro-quinolin 2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 250 g 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 137 mg de 5-amino-8-fluoroquinolin-2(1H)-ona, se obtiene la imina correspondiente. El compuesto del título se obtiene con un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3 por transformación de la amina formada con 1,4 ml solución de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano).

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,53 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,22

(s, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 6,51-6,61 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 8,21 (dd, 1H).

Ejemplo 251

2-amino-5-{[6-cloro-4,4-dimetil-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-8-fluoro-quinolin

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 250 g 4-(3-cloro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 137 mg 2,5-diamino-8-fluorquinolin, se obtiene la imina correspondiente. El compuesto del título se obtiene con un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3 por transformación de la imina formada con 1,0 ml solución de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano).

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,54 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H).

Ejemplos 252 y 253

5-{[4,4-dimetil-6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-8-fluoro-quinolin-2(1H)-ona y

2-amino-5-{[4,4-dimetil-6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-8-fluoro-quinolin

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el

ejemplo 10, partiendo de 237 g 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 137 mg de una mezcla de 5-amino-8-fluorquinolin-2(1H)-ona y 2,5-diamino-8-fluorquinolin, se prepara una mezcla de las correspondientes iminas. En forma análoga a la descripta en el ejemplo 3 se transforma la mezcla de iminas con 2,5 ml solución de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano)y se obtienen los dos compuestos del título después de efectuar una cromatografía en gel de silice.

Fracción A. ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,53 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,08 (d, 1H), 2,23 (d, 1H), 3,95 (d, 3H), 5,11 (s, 1H), 6,50-6,61 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 8,22 (dd, 1H).

Fracción B:^{1}H-NMR (CD_3OD): δ =1,52 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,08 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 6,40-6,57 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,02-7,20 (m, 2H), 8,18 (t, 1H).

Ejemplo 254

5-{[7-fluoro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclobutan-1,1'-naftalen-4-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

3-{(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclobutil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal

En forma análoga a la síntesis de 4(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal

en el ejemplo 3 se obtiene 3-{[3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclobutil}-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal partiendo de 2,6-difluoranisol y ciclobutancarbonitrilo.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,75-1,90 (m, 1H), 2,10-2,40 (m, 3H), 2,46-2,57 (m, 2H), 2,83 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 3,94 (d, 3H), 6,75 (dt, 1H), 6,83-7,02 (m, 2H), 8,94 (s, 1H).

5-{[7-fluoro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclobutan-1,1-naftalen-4yl]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 350 g 3-{(3-fluoro-2-metoxifenil)ciclobutil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal y 200 mg de 5-amino-quinclin-2(1H)-ona, se obtiene la imina correspondiente. En forma análoga a la descripta en el ejemplo 3 se transforma la imina con 1,6 ml solución de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) y se obtienen 35 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 2,10-2,29 (m, 4H), 2,40-2,56 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 2H), 2,93-3,06 (m, 1H), 4,09 (d, 3H), 5,14 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 8,20 (d, 1H).

Ejemplo 255

5-{[3,8-dihidroxi-7-fluoro-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclobutan-1,1′-naftalen-4-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3, partiendo de 20 mg de 5-{[7-fluoro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclobutan-1,1'-naftalen-4-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona con 0,22 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) a temperatura ambiente, se obtienen 12 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,8H,94 (m, 1H), 2,08-2,27 (m, 3H), 2,28-2,41 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 3,08 (q, 1H), 3,44 (q, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

Ejemplo 256

5-{[7-fluoro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclopentan-1,1'-naftalen-4-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

3-{(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopentil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil) pentanal-

En forma análoga a la síntesis de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentanal e el ejemplo 3, se obtiene 3-{(3-fluoro-2-metoxifenil)-ciclopentil)-2-hidroxi-2-trifluorometil-pentanal partiendo de 2,6-difluoranisol y ciclopentancarbonitrilo.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,15-2,26 (m, 8H), 2,33 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,98 (d, 3H), 6,82-6,93 (m, 2H), 6,94-7,05 (m, 1H), 8,98 (s, 1H).

5-{[7-fluoro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-

3,4-dihidro-2H-espiro(ciclopentan-1,1-naftalen-4-il]amino}-quinolin 2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 350 g 3-{(3-fluoro-2-metoxi-fenil)ciclobutil}-2-hidroxi-2-(trifluorometil)pentanal y 190 mg de 5-amino-quinolin-2(1H)-ona, se obtiene la imina correspondiente. En forma análoga a la descripta en el ejemplo 3 se transforma la la imina con 5,25 ml solución de tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) y se obtienen 193 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,53-1,67 (m, 1H), 1,73-2,15 (m, 6H), 2,28-2,48 (m, 3H), 3,95 (d, 3H), 4,81 (bs, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,47-6,58 (m, 3H), 6,82 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 257

5-{[3,8-dihidroxi-7-fluoro-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclopentan-1,1'-naftalen-4-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 3, partiendo de 60 mg de 5-{[7-fluoro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclopentan-1,1'-naftalen-4-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona con 0,25 ml solución de BBr_3 (1M en diclorometano) a temperatura ambiente, se obtienen 17 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,45-1,57 (m, 1H), 1,72-1,88 (m,

2H), 1,90-2,12 (m, 3H), 2,18-2,43 (m, 3H), 2,70-2,85 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplo 258

5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 1,0 g 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 560 mg de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona, se obtiene la imina correspondiente. Al igual que en el ejemplo 3 se convierte la imina formada por reacción con 10 ml solución de tribromuro de boro (1M en diclorometano) y se obtienen 45 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 1,47 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,97 (d, 1H), 2,07 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,41 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

Ejemplos 259 y 260

(-)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona y

(+)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-

metilftalazin-1-ona

Separación de (+/-)-5-{[2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona:

La mezcla de enantiómeros se separa por cromatografía en sustrato quiral (CHIRALPAK ADO, Fa DAICEL) con hexano / etanol (90: 10, vvv). De este modo se obtiene

el enantiómero (-): MS (EI): M^+ = 451, $[\alpha]_8$-34,6° (c = 1,3, $CHCl_3$) y

el enantiómero (+): MS (EI): M^+ = 451 , $[\alpha]_D$+35,4° (c = 1,3, $CHCl_3$).

Ejemplos 261 y 262

5-{[7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, Diastereómero B y

5-{[7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona. Diastereómero A

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 800 mg de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 380 mg de 5-amino-2-metilftalazin-1-ona, se obtiene la imina correspondiente. Al igual que en el ejemplo 3 se convierte la imina formada por reacción con 9,4 ml solución de tribromuro de boro (1M en diclorometano) y se obtienen 37 mg

del diastereómero B de 5-{[7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona como la fracción A y 11 mg del diastereómero A de 5-{[7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona como la fracción B.

Fracción A: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,40 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,92 (d, 1H), 2,25 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

Fracción B: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,55 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,07 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,18-7,28 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,56 (s, 1H).

Ejemplo 263

5-{[7-cloro-3,8-dihidroxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclohexan-1,1'-naftalen-4-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

3-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-ciclohexil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propanal

Se mezclan 9,57 g (30,79 mmol) de ácido 3-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-ciclohexil]-2-oxopropiónico (este compuesto se preparó, partiendo de los correspondientes materiales de partida, en forma análoga a lo descrito en el documento WO 98/54159) con 191 ml de etanol y 3,4 ml de ácido sulfúrico

concentrado. Después de cocer cinco horas a reflujo se centrifuga la preparación hasta secar y el residuo se mezcla con 500 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina. Después de secar y eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se obtienen 7,07 g (67,8%) del éster deseado.

Se disuelven 7,07 g (20,87 mmol) etil-3-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-ciclohexil]-2-oxopropionato en 33 ml de tetrahidrofurano y se mezcla con 3,56 g (25,04 mmol) (trifluorometil)-trimetilsilano. Después de la adición de 51,1 mg de fluoruro de tetrabutilamonio se agita la preparación durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con metil-ter-butiléter, se lava una vez con agua y a continuación con solución salina. Después de elaborar en forma convencional el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Los 5,71 g (60,4%) de producto aislados se mezclan en 70 ml de tetrahidrofurano con 3,98 g (12,61 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita una hora a temperatura ambiente. Después de mezclar la mezcla de reacción con agua se extrae con metil-ter-butiléter. Después de efectuar un procesamiento empleando medios convencionales el residuo se

somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 2,63 g (51,1%) del compuesto deseado: etil-2-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-ciclohexilmetil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropionato.

Se disuelven 1,59 g (3,89 mmol) del éster descrito anteriormente en 14 ml de dietiléter y se mezcla a 0°C por porciones con 110,7 mg (2,92 mmol) de hidruro de aluminio y litio. Después de agitar dos horas a 0 - 5°C se agregan por goteo, cuidadosamente, 3,4 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se agita vigorosamente durante diez minutos a temperatura ambiente. Después de extraer varias veces la fase acuosa con metil-ter-butiléter los extractos orgánicos combinados se tratan empleando medios convencionales. Después de efectuar una cromatografía instantánea se obtienen 750 mg (52,8%) de una mezcla que consiste en dos tercios del aldehído deseado y un tercio del éster. Al mismo tiempo se obtienen 201,4 mg del respectivo alcohol (no purificado).

5-{2[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-ciclohexilmetil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilidenamino}-1H-quinolin-2-ona

375 mg (0,683 mmol) del aldehído descrito en el párrafo anterior (junto con el éster) se calientan en 3,6 ml xilol con 109,4 mg (0,683 mmol) 5-amino-1H-quinolin-2-ona y 388,3 mg (1,366 mmol) isopropilato de titanio-IV durante tres horas a reflujo. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se mezcla con una solución saturada de cloruro de

sodio y acetato de etilo. Después de agitar vigorosamente durante diez minutos se vierte la mezcla sobre Extrelut y se eluye con 100 ml de diclorometano. Después de eliminar el solvente por centrifugación, el residuo restante se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan, además de 145 mg de éster, 231,6 mg (66,9%, referido al contenido de aldehído) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,15-2,18 (9 H), 2,38-2,65 (2H), 2,96 (1H), 3,93 (3H), 4,61 (1H), 6,40-6,60 (2H), 6,62-6,81 (2H), 7,08 (1H), 7,29-7,59 (3H), 8,07 (1H), 12,28 (1H).

5-{(7-cloro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclohexano-1,1'-naftalen-4-il)]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Se disuelven 151,6 mg (0,299 mmol) de la imina descrita más arriba en 2,3 ml de diclorometano. Después de agregar por goteo 1,96 ml (1,796 mmol) tetracloruro de titanio a -15°C se agita cuatro horas a esta temperatura. A 0°C se agrega cuidadosamente solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan y se elimina el solvente. Después de efectuar una cromatografía instantánea se obtienen 67,9 mg (44,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,30-1,90 (8H), 2,18 (1H), 2,30 -2,50 (1H), 2,53-2,70 (1H), 2,90 (1H), 4,00 (3H), 5,19

(1H), 6,52 (1H), 6,62 (1H), 6,70 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,38 (1H), 8,23 (1H).

5-{(7-cloro-3,8-dihidroxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclohexano-1,1'-naftalen-4-il)}amino}-quinolin 2(1H)-ona

65,9 mg (0,13 mmol) del éter cíclico descrito en el párrafo anterior se mezclan con 2,6 ml tribromuro de boro (1M en diclorometano) y se agita tres horas a temperatura ambiente. A -5°C se agregan por goteo cuidadosamente, solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrae a continuación, tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se seca con sulfato de sodio y el residuo quew queda después de eliminar el solvente se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 51,3 mg (80,1%) del fenol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,15-1,87 (8H), 2,01 (1H), 2,40 -2,90 (3H, la señal del DMSO también cae en este rango), 5,29 (1H), 6,02 (1H), 6,20 (1H), 6,43 (1H), 6,48-6,65 (2H), 6,75 (1H), 7,15-7,30 (2H), 8,20 (1H), 9,10 (1H), 11,58 (1H).

Ejemplo 264

5-{[7-cloro-3,8-dihidroxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclohexano-1,1'-naftalen-4-il]lamino}-2H-isoquinolin-1-ona

5-{[7-cloro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-

dihidro-2H-espiro(ciclohexano-1,1'-naftalen-4-il)]amino}-2H-isoquinolin-1-ona

Se ciclan 149,7 mg (0,295 mmol) de imina (preparada según los descrito para el ejemplo 263, utilizando los correspondientes materiales iniciales) con 1,93 ml (1,772 mmol) tetracloruro de titanio. Después de un procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografíaren se obtienen 34,9 m (23,3%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,20-1,85 (8H), 2,05-2,50 (3H), 2,69 (1H), 3,93 (3H), 5,34 (1H), 5,98 (1H), 6,13 (1H), 6,80 (1H), 6,97 (1H), 7,05 (1H), 7,18 (1H), 7,20-7,38 (2H), 7,50 (1H), 11,25 (1H).

5-{[7-cloro-3,8-dihidroxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclohexano-1,1'-naftalen-4-il)]amino}-2H-isoquinolin-1-ona

26,8 mg (0,053 mmol) del éter descrito más arriba se someten a una separación en éter, como se ha descrito en el ejemplo 263. Después del desarrollo habitual de la reacción y de la cromatografía, se obtienen 13,5 mg (51,8%) del fenol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,15-1,85 (8H), 2,00 (1H), 2,40-2,90 (3H), 5,30, (1H), 5,95 (1H), 6,09 (1H), 6,73 (1H), 6,81 (1H), 7,04 (1H), 7,10-7,30 (3H), 7,50 (1H), 9,12 (1H), 11,23 (1H).

Ejemplo 265

7'-cloro-4'-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-8'-metoxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclohexano-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

A 129,8 mg (0,248 mmol) de la correspondiente imina, disuelta en2,4 ml de diclorometano, se agregan por goteo a -20°C, 1,61 ml (1,488 mmol) cloruro de titanio-IV. Después de agitar una hora y media a una temperatura de entre -20°C y +5°C se procesa la preparación empleando medios convencionales. Se aíslan después de efectuar una cromatografía instantánea, 11,4 mg (8,8%) del compuesto deseado.

MS (C1): 524 (100%)

Ejemplo 266

5-{[7-cloro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclopropil-1,1'-naftalen-4-il)]amino}-quinolin-2(1H)-ona

3-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propanal

Se mezclaron 15,12 g (56,27 mmol) ácido 3-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropiónico (este compuesto se preparó partiendo de los materiales iniciales correspondientes, en forma análoga a lo descrito en el documento WO 98/54159) con 350 ml de etanol y 6,3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de hervor cinco horas a reflujo se centrifuga la preparación hasta secarla y se mezcla el residuo con 700 ml de solución saturada bicarbonato de

sodio. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución de bicarbonato de sodio y solución salina. Después de secar y de eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución acetato de etilo/hexano). Se obtienen 12,36 g (74%) del éster deseado.

Se disuelven 6,18 g (20,83 mmol) etil-3-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-ciclopropil]-2-oxopropionato en 33 ml de tetrahidrofurano y se mezcla con 3,55 g (24,99 mmol) (trifluorometil)-trimetilsilano. Después de la adición de 51 mg de fluoruro de tetrabutilamonio se agita la preparación durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con metil-ter-butiléter, se lava una vez con agua y a continuación con solución salina. Después de efectuar un procesamiento habitual empleando medios convencionales, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Los 5,65 g (66,4%) de producto aislados se mezcladon en 76 ml de tetrahidrofurano con 4,34 g (13,75 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio y se agitó una hora a temperatura ambiente. Después de mezclar la mezcla de reacción con agua, se extrae con metil-ter-butiléter. Después de efectuar un procesamiento habitual empleando medios convencionales el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 2,39 g (47,4%) del compuesto deseado: etil-2-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-

ciclopropilmetil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropionato.

Se disuelven 0,850 mg (2,32 mmol) del éster descrito más arriba en 8 ml de dietiléter y se mezcla por porciones, a 0°C, con 66 mg (1,74 mmol) hidruro de aluminio y litio. Después de agitar dos horas a temperatura de entre 0 y 5°C se agregan cuidadosamente por goteo 2,7 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se agita exhaustivamente diez minutos a temperatura ambiente. Después de extraer varias veces la fase acuosa con metil-ter-butiléter se tratan los extractos orgánicos combinados como es habitual, empleando medios convencionales. Después de efectuar una cromatografía instantánea se obtienen 490 mg (65,5%) de una mezcla que consiste en escasamente dos tercios del aldehído deseado y un tercio del éster.

5-{2-[1-(3-cloro-2-metoxifenil)-ciclopropilmetil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilidenamino}-1H-quinolin-2-ona

Se calientan 490 mg (0,972 mmol) del aldehído descrito en el párrafo anterior (en forma de mezcla con el éster) en 5,1 ml xilol con 155,7 mg (0,972 mmol) 5-amino-1H-quinolin-2-ona y 552,6 mg (1,944 mmol) isopropilato de titanio-IV durante tres horas a reflujo. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se mezcla con una solución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. Después de agitar exhaustivamente diez minutos, la mezcla se vierte sobre Extrelut y se eluye con 200 ml de diclorometano. Después de

eliminar el solvente, el residuo restante se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan, además de 93,9 mg de éster, 312,8 mg (69,2%, referido al contenido de aldehído) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,63-0,75 (1H), 0,79-0,90 (1H), 1,04-1,19 (2H), 2,10 (1H), 3,10 (1H), 4,00 (3H), 4,73 (1H), 6,74 (1H), 6,64 (1H), 6,75 (1H), 6,88-7,02 (2H), 7,29-7,43 (2H), 7,70 (1H), 8,10 (1H), 12,32 (1H).

5-{[7-cloro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclopropan-1,1'-naftalen-4-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Se disuelven 232,8 mg (0,501 mmol) de la imina descrita más arriba en 4,7 ml de diclorometano. Después de agregar por goteo 3,3 ml (3,009 mmol) tetracloruro de titanio a -20°C se agita cuatro horas a esta temperatura. A 0°C se adiciona cuidadosamente solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan y se elimina el solvente. Después de efectuar una cromatografía instantánea se obtienen 111,8 mg (48%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 0,78-1,15 (3H), 1,78-2,09 (3H), 3,75 (3H), 5,06, (1H), 6,10-6,30 (3H), 6,45 (1H), 6,60 (1H), 6,98 (1H), 7,20 (1H), 7,30 (1H), 8,23 (1H), 11,60 (1H).

Ejemplo 267

5-{[7-cloro-3,8-dihidroxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclopropan-1,1'-naftalen-4-il)]amino}-2H-isoquinolin-1-ona

5-{[7-cloro-3-hidroxi-8-metoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(ciclopropan-1,1-naftalen-4-il)]amino}-2H-isoquinolin-1-ona

Se ciclan 113,8 mg (0,245 mmol) de imina (preprada según lo descrito en el ejemplo 263, utilizando los materiales iniciales correspondiente), disueltos en 2,3 ml de diclorometano, con 1,6 ml (1,472 mmol) tetracloruro de titanio. Después de efectuar un procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografía se obtienen 36,8 m (32,3%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 0,80-1,12 (3H), 1,82-2,09 (3H), 3,76 (3H), 5,09, (1H), 5,95 (1H), 6,37 (1H), 6,68 (1H), 6,81 (1H), 6,96 (1H), 7,16-7,28 (2H), 7,30 (1H), 7,52 (1H), 11,30 (1H).

5-{[7-cloro-3,8-dihidroxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-espiro(cicloptopan-1,1-naftalen-4-il)]amino}-2H-isoquinolin-1-ona

22,7 mg (0,049 mmol) del éter descrito más arriba se somete a una separación en éter como se ha descrito en el ejemplo 263. Después de realizar la reacción habitual empleando medios convencionalesen y de la cromatografía se

obtienen 10,9 mg (45,5%) del fenor deseado.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 0,55-0,63 (1H), 0,73-0,84 (1H), 1,40-1,51 (1H), 1,80 (1H), 1,95-2,10 (2H), 5,02 (1H), 6,69 (1H), 6,75 (1H), 6,80 (1H), 6,98 (1H), 7,08 (1H), 7,25 (1H), 7,59 (1H).

Ejemplo 268

7'-cloro-4'-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3',4'-dihidro-3'-(trifluorometil)espiro[ciclopropan-1,1'(2'H-naftalen]-3',8'-diol

7'-cloro-4-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-3,4-dihidro-8'-metoxi-3'-(trifluorometil)-espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3'-ol

A 121,3 mg (0,252 mmol) de la correspondiente imina, disuelta en 2,4 ml de diclorometano, se agregan por goteo a -20°C, 1,64 ml (1,512 mmol) cloruro de titanio-IV. Después de agitar una hora y media a temperatura de entre -20°C y +5°C se procesa la preparación como es habitual. Después de efectuar una cromatografía instantánea se aíslan 7,4 mg (6,1 %) del compuesto deseado (con agunas impurezas).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,84-1,10 (3H), 1,92-2,13 (3H), 2,82 (3H), 3,79 (3H), 4,90 (1H), 5,65 (1H), 6,34 (1H), 7,00 (1H), 7,16 (1H), 7,37 (1H), 9,35 (1H).

7'-cloro-4'-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il]amino]-3',4'-dihidro-3'-(trifluorometil)espiro[ciclopropan-1,1'(2'H)-naftalen]-3',8'-diol

Se mezclan 40 mg (0,083 mmol) de la correspondiente imina a 0°C con 1,1 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de agitar trescuartos de hora a esta temperatura se adiciona cuidadosamente por goteo, solución saturada de bicarbonato de sodio y luego la mezcla de reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan y se elimina el solvente. Después de efectuar una cromatografía instantánea se obtienen 15 mg (38,6%) del fenol deseado.

MS (CI): 468 (100%)

Ejemplo 269

[6-hidroxi-1-metoxi-8,8-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-acetonitrilo

Metil-2-metoxi-3-metilbenzoato (RS 2690 F2)

Se introducen 199,9 g (1,45 mol) carbonato de potasio en 1,5 l dimetilformamida. A temperatura ambiente se agregan por goteo 100 g (657,29 mmol) ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, disueltos en 250 ml de dimetilformamida. Después de agitar 30 minutos se agregan por goteo 90 ml yoduro de metilo y la preparación se agita durante la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina. Después de secar se elimina el

solvente y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 70,21 g (59,3%) del compuesto deseado.

'H-N MR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,32 (3H), 3,85 (3H), 3,93 (3H), 7,07 (1H), 7,35 (1H), 7,65 (1H).

2-(2-metoxi-3-metilfenil)-propan-2-ol

A 311,7 ml bromuro de metilmagnesio en dietiléter se agregan por goteo 70,21 g (3M) (389,64 mmol) metil-2-metoxi-3-metilbenzoato, disuelto en 640 ml de tetrahidrofurano. Con esto se calienta la mezcla de reacción a prox. 48°C. La preparación se agita tres horas a temperatura ambiente. Con enfriado por baño de hielo se agregan por goteo aprox. 1,5 l solución saturada de cloruro de amonio y se agita una hora exhaustivamente. Después de extrae tres veces con metil-ter-butliléter se lavan los extractos orgánicos combinados con solución salina, seeca y se elimina el solvente. Se aíslan 71,37 g (> 100%) del compuesto deseado, que se lo usa en bruto en el siguiente paso.

'H-N MR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,65 (6 H), 2,33 (3H), 3,89 (3H), 4,55 (1H), 6,99 (1H), 7,10 (1H), 7,18 (1H).

Etil-4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-2-oxopentanoato

Se preparan 71,37 g (395,96 mmol) 2-(2-metoxi-3-metilfenil)-propan-2-ol y 149 g (791,92 mmol) éster eténico del ácido 2-trimetilsilaniloxiacrílico en 1,1 l diclorometano. A -78°C se agregan por goteo 44,8 ml (379,91

mmol) tetracloruro de estaño y la preparación se agita luego tres horas a esta baja temperatura. Se agregan por goteo cuidadosamente 1,4 l de solución der carbonato de potasio semiconcentrada y la mezcla de reacción se lleva a sí a temperatura ambiente. La preparación se filtra y el filtrado se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se seca con sulfato de sodio y se elimina el solvente. El residuo se somete varias veces a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 45,81 g (41,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,30 (3H), 1,50 (6 H), 2,30 (3H), 3,39 (2H), 3,78 (3H), 4,17 (2H), 6,97 (1H), 7,07 (1H), 7,15 (1H).

Etil-2-hidroxi-4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoato

Se reunieron 20 g (71,90) etil-4-(2-metoxi-3-metil-fenil)-4-metil-2-oxopentanoato y 12,3 g (86,28 mmol) (trifluorometil)trimetilsilano en 117 ml de tetrahidrofurano. A temperatura ambiente se agregan 180 mg fluoruro de tetrabutilamonio. (calentar a aprox. 35°C). Después de agitar durante la noche se adicionan 22,7 g (71,90 mmol) fluoruro de tetrabutilamonio y la preparación se agita tres horas a temperatura ambiente. Después de diluir mit metil-ter-butiléter se lavan las fases orgánicas tres veces con

agua y una vez con solución salina. Después de secar y eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 16,33 g (65,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,19 (3H), 1,43 (3H), 1,49 (3H), 2,30-2,44 (4H), 2,82 (1H), 3,50-3,68 (2H), 3,84 (3H), 4,00-4,13 (2H), 6,92 (1H), 7,00-7,10 (2H).

4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-(trifluorometil)-pentano-1,2-diol

Se disuelven 16,33 g (46,88 mmol) del éster descrito más arriba en 160 ml de dietiléter y se mezcla a 0°C y por porciones con 3,56 g (93,76 mmol) hidruro de aluminio y litio. Después de agitar durante el fin de semana a temperatura ambiente se agregan por goteo cuidadosamente, solución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se agita exhaustivamente una hora. Después de extraer tres veces con metil-ter-butiléter se lavan los extractos orgánicos combinados con solución salina, se secan y el residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) después de eliminar el solvente. Se aíslan 10,76 g (74,9%) del diol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (3H), 1,58 (3H), 1,84 (1H), 2,24 (1H), 2,36 (3H), 2,59 (1H), 2,88 (1H), 3,28-3,40 (2H), 3,88 (3H), 6,99 (1H), 7,10 (1H), 7,20 (2H).

4-(3-bromometil-2-metoxifenil)-4-metil-2-

(trifluorometil)pentano-1,2-diol

Se disuelven 3 g (9,79 mmol) 4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-(trifluorometil)-pentano-1,2-diol en 22 ml de tetracloruro de carbono y se mezcla con 1,91 g (10,60 mmol) NBS y 5 mg de peróxido de benzoilo y se cuece 24 horas a reflujo. Después de filtrar la succinimida en un filtro de fibra de vidrio se vuelve a lavar con diclorometano y se elimina el solvente. El residuo (5,42 g > 100%) se usa en bruto en el siguiente paso.

[2-metoxi-3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dimetilbutil)fenil]acetonitrilo

5,42 g (14,07 mmol) del compuesto de bromo descrito más arriba se mezclan con una mezcla de dimetilformamida y agua (14 y 10,5 ml) con 1,37 g (14,07 mmol) cianuro de potasio y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina y después de secar, se elimina el solvente por centrifugación. Después de efectuar una cromatografía instantánea se obtienen 2,6 g (55,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (3H), 1,60 (3H), 1,72 (1H), 2,22 (1H), 2,50 (1H), 2,92 (1H), 3,20-3,45 (2H), 3,80 (2H), 3,88 (3H), 7,13 (1H), 7,30-7,42 (2H).

(2-metoxi-3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-formil-1,1-

dimetilbutil)fenil]acetonitrilo

Se enfrían 0,26 ml (2,99 mmol) cloruro de oxalilo en 6,6 ml de diclorometano a -78°C. Después de agregar por goteo 0,42 ml (5,98 mmol) dimetilsulfóxido, disuelto en 1,2 ml de diclorometano, se agita otros 10 minutos y a continuación se agregan por goteo 900 mg (2,72 mmol) [2-metoxi-3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-hidroximetil-1,1-dimetilbutil)fenil]acetonitrilo en 2,6 ml de diclorometano. Después de agitar dos horas a -78°C se agregan por goteo 1,88 ml (13,58 mmol) de trietilamina, se deja que la preparación llegue a temperatura ambiente y a continuación se agita una hora y media a temperatura ambiente. Después de mezclar con agua se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido sulfúrico al 1%, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con solución salina. Después de secar y de eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía instantánea. Quedan 599,4 mg (67,1%) del aldehído deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,51 (3H), 2,32 (1H), 3,20 (1H), 3,51 (1H), 3,78 (2H), 3,89 (3H), 7,09 (1H), 7,19 (1H), 7,35 (1H), 9,06 (1H).

{2-metoxi-3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilimino)-metil]-butil)-fenil}acetonitrilo

Se calientan 200 mg (0,607 mmol) del aldehído descrito

679
667

más arriba en 3,4 ml xilol con 97,3 mg (0,607 mmol) 5-amino-1H-quinolin-2-ona y 345,1 mg (1,214 mmol) isopropilato de titanio-IV durante tres horas a reflujo. Después de terminada la reacción se agrega solución salina y acetato de etilo. Después de agitar exhaustivamente durante 30 minutos a temperatura ambiente se vierte la preparación sobre Extrelute y se eluye con 200 ml de diclorometano. Después de eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 228,7 mg (79,8%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (3H), 1,59 (3H), 2,38 (1H), 3,26 (1H), 3,34-3,55 (2H), 3,85 (3H), 4,66 (1H), 6,29 (1H), 6,69-6,80 (2H), 6,90 (1H), 7,16 (1H), 7,30-7,47 (2H), 7,51 (1H), 7,97 (1H), 12,18 (1H).

[6-hidroxi-1-metoxi-8,8-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-acetonitrilo

Se mezclan 141,2 mg (0,299 mmol) imina a 0°C con 4,5 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano y se agita cuatro horas. Después de agregar por goteo solución saturada de bicarbonato de sodio se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina. Después de secar y eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 8 mg (5,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,52 (3H), 1,70 (3H), 2,05

(1H), 2,19 (1H), 3,69 (2H), 3,79 (3H), 5,00-5,16 (2H), 5,64 (1H), 6,38 (1H), 6,50 (1H), 6,62 (1H), 7,05-7,19 (2H), 7,30 (1H), 8,15 (1H), 10,76 (1H).

Ejemplo 270

[5-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino]-6-hidroxi-1-metoxi-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-acetonitrilo

{2-metoxi-3-[4,4,4-trifluoro-3-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il-iminometil)-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]fenil}acetonitrilo

200 mg (0,61 mmol) del aldehído descrito en el ejemplo 269 se calientan con 107,5 mg (0,61 mmol) 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolin y 345,1 mg (1,214 mmol) tetracloruro de titanio en 3,4 ml xilol durante 3 horas a reflujo. Después de efectuar un procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografíaren se aíslan 129,5 mg (43,7%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,41 (3H), 1,67 (3H), 2,35 (1H), 2,99 (3H), 3,35 (1H), 3,38-3,56 (2H), 3,85 (3H), 4,61 (1H), 6,50-6,60 (2H), 6,75 (1H), 7,17 (1H), 7,45 (1H), 7,55 (1H), 9,47 (1H).

[5-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-hidroxi-1-metoxi-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-acetonitrilo

Se ciclan y se procesa como de costumbre, 100,9 mg

(0,21 mmol) de la imina descrita más arriva con 3,1 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano a 0°C. Se aíslan después de efectuar una cromatografía instantánea y siguiente separación de placas, 7,5 mg (7,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,58 (3H), 1,74 (3H), 2,09-2,28 (2H), 2,95 (3H), 3,78 (2H), 3,83 (3H), 5,02 (1H), 5,30 (1H), 5,61 (1H), 6,69 (1H), 7,18-7,32 (2H), 7,50 (1H), 9,38 (1H).

Ejemplo 271

1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,6-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol *2-hidroxi-4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal*

2 g (6,53 mmol) del 4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metil-(trifluorometil)-pentano-1,2-diol descrito en el ejemplo 269 se oxidan según Swern en forma análoga a lo descrito en este ejemplo para dar el aldehído. Después de procesamiento habitual empleando medios convencionales y purificación por cromatografía instantánea se aíslan 1,20 g (60,3%) del aldehído deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,46 (3H), 1,50 (3H), 2,23 (1H), 2,32 (3H), 3,38 (1H), 3,60 (1H), 3,85 (3H), 6,93(1H), 7,00 (1H), 7,10 (1H), 8,95 (1H).

1,1,1-trifluoro-2-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-

ilimino)-metil]-4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol

150 mg (0,493 mmol) del aldehído descrito se transforman como de costumbre y como ya se ha descrito varias veces con 87,3 mg (0493 mmol) 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina y 280,3 mg (0,986 mmol) tetraisopropilato de titanio en 2,5 ml xilol para dar la imina. Después de efectuar una cromatografía se aíslan 174,9 mg (76,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,41 (3H), 1,65 (3H), 2,01 (3H), 2,29 (1H), 2,90 (3H), 3,49 (1H), 3,80 (3H), 4,55 (1H), 6,19 (1H), 6,50-6,60 (2H), 7,03 (1H), 7,40 (1H), 7,62, (1H), 9,30 (1H).

1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,6-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen 2-ol

Se ciclan 174,9 mg (0,377 mmol) de la imina descrita más arriba con tetracloruro de titanio en diclorometano a 0°C. La ejecución, el procesamiento y la cromatografía se lleva a cabo como ya se ha descrito varias veces. Se aíslan 159,7 mg (91,3%) del compuesto deseado en forma de mezcla de diastereómeros en una relación de 9:1 (los datos de NMR se refieren a los diastereómeros principales).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,59 (3H), 1,73 (3H), 2,10-2,28 (2H), 2,32 (3H), 2,86 (3H), 3,81 (3H), 4,99 (1H), 6,05 (1H), 6,10 (breit, 1H), 6,52 (1H), 6,89 (1H), 6,95-7,16

(2H), 9,20 (1H).

Ejemplo 272

1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,6-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol *1,1,1-trifluoro-2-[(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-(2-metoxi-3-metilfenil)-4-metilpentan-2-ol*

150 mg (0,493 mmol) del aldehído descrito se transforman como de costumbre y como ya se ha descrito varias veces con 96,2 mg (0,493 mmol) 5-amino-7,8-difluoro-2-metilquinazolina y 280,3 mg (0,986 mmol) tetraisopropilato de titanio en 2,5 ml xilol para obtener imina. Después de efectuar una cromatografía se aíslan 155,5 mg (65,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,63 (3H), 2,07 (3H), 2,28 (1H), 2,98 (3H), 3,50 (1H), 3,83 (3H), 4,49 (1H), 6,28 (1H), 6,52-6,62 (2H), 7,03 (1H), 7,62 (1H), 9,36 (1H).

1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,6-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se ciclan 155,5 mg (0,323 mmol) de la imina descrita más arriba con tetracloruro de titanio en diclorometano a 0°C. La ejecución, procesamiento y romatografía se lleva a cabo como ya se ha descrito varias veces. Se aíslan 101,6 mg (65,3%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (3H), 1,73 (3H), 2,08-2,28 (2H), 2,32 (3H), 2,93 (3H), 3,81 (3H), 4,93 (1H), 5,42 (1H), 5,81 (1H), 6,58 (1H), 6,95-7,09 (2H), 9,24 (1H).

Ejemplo 273

5-[2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelven 50 g (339,72 mmol) 3-metoxibencilcianuro en 530 ml de DMF y se mezcla con 96,4 g (6792,4 mmol) yoduro de metilo. Después de enfriar a 0°C se adicionan 21,5 g (492,2 mmol) NaH (suspensión al 55%) por porciones a la mezcla de reacción en el curso de cuatro horas. Después de 18 horas a temperatura ambiente se vierte la preparación sobre 700 ml de agua helada y se extrae tres nveces con 500 ml de dietiléter por vez. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina. Después de secar con sulfato de sodio retira por filtrado el medio de secado y el solvente en un evaporador rotativo. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se obtienen 48,9 g (82,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,73 (6 H), 3,85 (3H), 6,85 (1H), 7,02 (1H), 7,07 (1H), 7,31 (1H).

2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanal

Se disuelven 25 g (142,67 mmol) del nitrilo descrito más arriba en 570 ml de tolueno. A -65 a -60°C se agregan por goteo en el curso de 75 minutos, 178 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en tolueno. Después de agitar dos horas a esta temperatura se empieza a agregar por gotas 815 ml de una solución de ácido L-(+)-tartárico al 20%. Después de 150 mililitros la temperatura ha subido a -10 °C. El resto de la solución de ácido tartárico se agrega en forma continua y la preparación se agita 16 horas exhaustivamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita dos veces con 600 ml de dietiléter por vez. Los extractos orgánicos combinados se agitan con agua y solución salina, se secan y se elimina el solvente. El residuo obtenido (25,1 g = 98,8%) se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,47 (6 H), 3,83 (3H), 6,78-6,90 (3H), 7,30 (1H), 9,50 (1H).

Etil-E-4-(3-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoato

Se colodcan 33,6 g (114,3 mmol) éster trieténico de ácido fosfonacético en 148 ml de tetrahidrofurano. A 0°C se agregan por goteo 79,7 ml de una solución 2M de LDA en THF/heptano/etilbenceno (una hora y media). Después de agitar una hora se agregan por goteo a 0°C, 24,3 g (136,34 mmol) 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanal, disuelto en 130 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar cinco dúas a temperatura ambiente se vierte la mezcla de reacción sobre

250 ml cloruro de amonio diluido y se extrae dos veces con 400 ml de dietiléter por vez. Los extractos orgánicos combinados se tratan como de costumbre y el residuo resultante se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 27,2 g (80,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,49 (6 H), 3,81 (3H), 4,20 (2H), 5,80 (1H), 6,78 (1H), 6,85 (1H), 6,90 (1H), 7,12 (1H), 7,25 (1H).

Etil-4-(3-metoxifenil)-4-metilpentanoato

27,2 g (109,5 mmol) etil-E-4-(3-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoat en 293 ml de acetato de etilo se mezclan con 2,72 g paladio sobre carbón (al 10%) y se agita 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. El catalizador se retira por filtrado en un filtro de fibra de vidrio y el residuo que queda después de copncentrar (27,2 g = 99,2%) se usa en bruto, en la siguiente reacción.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,21 (3H), 1,32 (6 H), 1,90-2,10 (4H), 3,82 (3H), 4,05 (2H), 6,74 (1H), 6,89 (1H), 6,93 (1H), 7,25 (1H).

Etil-4-(3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoato

Se disuelven 27,2 g (108,65 mmol) etil-4-(3-metoxifenil)-4-metilpentanoato en 380 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se enfría a -70°C a -65°C. En el curso de dos horas se agregan por goteo 304 ml de una

solución molar 0,5 de bis-(trimetilsililamida) de potasio en tolueno y luego la mezcla de reacción se sigue agitando 75 minutos a -70°C. A continuación se agregan por goteo 39,7 g (152,11 mmol) reactivo de Davis, disuelto en 380 ml de tetrahidrofurano, en el curso de 90 minutos. Después de agitar dos horas a -70°C se agregan lentamente por goteo 195 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, se retira el baño frío y se agita exhaustivamente 30 minutos. Después de extraer con dietiléter (dos veces con 800 ml por vez) se tratan los extractos orgánicos combinados como de costumbre empleando medios convencionales con agua y solución salina. Después de eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 20,9 g (72,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,29 (3H), 1,40 (3H), 1,48 (3H), 1,85 (1H), 2,20 (1H), 2,50 (1H), 3,81 (3H), 3,99 (1H), 4,18 (2H), 6,76 (1H), 6,95 (1H), 7,00 (1H), 7,28 (1H).

Etil-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato

Se disuelven 2019g (78,47 mmol) etil 4-(3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-pentanoato en 820 ml de diclorometano y se mezclan con 273 ml de dimetilsulfóxido. Después de la adición de 39,7 g (392,36 mmol) de trietilamina la preparación se mezcla por porciones con 31,2 g (196,18 mmol) complejo SO_3/piridina y a continuación se

agita 16 horas a temperatura ambiente. Se retiran aprox. 400 ml de diclorometano en un evaporador rotativo. Luego se mezcla la mezcla de reacción con 312 ml de solución saturada de cloruro de amonio mientras se enfría ligeramente y se agita exhaustivamente durante 20 minutos. Después de extraer dos veces con dietiléter (800 ml por vez) se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y solución salina. El residuo que queda después de eliminar el solvente se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 15,59 g (75,3%,) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,28 (3H), 1,48 (6 H), 3,18 (2H), 3,80 (3H), 4,12 (2H), 6,74 (1H), 6,90 (1H), 6,95 (1H), 7,25 (1H).

Etil-*4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-(trimetilsililoxi)-pentanoato*

Se disuelven 15,59 g (58,98 mmol) etil-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato en 96 ml de tetrahidrofurano y se mezcla a 0°C con 10,1 g (70,78 mmol) (trifluorometil)-trimetilsilano. Después de la adición de 144,5 mg fluoruro de tetrabutilamonio se agita dos y tres cuarto horas a 0 - 5°C. La preparación se vierte sobre 150 ml agua helada, se extrae dos veces con dietiléter (300 ml por vez) y los extractos orgánicos combinados se tratan como de costumbre empleando medios convencionales. Después de

eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 17,10 g (71,3%) del producto deseado (contaminado), que se emplea como tal en el siguiente paso.

4-(3-metoxifenil)-2-(trifluorometil) pentano-1,2-diol

Se disuelven 6,77 g (16,65 mmol) (rac.) etil-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-(trimetilsililoxi)-pentanoato en 61 ml de dietiléter y se mezcla a 0°C, por porciones, con 1,26 g (33,31 mmol) hidruro de aluminio y litio. La mezcla de reacción se agita una hora a 5°C y una hora y media a temperatura ambiente. Para la hidrólisis, la mezcla se mezcla por goteo con 30 ml de solución saturada $NaHCO_3$ mientras se enfrúa en baño de hielo. Se agita una hora con baño de hielo y exhaustivamente durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se aspira y se lava con dietiléter. El filtrado se concentra en un evaporador rotativo y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 5,64 g (71,2%) de una mezcla en la cual el grupo trimetilsililo está parcialmente en el grupo hidroxilo primario y en parte en el secundario. Por lo tanto, la mezcla (5,64 g) se disuelve sin otra purificación en 72 ml de tetrahidrofurano y se mezcla con 4 g (12,79 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio, trihidrato y se agita 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

diluye con agua y se extrae dos veces con 150 ml de dietiléter por vez. Después de lavar la fase orgánica reunida con agua y solución salina, se seca el solvente y se centrifuga. El producto bruto (5,8 g) se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) junto con otra preparación realizada (usado 7,97 g; rendimiento, 10,4 g de producto bruto). Se aíslan de las dos preparaciones, 10,07 g del diol deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,53 (3H), 2,10-2,25 (1H), 2,80 (1H), 3,29-3,48 (2H), 3,83 (3H), 6,78 (1H), 6,97 (1H), 7,00 (1H), 7,28 (1H).

4-(3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal

Se oxidan según Swern 10,07 g (34,45 mmol) del diol descrito más arriba como ya se ha descrito varias veces para obtener el correspondiente aldehído. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se obtienen 7,16 g (71,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,48 (3H), 2,32 (1H), 2,69 (1H), 3,69 (1H), 3,82 (3H), 6,78 (1H), 6,88 (1H), 6,93 (1H), 7,25 (1H), 8,88 (1H).

5-[4-(3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-pentilidenamino)-2-metil-2H ftalazin-1-ona

300 mg (1,033 mmol) del 4-(3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-

(trifluorometil)-pentanal descrito más arriba se convierten con 180,9 mg (1,033 mmol) 5-amino-2-metil-2H-ftalazin-1-ona en imina. Después de la reacción, procesamiento acostumbrado y cromatografía se obtienen 318,2 mg (68,8%) de la imina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,36 (3H), 1,55 (3H), 2,49 (1H), 2,78 (1H), 3,50 (3H), 3,90 (3H), 4,72 (1H), 6,40 (1H), 6,59 (1H), 6,78 (1H), 6,90 (1H), 7,05 (1H), 7,28 (1H, en la práctica bajo cloroformo), 7,53 (1H), 8,30 (1H), 8,43 (1H).

5-(2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

Se ciclan 100 mg (0,223 mmol) de imina como en el ejemplo 146 con tetracloruro de titanio en diclorometano. Se aíslan 43,4 mg (43,4%) del compuesto deseado en forma de mezcla de diastereómeros.

MS (ES+): 448 (100%)

5-[2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-2-metil-2H-ftalazin-1-ona

37 mg (0,082 mmol) del éter descrito en el párrafo anterior se transforman como en el ejemplo 146 con tribromuro de boro. Después de la reacción y el procesamiento habitual empleando medios convencionalesen se obtienen 20,9 mg (58,4%) del compuesto deseado en forma de mezcla de

diastereómeros.

MS (ES+): 434 (100%)

Ejemplo 274

1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

4-(3-metoxifenil)-1,1,1-trifluoro-2-{[8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino]-metil}-4-metil-pentan-2-ol

400 mg (1,722 mmol) 4-(3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal se convierten en imina como en el ejemplo 146 con 305,1 mg (1,722 mmol) 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina. Después de efectuar una cromatografía se aíslan 494,4 mg (79,8%) d la imina deseada.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,34 (3H), 1,58 (3H), 2,40 (1H), 2,79 (1H), 3,00 (3H), 3,48 (3H), 4,78 (1H), 6,29-6,42 (2H), 6,74 (1H), 6,90 (1H), 7,00 (1H), 7,28-7,40 (2H), 9,64 (1H).

1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (AM 2016)

150 mg (0,347 mmol) de imina se ciclan en 2,5 ml de diclorometano a 0°C, con 1 ml de tetracloruro de titanio como en el ejemplo 146. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano) se obtienen 87,1 mg (58,1 %) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,42 (3H), 1,58 (3H), 2,08-2,23 (2H), 2,87 (3H), 3,79 (3H), 5,28 (1H), 6,73 (1H),

6,82 (1H), 6,99 (1H), 7,23 (1H), 7,68 (1H), 9,68 (1H).

1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorrnetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

Se mezclan 60 mg (0,133 mmol) 4-(3-metoxifenil)-1,1,1-trifluoro-2-([8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino]-metil)-4-metilpentan-2-ol mientras se enfría con hielo, con 1,3 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano. Al cabo de 45 minutos de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se mezcla con hielo y se agrega por goteo, solución saturada de bicarbonato de sodio hasta alcanzar un pH de 8. Se retira el baño y la mezcla se agita exhaustivamente 15 minutos. Después de extraer con acetato de etilo se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y a continuación con solución salina0.Después de secar se elimina el solvente y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se obtienen finalmente 19,5 mg (33,5%) del compuesto deseado .

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,41 (3H), 1,56 (3H), 2,07-2,21 (2H), 2,89 (3H), 5,24 (1H), 6,60 (1H), 6,78-6,91 (2H), 7,13 (1H), 7,59 (1H), 9,68 (1H).

Ejemplo 275

5-(2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona

5-[2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-

(trifluorometil)pentilidenamino]-2H-isoquinolin-1-ona

271 mg (0,936 mmol) 4-(3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal se transforman, como ya se ha descrito varias veces, con 150 mg (0,936 mmol) 5-amino-2H-isoquinolin-1-ona para obtener imina. Después de efectuar una cromatografía se aíslan 341,1 mg (84,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1,33 (3H), 1,55 (3H), 2,39 (1H), 2,79 (1H), 3,56 (3H), 4,95 (1H), 6,38-6,55 (2H), 6,78 (1H), 6,79-6,95 (2H), 7,09 (1H), 7,12-7,35 (3H), 8,31 (1H), 11,09 (1H).

5-(2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona

150 mg (0,347 mmol) de la imina descrita más arriba se ciclan como en el ejemplo 274 con tetracloruro de titanio en diclorometano para obten er el compuesto deseado. Después de efectuar una cromatografía se aíslan 18,8 mg (12,5%).

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,42 (3H), 1,58 (3H), 2,05-2,24 (2H), 3,79 (3H), 5,15 (1H), 6,73 (1H), 6,89 (1H), 6,96 (1H), 7,05 (1H), 7,10-7,25 (2H), 7,49 (1H), 7,70 (1H).

5-(2,*6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona*

Se ciclan 90 mg (0,208 mmol) de la imina descrita más arriba como en el ejemplo 274 directamente con tribromuro de boro para obtener fenol libre. Después de efectuar un

procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografíaren se obtienen 53,8 mg (61,7%) del compuesto deseado en forma de mezcla de diastereómeros en una relación de 3:2.

MS (ES+): 419 (100%)

Ejemplo 276

5-(2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

5-[2-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)pentilidenamino]-1H-quinolin-2-ona

300 mg (1,033 mmol) 4-(3-metoxifenil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)-pentanal se transforman como ya se ha descrito varias veces, con 165,4 mg (1,033 mmol) 5-amino-1H-quinolin-2-ona para dar imina. Después de efectuar una cromatografía se aíslan 414,3 mg (92,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,33 (3H), 1,53 (3H), 2,40 (1H), 2,78 (1H), 3,58 (3H), 4,85 (1H), 6,08 (1H), 6,49 (1H), 6,72-6,83 (2H), 6,90 (1H), 7,08 (1H), 7,28-7,38 (3H), 8,18 (1H), 12,53 (1H).

5-(2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

150 mg (0,347 mmol) de la imina descrita más arriba se cicliza como en el ejemplo 274 con tetracloruro de titanio en diclorometano para obtener el compuesto deseado. Después

de efectuar una cromatografía se aíslan 35,8 mg (23,8%) de diastereómeros A y otros 14,3 mg (9,5%) de mezcla de diastereómeros. Los datos espectroscópicos se refieren al diastereómero purificado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,42 (3H), 1,59 (3H), 2,05-2,24 (2H), 3,80 (3H), 5,18(1H), 6,52 (1H), 6,61 (1H), 6,65-6,79 (2H), 6,95 (1H), 7,20 (1H), 7,39 (1H), 8,23 (1H).

5-(2,6-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-1H-quinolin-2-ona

Se ciclan 90 mg (0,208 mmol) de la imina descrita más arriba como en el ejemplo 274 directamente con tribromuro de boro para obtener fenol libre. Después de efectuar un procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografíaren se obtienen 37,6 mg (43,1%) del compuesto deseado en forma de mezcla de diastereómeros en una relación de 4:1.

MS (ES+): 419 (100%)

Ejemplo 277

7-fluoro-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

4-bromometil-1-fluoro-2-metoxibenzeno

Se calientan a reflujo durante la noche 41,7 g (297,54 mmol) 2-fluoro-5-metilanisol con 59,9 g (327,48 mmol) N-bromsuccinimida y 145 mg de peróxido de benzoilo en 945 ml

de tetracloruro de carbono. La mezcla de reacción se filtra en filtro de fibra de vidrio y el residuo (72,85 g > 100%) se usa en bruto en el siguiente paso después de eliminar el solvente.

(4-fluoro-3-metoxifenil)-acetonitril

Se introducen 72,85 g del compuesto de bromo descrito más arriba en una mezcla de 330 ml de dimetilformamida y 209 ml de agua. Después de la adición de 32,5 g (498,86 mmol) cianuro de calcio a temperatura ambiente (ligero calentamiento) se agita la preparación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina y después de secar se eliminan el solvente por centrifugación. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (material de elución acetato de etilo/hexano). Se aislan 33,34 g (61,4%) del nitrilo deseado.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3,72 (2H), 3,93 (3H), 6,83 (1H), 6,93 (1H), 7,09 (1H).

2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropionitril

Se colocan 16,67 g (100,93 mmol) (4-fluoro-3-metoxifenil)-acetonitrilo con 30,1 g (211,96 mmol) de yoduro de metilo en 158 ml de dimetilformamida. A 0°C se agregan por porciones, 8,50 g (211,96 mmol) de una suspensión al 55-60% de hidruro de sodio. Después de agitar durante la noche

a temperatura ambiente se vierte la mezcla de reacción en agua helada y a continuación se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar y eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 5,11 g (26,2%) del compuesto deseado y 6,18 g del compuesto de monometilo, que se vuelve a alquilar.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,72 (6 H), 3,92 (3H), 6,95 (1H), 7,00-7,12 (2H).

2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropionaldehído

9,37 g (48,50 mmol) 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropionitril se reducen con 39,98 ml (72,48 mmol) de una solución 1,2M de DIBAL en tolueno a -78°C, tal como se ha descrito en algunos ejemplos anteriores. Para la hidrólisis se usa isopropanol y ácido tartárico. Se aíslan 9,31 g de una mezcla que consiste en un tercio de material inicial y dos tercios del aldehído deseado. Esta mezcla se somete nuevamente a una reacción con DIBAL a -78°C y después de procesamiento da una mezcla (9,18g) que consiste en el nitrilo, el aldehído y el respectivo alcohol. Esta mezcla se reduce una vez más con DIBAL, pero esta vez a una temperatura de -10 a 0°C. Después de hidrolizar con isopropanol se aíslan 1,45 g del aldehído deseado y 5,68 g del respectivo alcohol. Este alcohol se oxida como ya se ha

descrito varias veces en condiciones de Swern para obtener aldehído. Después de efectuar un procesamiento habitual y purificación empleando medios convencionales se aíslan 5,09 g del aldehído deseado.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,48 (6 H), 3,90 (3H), 6,75-6,87 (2H), 7,09 (1H), 9,49 (1H).

Etil-(E)-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-metilpent-2-enoato

Se disuelven 6,10 g 27,23 mmol) acetato de trietilfosfonio en 16,5 ml de tetrahidrofurano. A 0°C se agregan por goteo 14,9 ml (29,12 mmol) LDA y la preparación se agita 30 minutos a 0°C. Después de agregar por goteo 5,34 g (27,22 mmol) del aldehído descrito más arriba, disuelto en 16,5 ml de tetrahidrofurano, la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. A 0°C se agregan cuidadosamente agua por goteo, se agita exhaustivamente diez minutos y a continuación se agita tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina y se secan. Después de eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 5,75 g (79,3%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,29 (3H), 1,48 (6 H), 3,90 (3H), 4,20 (2H), 5,80 (1H), 6,79-6,90 (2H), 7,02 (1H), 7,10 (1H).

Etil-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-metilpentanoato

5,75 g (21,59 mmol) etil-(E)-(4-fluoro-3-metoxifenil)-

4-metilpent-2-enoato se hidrogenan en 80 ml de etanol con ayuda de 307,3 mg Pd/C (al 10%) durante la noche en una atmósfera de hidrópgeno. La mezcla de reacción se aspira por un filtro de vidrio y se elimina el solvente. Se aíslan 5,69 g (98,3%) del compuesto deseado que se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,22 (3H), 1,31 (6 H), 1,90-2,10 (4H), 3,90 (3H), 4,08 (2H), 6,83 (1H), 6,91 (1H), 7,00 (1H).

Etil-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoato

5,69 g (21,21 mmol) etil-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-metilpentanoato se transforman como en el ejemplo 273 con 7,76 g (26,70 mmol) reactivo de Davis. Después del procesamiento allí descrita y cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetatc de etilo/hexano) se obtienen 2,98 g (49,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,29 (3H), 1,40 (3H), 1,48 (3H), 1,83 (1H), 2,20 (1H), 2,56 (1H), 3,85-3,99 (4H), 4,13 (2H), 6,90 (1H), 6,95-7,08 (2H).

Etil-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato

2,78 g (9,78 mmol) etil-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilpentanoato se oxidan como en el ejemplo 273 con SO_3/Py en diclorometano para dar el respectivo cetoéster. Después de cromatografía instantánea se obtienen

2,48 g (89,9%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,28 (3H), 1,48 (6 H), 3,15 (2H), 3,90 (3H), 4,12 (2H), 6,88 (1H), 6,90-7,03 (2H).

4-(4-fruoro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilfenil-2-(trifluorometil) pentanal

2,48 g (8,79 mmol) etil-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoato se convierten por medio de la secuencia descrita en el ejemplo 273, trifluorometación con reactivo de Ruppert, reducción del éster con hidruro de aluminio y litio para obtener alcohol y a continuación, oxidación del alcohol según Swern para obtener el aldehído. Se aíslan finalmente en los tres pasos, 382,3 mg del aldehído deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (3H), 1,48 (3H), 2,32 (1H), 2,66 (1H), 3,68 (1H), 3,90 (3H), 6,80-6,92 (2H), 7,02 (1H), 8,88 (1H).

1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilimino)-metil]-4-metilpentan-2-ol

127,4 mg (0,413 mmol) 4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metilfenil-2-(trifluorometil)-pentanal se transforman con 73,2 mg (0,413 mmol) 8-fluoro-2-metiquinazolin y 235,1 mg (0,827 mmol) isopropilato de titanio-IV en 2,2 ml xilol como ya se ha descrito varias veces en la respectiva imina. Después de efectuar una cromatografía instantánea se aíslan 138,5 mg (71,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (3H), 1,56 (3H), 2,44 (1H), 2,72 (1H), 2,99 (3H), 3,68 (3H), 4,77 (1H), 6,38 (1H), 6,70-6,90 (3H), 7,38-7,48 (2H), 9,65 (1H).

7-fluoro-1-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,6-diol

20 mg (0,043 mmol) de la imina descrita más arriba se transforman con 0,6 ml tribromuro de boro (solución 1M en diclorometano) a 0°C y se convierten así en el fenol ciclizado. Después de efectuar una cromatografía instantánea se aíslan 7,1 mg (36,6%).

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,41 (3H), 1,56 (3H), 2,06-2,22 (2H), 2,89 (3H), 5,24 (1H), 6,84 (1H), 6,89-7,04 (2H), 7,59 (1H), 9,69 (1H).

Ejemplo 278

5-[7-fluoro-2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1H-quinolin-2-ona

5[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentilidenamino]-1H-quinolin 2-ona

127 mg (0,413 mmol) del aldehido descrito en el ejemplo 277 se transforman como allí se describe con 66,32 mg (0,413 mmol) 5-amino-1H-quinolin-2-ona para obtener imina.

Después de efectuar una cromatografía instantánea se

aíslan 89,2 mg (47,9%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,37 (3H), 1,53 (3H), 2,43 (1H), 2,71 (1H), 3,71 (3H), 4,85 (1H), 6,10 (1H), 6,70-6,92 (4H), 7,30-7,42 (3H), 8,15 (1H), 12,42 (1H).

5-[7-fluoro-2-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1H-quinolin-2-ona

89,2 mg (0,198 mmol) de la imina descrita más arriba en 1,9 ml de diclorometano se transforman con 1,3 ml (1,188 mmol) tetracloruro de titanio en éter cíclico. Después de efectuar una cromatografía instantánea se obtienen 5,7 mg del compuesto deseado.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,60 (3H), 2,00-2,29 (2H), 3,88 (3H), 5,00 (1H), 5,07 (1H), 5,68 (1H), 6,45-6,60 (3H), 6,85-7,02 (2H), 7,32 (1H), 8,20 (1H), 10,05 (1H).

Ejemplo 279

6-fluoro-1-[(2-metilquinolin-5-il)amino]-4-etil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD); δ = 0,97 (s, 3H), 1,79 (qdd, 1H), 1,96 (qdd, 1H), 2,19 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplos 280 y 281

5-{[7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona, Diastereómero A y

5-{[7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona, Diastereómero B

Empleando un procedimiento análogo al descripto en el ejemplo 10, partiendo de 800 mg de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y 348 mg de 5-amino-quinolin-2(1H)-ona, se obtiene la imina correspondiente. Se obtiene por reacción de 800 mg de imina con 7,9 ml solución de tribromuro de boro (1H en diclorometano) 16 mg del diastereómero A de 5-{[7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona (Fracción A) y 79 mg del diastereómeros B de 5-{[7-bromo-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Fracción A: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,40 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,90 (d, 1H), 2,25 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 3H), 8,20 (d, 1H).

Fracción B: ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 1,54 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplo 282

1,6-dihidroxi-8,8-dimetil-5-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

Se disuelven 75 mg (0,166 mmol) 5-(6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-2H-isoquinolin-1-ona en 1,3 ml 1-metil-2-pirrolidinona y se transforman con 16,27 mg (0,332 mmol) cianuro de sodio y 36,27 mg (0,166 mmol) bromuro de níquel-II, como se describe en el ejemplo 160 en el microondas. La mezcla de reacción de color negro se coloca en un filtro de fibra de vidrio. Después de lavar con acetato de etilo se mezcla el filtrado con otros 60 ml de acetato de etilo. Se agita con agua y solución salina. Después de secar, se elimina el solvente y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (placa amino; Medio de elución metanol/diclorometano). Se aíslan 16,2 mg (22,1%) del nitrilo deseado.

MS (ES+): 444 (100%); IR (Mikroskop, Matriz: Diamante): 2230.

Ejemplo 283

(rac.) 5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

5 Amino-isoquinolin-1(2H)-ona

Ester meténico de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico

Se colocan 30 g (165,6 mmol) ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 150 ml de metanol y después de la adición de 2,9 ml de ácido sulfúrico concentrado se cuece dos días a reflujo. Después de enfriar se aspira el cristalizado (25,55 g = 79%) y se lo emplea como tal en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,50 (3H), 3,85 (3H), 7,56 (1H), 8,00 (1H), 8,05 (1H).

Ester meténico de ácido 2-(bromometil)-3-nitrobenzoico

Se colocan 25,55 g (130,9 mmol) éster meténico de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico en 300 ml de tetracloruro de carbono con 25,6 g (141,7 mmol) N-bromosuccinimida y se mezcla con 62,8 mg de peróxido de benzoilo. Después de cocer siete días a reflujo se aspira la succinimida después de enfriar y a continuación se centrifuga el filtrado hasta secar. El residuo es el compuesto deseado que se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,00 (3H), 5,66 (2H), 7,55 (1H), 7,95 (1H), 8,10 (1H).

5-nitroisocumarina

Se agitan 16,4 g (84,03 mmol) metil éster de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico con 26,8 g (225,1 mmol) dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en 85 ml de dimetilformamida durante 12 horas a 130°C. El solvente se retira en un evaporador rotativo, el residuo se toma con metil-, ter-butiléter y se lava tres veces con agua. Después de lavar con una solución

saturada NaCl, se seca la fase orgánica. Después de retirar por filtrado el medio de secado y eliminar el solvente, el residuo se somete restante a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 8,73 g (54,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,39 (1H), 7,45 (1H), 7,68 (1H), 8,49 (1H), 8,65 (1H).

5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona

Se incorporan 2,51 g (13,13 mmol) 5- nitroisocumarina rn 100 ml de etanol. Se inyecta amoníaco a presión en el autoclave. El producto precipita y se extrae. Se aíslan 1,98 g (79,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 6,97 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (1H), 8,43 (1H), 8,57 (1H), 11,5 (1H).

5-aminoisoquinolin-1(2H)-ona

Se incorporan 268,3 mg (1,51 mmol) 5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona con 376,5 mg de cloruro de amonio y 2,6 ml de agua en 14 ml de etanol y 5,4 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición por porcuines de 1,23 g de polvo de cinc (calentar a 30 a 35°C) se agita dos zwei horas. La mezcla de reacción se aspira sobre un filtro de fibra de vidrio y se vuelve a lavar con acetato de etilo. Después de lavar el filtrado con agua y solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se seca como de costumbre con medios convencionales. Se retira el medio de secado y se elimina el

solvente, lo que da 196,5 mg (88,1%) de la amina deseada.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 5,6 (2H), 6,68 (1H), 6,87,45 (1H), 7,00 (1H), 7,17 (1H), 7,39 (1H), 11,7 (1H).

2-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelven 14,48 g (91,56 mmol) 2,6-difluoro-3-metilanisol en 800 ml de tolueno. Después de la adición de 272,2 ml (137,35 mmol) de una solución molar 0,5 de hexametildisilazida de potasio en tolueno se agregan por goteo 25,31 g (366,26 mmol) isobutironitrilo. La preparación se agita 10 días a temperatura ambiente y a continuación se vierte sobre solución HCl 1M. Después de extraer tres veces con metil-ter-butiléter se lavan los extractos orgánicos combinados con una solución saturada NaCl y se seca. Después de centrifugar y cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se obtienen 10,32 g (49,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,77 (6 H), 2,29 (3H), 4,09 (3H), 6,86 (1H), 6,95 (1H).

2-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilpropanal

Se disuelven 10,32 g (45, 33 mmol) de nitrilo descrito más arriba en 138 ml de tolueno. Bajo gas protector se agregan por goteo a -70°C, 37,4 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en tolueno. Después de agitar tres horas se agregan por goteo 7,92 ml de isopropanol y después de breve

agotación, 516 ml de una solución al 10% de ácido L-(+)-tartárico. La temperatura aumenta y la preparación se agita exhaustivamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se agita dos veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se agitan con solución salina, se secan y se elimina el solvente. Dado que el residuo obtenido (11,61 g > 100%) aún contiene aprox. 30% material inicial, se lo vuelve a someter a condiciones de reducción, con la diferencia que al procesar se omite el isopropanol. Se aíslan 9,94 g de un producto, que además del aldehído deseado también contiene el producto inicial y el respectivo alcohol. Esta mezcla se vuelve a mezclar con una solución DIBAH 1,2M en tolueno versetzt, aunque esta vez a -20° C y se vuelve a agitar a -10 a 0°C, para obtener un compuesto unitario. Después de efectuar un procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se obtienen finalmente 5,82 g del respectivo alcohol y 1,50 g del aldehído. El alcohol (5,82 g = 27,42 mmol) se convierte en aldehído por oxidación en condiciones Swern a -78°C. Después de efectuar un procesamiento habitual empleando medios convencionales y una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se aíslan 5,22 g (90,6%) del aldehído deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (6 H), 2,29 (3H),

3,85 (3H), 6,83-6,98 (2H), 9,59 (1H).

Etil éster de ácido de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metilpent-2-eno

A una solución de 8,62 g (32,96 mmol)éster trieténico de ácido 2-etoxi-fosfonacético en 20 ml THF absoluto se agregan por goteo a 0°C, 17,1 ml de una solución 2 molar LDA en THF. Después de agitar 40 minutos a 0°C, se agregan por goteo 6,72 g (31,96 mmol) 2-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilpropanal, disuelto en 20 ml de THF, a 0°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se mezcla cuidadosamente la mezcla de reacción con 80 ml de agua y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan y después de filtrar el medio de secado se elimina el solvente por centrifugación. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 8,74 g (84,3%) de una mezcla de que además del compuesto deseado también contiene aún material inicial (aldehído), el cual se separa en el siguiente paso.

Ácido de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metilpent-2-eno

Se mezclan 8,74 g (26,95 mmol) etil éster de ácido de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metilpent-2-eno con 245 ml una solución NaOH 1N en etanol/agua (2:1) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El etanol se

74
699

retira en un evaporador rotativo y el residuo se diluye con agua y se extrae dos veces con metil-tert-butiléter. Los extractos orgánicos combinados contienen el aldehído no convertido de la reacción descrita más arriba. Las fases acuosas se acidifican cuidadosamente con enfriamiento por baño de hielo, con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 3. y se extraen tres veces con 300 ml metil-ter-butiléter por vez. Estos extractos etéricos se lavan con solución salina, se secan, se elimina el solvente y el residuo (6,41 g = 80,3%) se usa en bruto en el paso sigfuiente. El aldehído recuperado se somete nuevamente a la sequencia de uina reacción Homer-Wittig y siguiente saponificación. De esta manera se obtienen otros 2,29 g del compuesto deseado ácido de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metilpent-2-eno. Dado que el compuesto es una mezcla E/Z (no tiene una relación 1:1), en el espectro NMR solamente se indica la posición de las señales.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,98, 1,40, 1,53, 2,21, 3,38, 3,75-3,88, 6,72-6,85,7,00.

Ácido 4-(3-fluor 2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

8,70 g (29,36 mmol) del ácido de (E/Z)-4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metilpent-2-eno obtenido en la preparación anterior se mezcla con 139 ml de ácido sulfúrico 1 molar y 13,9 ml de acetato de etilo y se agita dos días a

90°C de temperatura del baño. Después de enfriar, la preparación se basifica con carbonato de potasio sólido (cuidado, forma espuma). Se extrae tres veces con metil-ter-butiléter y los extractos orgánicos combinados se desechan después de control DC. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico conc. y se agita tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos etéreos se lavan con solución salina, se secan y se elimina el solvente. El residuo restante (6,04 g = 76,6%) se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (6 H), 2,25 (3H), 3,50 (2H), 3,93 (3H), 6,82 (1H), 6,95 (1H).

Etil éster de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se disuelven 6,04 g (22,52 mmol) ácido 4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico en 140 ml de etanol, se mezcla con 2,5 ml de ácido sulfúrico y se cuece seis horas a reflujo. El etanol se retira en un evaporador rotativo y el residuo se mezcla cuidadosamente con 300 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con solución salina. Después de secar, separar el medio de secado por filtrado y eliminación del solvente por centrifugado, el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de eti-

lo/hexano). Se aislan 5,58 g (83,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,29 (3H), 1,47 (6 H), 2,23 (3H), 3,40 (2H), 3,95 (3H), 4,17 (2H), 6,79 (1H), 6,90 (1H). *Etil éster de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-trifluorometil-2-trimetilsililoxi-pentanoico*

Se disuelven 5,58 g (18,83 mmol) etil éster de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico en 30 ml de THF y se mezclan a 0°C, con 3,21 g (22,6 mmol) (trifluorometil)-trimetilsilano y 46,1 mg fluoruro de tetrabutilamonio. Después de agitar 6 horas a 0 - 5°C, la preparación se vierte en agua helada. Se extrae tres veces con metil-ter-butiléter y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se obtienen 7,5 g (90,8%) del compuesto deseado.

4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentano-1,2-diol

Se disuelven 7,5 g (17,1 mmol) etil éster de ácido 4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-trimetilsililoxi-pentanoico en 60 ml de dietiléter y se mezcla por porciones, a 0 - 5°C con 1,3 g (34,2 mmol) $LiAlH_4$. Después de agitar 5 horas a temperatura ambiente se agregan cuidadosamente por goteo a la mezcla de reacción mientras se enfría en baño de hielo 60 ml de solución

saturada $NaHCO_3$. Se agita una hora exhaustivamente a temperatura ambiente. Después de extraer con metil-ter-butiléter se agita la fase orgánica con solución salina, se seca y se elimina el solvente. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se obtienen 3,65 g (65,8%) del diol deseado.

MS (CI): 342 (100%), 181 (18%).

4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se incorporan 1,57 g (12,31 mmol) cloruro de oxalilo en 27 ml de diclorometano y se enfrían a -78°C. Después de agregar por goteo 1,93 g DMSO, disuelto en 5,2 ml de diclorometano, se vuelve a giatar la preparación cinco minutos. Luego se agregan por goteo 3,65 (11,26 mmol) 4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-pentano-1,2-diol, disuelto en 11,5 ml diclorometano. Después de agitar dos horas se mezcla la preparación cuidadosamente con 6,61 ml (56,28 mmol) de trietilamina. Después de agitar exhaustivamenteem una hora y media a temperatura ambiente se agrega agua y la preparación se agita dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido sulfúrico al 1 %, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución salina. Después de secar la fase orgánica, se elimina el solvente. Quedan 2,79 g (76,9%) del aldehído que se lo usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,41 (3H), 1,45 (3H), 2,15-2,30 (5 H), 3,29 (1H), 3,60 (1H), 4,02 (3H), 6,70-6,82 (2H), 9,10 (1H).

(rac.)-5-{[4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-1(2H)-ona

150 mg (0,465 mmol) 4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal, 74,5 mg (0,465 mmol) 5-amino-isoquinolin-1(2H)-ona y 264,4 mg (0,930 mmol) tetraisopropilato de titanio se agitan en 2,5 ml xilol cinco horas a 120°C. La mezcla se diluye con acetato de etilo y use lava na vez con solución salina. El solvente se elimina por centrifugado y el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aislan 98,6 mg (45,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,58 (3H), 1,89 (3H), 2,29 (1H), 3,30 (1H), 4,00 (3H), 4,79 (1H), 6,38 (1H), 6,67-6,78 (2H), 6,80 (1H), 7,20 (1H), 7,38 (1H), 7,55 (1H), 8,32 (1H), 11,0 (1H).

(rac.) 5-{[6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona)

A 98,6 mg (0,212 mmol) de la mezcla descripta en el paso anterior rac-5-{[4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-

trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-1(2H)-ona, se agregan cuidadosamente por goteo a 0°C 1,39 ml (1,27 mmol) tetracloruro de titanio y a continuación se agita tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla cuidadosamente a 0°C, con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada NaCl. Después de secar sobre sulfato de sodio, se elimina el solvente y el residuo restante se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 63,3 mg (64,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,52 (3H), 1,67(3H), 2,05-2,20 (5 H), 3,98 (3H), 5,10 (1H), 6,80-6,95 (2H), 7,08 (1H), 7,19 (1H), 7,40 (1H), 7,70 (1H).

(rac.) 5-{['6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

59,7 mg (0,128 mmol) (rac.) 5-{[6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona se mezclan a 0° C con 1,3 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se agita una hora a 0 - 5°C. Luego se agrega por goteo cuidadosamente a -10 °C solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar 10 minutos exhaustivamente a temperatura ambiente, se extrae

la preparación tres veces con metil-ter-butiléter. Las fases orgánicas se secan y el residuo se somete a cromatografía instantánea después de eliminar el solvente centrifugación por centrifugación. Se aíslan 46,5 mg (80,3 %) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD). δ = 1,56 (3H), 1,70 (3H), 2,00-2,20 (5 H), 5,09 (1H), 6,65 (1H), 6,85 (1H), 7,05 (1H), 7,18 (1H), 7,39 (1H), 7,68 (1H).

Ejemplo 284

(rac) 5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

5 Aminoquinolin-2(1H)-ona

4,5 g 5-nitroquinolin-2(1H)-ona (Chem. Pharm. Bull. 29, 651 (1981)) se hidrogenan en 200 ml de acetato de etilo y 500 ml de metanol, en presencia de 450 mg de paladio sobre carbón activo como catalizador, a presión normal, con hidrógeno, hasta su transformación completa. El catalizador se retira por filtración a través de tierras diatomáceas y la solución de reacción se concentra al vacío. Se obtienen 3,8 g del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

^{1}H-NMR (DMSO): δ = 5,85 (bs, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 11,39 (bs, 1H)

rac-5-{[4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-

4-metil-2-trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-2(1H)-ona

Se agitan 150 mg (0,465 mmol) 4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal (descripto en el ejemplo 1), 74,5 mg (0,465 mmol) 5-amino-isoquinolin-2(1H)-ona y 264,4 mg (0,930 mmol) tetraisopropilato de titanio werden in 2,5 ml xilol durante 5 horas a 120°C. La mezcla se diluye con con acetato de etilo y se lava una vez con solución salina. El solvente se elimina por centrifugado y el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 132,2 mg (61,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,56 (3H), 1,82 (3H), 2,29 (1H), 3,28 (1H), 3,98 (3H), 4,70 (1H), 6,30-6,45 (2H), 6,70-6,80 (2H), 7,30 (1H), 7,40 (1H), 7,63 (1H), 8,07 (1H), 12,27 (1H).

(rac.) 5-{[6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-2(1H)-ona

A 132,2 mg (0,285 mmol) de la mezcla descripta en el paso anterior, rac-5-{[4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-2(1H)-ona se agregan por goteo cuidadosamente a 0°C 1,86 ml (1,708 mmol) tetracloruro de titanio y a continuación se agita tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla

cuidadosamente a 0°C con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada NaCl. Después de secar con sulfato de sodio se elimina el solvente y el residuo restante se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 106,7 mg (80,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,52 (3H), 1,68(3H), 1,98-2,25 (5 H), 3,95 (3H), 4,60 (1H), 4,99 (1H), 5,49 (1H), 6,49-6,62 (3H), 6,80 (1H), 7,35 (1H), 8,16 (1H), 10,40 (1H).

(rac.) 5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin 2(1H)-ona)

101,4 mg (0,218 mmol) (rac.) 5-{[6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-2(1H)-ona se mezclan a 0°C, con 2,2 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se agita una hora a 0 - 5°C. Se agregan por goteo cuidadosamente a -10°C solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar exhaustivamente dies minutos a temperatura ambiente, la preparación se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Las fases orgánicas se secan y el residuo se somete a cromatografía instantánea después de eliminar el solvente. Se aíslan 93,7 mg (95,3 %) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,58 (3H), 1,69 (3H), 2,00-2,20 (5 H), 5,10 (1H), 6,51 (1H), 6,55-6,74 (3H), 7,39 (1H), 8,22 (1H).

Ejemplo 285

(rac.)6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

5-Amino-8-fluoro-2-metilquinazolina

A una solución de 3,35 g (20,25 mmol) cloralhidrato y 21,27 g (149,7 mmol) sulfato de sodio en 72 ml de agua se incorpora una solución de 2,4 g (18,6 mmol) 2,5-difluoranilina en 11 ml de agua a 50°C y 1,6 ml ácido clorhídrico conc. (37%), la que había sido agitada previamente a esta temperatura durante 1 h. Se sigue agitando otros 30 min a temperatura ambiente y se calienta durante 45 min a 125°C después de agregar 4,09 g (58,9 mmol) cloruro de hidroxilamonio en 19 ml agua y se mantiene esta temperatura durante 5 min. Después de enfriar y pasada una hora más, se separa el precipitado castaño claro por filtrado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 3,0 g (15,0 mmol) de la hidroxilimina en forma de producto intermedio, que se disuelve por porciones en 15 ml ácido sulfúrico concentrado a 60°C. Después de terminada la adiciópn se calienta 2 horas a 80°C y 4 horas a 90°C. Se deja enfriar y se vierte la solución sobre 100 g de hielo. Se extrae con acetato de etilo, se lavan las

fases orgánicas con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo (0-45 %) se obtienen 1,2 g (7,1 mmol) del 4,7-difluorisatino. En el curso de 10 min. se agregan por goteo 1,8 ml de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno al isatino en 30 ml de hidróxido de sodio 1 molar. Después de agitar 2 horas a temperatura ambiente se enfría a 0°C y se agregan 5 ml de ácido clorhídrico 4 molar y se diluye con 50 ml de agua. Se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato de sodio, se concentra y se obtienen así cuantitativamente 1,27 g del ácido 3,6-difluorantranílico, que se transfroma sin otra purificación. El ácido 3,6-difluorantranílico se calienta en 8 ml anhídrido de ácido acético durante 45 min a 100°C. Después de enfriar se retira el ácido acético formado y el exceso de anhídrido de ac. acético en forma azeotrópica con tolueno al vacío. El residuo se mezcla mientras se enfría con hielo, con 40 ml de una solución de amoníaco al 25% y se agita 72 horas. Se diluye con agua y se acidifica con ácido acético. Se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. Los 1,03 g (5,25 mmol) 5,8-difluoro-2-metil-3H-quinazolin-4-ona y 6 g pentacloruro de fósforo así obtenidos se calientan en 20 ml cloruro de fosforilo durante 12 h a 125°C. Después de enfriar se vierte en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae

con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y el solvente se separa. Se obtienen cuantitativamente 1,7 g 4-cloro-5,8-difluoro-2-metilquinazolina, que se disuelven en 60 ml de acetato de etilo y 5 ml trietilamina. Se incorporan 600 mg de paladio sobre carbón y se agita 2 h (absorción de 480 ml de hidrógeno) bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución se separa del catalizador por medio de filtración con Celite y se vuelve a lavar con 100 ml de etanol y se evapora. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice con hexano-acetato de etilo-etanol (0-40 %) se obtienen 550 mg 5,8-difluoro-2-metilquinazolina. A 240 mg (1,3 mmol) 5,8-difluoro-2-metilquinazolina, 300 mg (1,13 mmol) 18-corona-6 en 10 ml de DMF se incorporan 890 mg (13,7 mmol) azida de sodio y se calienmta la mezcla durante 8 h a 125°C. El solvente se elimina al vacío y se somete a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo y se obtiene 52 mg de producto.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 2,92 (s, 3H), 4,31 (br., 2H), 6,67 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 9,37 (s, 1H).

1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-[(8-fluoro-2-metil-quinazoliyl-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

150 mg (0,465 mmol) 4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal (descrito en el ejemplo 1), 83,7 mg (0,465 mmol) 5-amino-8-

fluoro-2-metilquinazolina y 264,4 mg (0,930 mmol) tetraisopropilato de titanio se agitan en 2,5 ml xilol durante cinco horas a 120° C. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava una vez con solución salina. El solvente se elimina por centrifugado y el residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 152,8 mg (68,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,55-1,66 (6 H), 2,29 (1H), 3,00 (3H), 3,30 (1H), 3,98 (3H), 4,60 (1H), 6,29 (1H), 6,67 (1H), 6,78 (1H), 7,43 (1H), 7,71 (1H), 9,49 (1H).

(rac.)6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

A 152,8 mg (0,317 mmol) de la mezcla descripta en el paso anterior, 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-[(8-fluoro-2-metil-quinazolil-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol se agregan por goteo cuidadosamente a 0°C, 2,1 ml (1,902 mmol) tetracloruro de titanio y a continuación se agita tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla cuidadosamente a 0°C, con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de extraer tres veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada NaCl. Después de secar con sulfato de sodio se elimina el solvente

y el residuo restante se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 121,8 mg (79,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,57 (3H), 1,72 (3H), 2,05-2,29 (5 H), 2,95 (3H), 3,97 (3H), 4,93 (1H), 5,63 (1H), 5,90 (1H), 6,68 (1H), 6,90 (1H), 7,50 (1H), 9,35 (1H).

(rac.)6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

111,2 mg (0,231 mmol) (rac.)6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol se mezclan a 0° C con 3,2 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se agita una hora y media a 0 - 5°C. A 0°C se agregan ahora por goteo cuidadosamente solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar exhaustivamenteem 10 min. a temperatura ambiente, la preparación se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan y el residuo se somete a cromatografía instantánea después de eliminar el solvente. Se aíslan 66,4 mg (61,5 %) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,59 (3H), 1,70 (3H), 2,00-2,20 (5 H), 2,88 (3H), 5,20 (1H), 6,68 (1H), 6,85 (1H), 7,58 (1H), 9,65 (1H).

Ejemplo 286

(rac.) 5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

5-amino-2-metil ftalazin-1-ona:

3-bromo-4-nitro-ftalida

5,37 g 4-nitroftalida (Tetrahedron Lett. (2001), 42, pág. 1647-50), 8,04 g N-bromosuccinimida y 196 mg de peróxido de benzoilo se calientan en 80 ml benzotrifluoruro al reflujo y exposición a la luz hasta su transformación completa. Se vierte sobre agua, se extrae con diclorometano, se lava varias veces con agua, se seca y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 7,24 g 3-bromo-4-nitro-ftalida como sólido.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 7,26 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,30(d, 1H), 8,56 (d, 1H)

5-nitro ftalazin-1-ona:

Se agitan 18,25 g sulfato de hidrazina y 14,88 g carbonato de sodio en 300 ml de DMF a 100°C durante una hora. Luego se agregan 7,24 g 3-bromo-4-nitro-ftalida en 100 ml de DMF y se agita otras 4 h a 100°C. Se vierte sobre agua, se extrae varias veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas con agua y solución salina. Se seca y se elimina el solvente al vacío. Después de recristalizar con acetato de etilo se obtienen 2,35 g 5-nitro-ftalazin-1-ona como sólido.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ = 8,05 (t, 1H), 8,57-8,66

(m, 2H), 8,73 (s, 1H), 13,13 (bs, 1H)

2-metil-5-nitro ftalazin-1-ona

Se agitan 1,6 g 5-nitro-ftalazin-1-ona y 2,31 g carbonato de calcio durante 10 min. a temperatura ambiente en 60 ml de DMF. Se agregan 1,1 ml yoduro de metilo y se agita durante la noche. Se vierte sobre agua, se extrae varias veces con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y solución salina. Se seca y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 1,57 g 2-meti-5-nitro-ftalazin-1-ona en forma de sólido amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ = 3,73 (s, 3H), 8,05 (t, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,75 (s, 1H)

5-Amino-2-metil-ftalazin-1-ona

Se suspenden 1,57 g 2-metil-5-nitro-ftalazin-1-ona y 130 mg de paladio sobre carbón activo en 45 ml de acetato de etilo y se hidrogena con hidrógeno a presión normal. Se filtra a través de tierras diatomáceas y se elimina el solvente al vacío. Se obtienen 1,26 g 5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona aen forma de sólido amarillo.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ = 3,81 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,16 (s, 1H)

(rac.)-5-{[4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)pentiliden]amino}2-metil-ftalazinon-1-ona

Se agitan 400 mg (1,241 mmol) (rac.) 4-(3-fluoro-2-

metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal, 271,4 mg (1,241 mmol) 5-amino-2-metil-ftalazin-1-ona y 705,5 mg (2,482 mmol) tetraisopropilato de titanio en 7 ml xilol durante 5 horas a 120°C. Después de enfriar se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava una vez con solución salina. La fase acuosa se extre dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan y se elimina el solvente. El residuo se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 40,9 mg (68,5%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ =1,39 (3H), 1,60 (3H), 1,78 (3H), 2,28 (1H), 3,31 (1H), 3,90 (3H), 3,99 (3H), 4,58 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 6,89 (1H), 7,58-7,68 (2H), 8,27-8,35 (2H).

(rac.) 5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

y (rac.) 5-{[6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

100 mg (0,208 mmol) (rac.)-5-{[4-(3-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)pentiliden]amino}2-metil-ftalazinon-1-ona se mezclan a 0°C con 2,1 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano y se agita dos horas a 0 - 5°C.

729

716

Después de mezclar cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio, la preparación se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan y el residuo que queda después de eliminar el solvente por centrifugado se somete a cromatografía instantánea. Se aíslan 38,1 mg de una mezcla que consta del compuesto deseado y el correspondiente éter. Primeramente se separa el éter, del fenol, por medio de HPLC (Chiralcel OD 20µ, medio de elución: hexano/etanol). A continuación se separan los respectivos racematos por medio de HPLC quiral (Chiralpak AD 20µ, medio de elución: hexano/2-propanol o hexano/etanol) para dar sus respectivos enantiómeros, de manera que resultan los siguientes cuatro compuestos: (+)-5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona, (-)-5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona,

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,59 (3H), 1,70 (3H), 2,03-2,20 (5 H), 3,86 (3H), 5,20 (1H), 6,63 (1H), 7,23 (1H), 7,60-7,72 (2H), 8,58 (1H).

(+)-5-{[6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD), δ = 1,40 (3H), 1,59 (3H), 2,09

(1H), 2,20-2,35 (4H), 3,52 (3H), 3,80 (3H), 5,34 (1H), 7,08 (1H), 7,52 (1H), 7,62-7,78 (2H), 8,60 (1H).

(-)-5-{[6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-2-metilftalazin-1-ona

Ejemplo 287

(rac.) 5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

2-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelven 17,6 g (100,8 mmol) 2-cloro-6-fluoro-3-metilanisol en 880 ml de tolueno. Después de la adición de 27,8 g (403,2 mmol) ácido nitroisobutírico se agregan por goteo 302,4 ml (151,2 mmol) de una solución 0,5 molar de hexametildisilazida de potasio en tolueno en el curso de 40 minutos (aumento de temperatura a 27°C). Después de agitar 19 días a temperatura ambiente, la preparación se mezcla con 300 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo y a continuación se acidifica con ácido sulfúrico al 10% hasta alcanzar un pH 4. La fase acuosa se agita con 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y dos veces con solución saturada NaCl y a continuación se seca. Después de centrifugar y someter a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se

obtienen 12,01 g (53,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,75 (6 H), 2,40 (3H), 4,09 (3H), 6,99 (1H), 7,09 (1H).

2-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)- 2-metilpropanal

Se disuelven 11 g (49, 17 mmol) del nitrilo descrito más arriba en 196 ml de tolueno gelöst. A -65°C bis -60°C se agregan por goteo bajo nitrógeno, 61,5 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en tolueno. Después de agitar dos horas a -65°C se agregan por goteo 280 ml de una solución al 20% de ácido L-(+)-tartárico. La temperatura sube a 0°C. Se retira el baño de hielo y la preparación se agita exhaustivamente dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita dos veces con dietiléter. Los extractos orgánicos combinados se agitan con agua y solución salina, se secan y se elimina el solvente. La cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) da 6,12 g del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,38 (6 H), 2,39 (3H), 3,79 (3H), 7,03 (1H), 7,13 (1H), 9,59 (1H).

etil éster de ácido de (E/Z)-4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-etoxi-4-metilpent-2-eno

A una solución de 7,45 g (27,79 mmol) éster trieténico de ácido 2-etoxi-fosfonacético, disuelto en 30 ml THF absoluto, se agregan por goteo a 0°C, 14,9 ml de una solución 2 molar de LDAm en THF en el curso de 20 minutos.

732
719

Después de agitar 45 minutos a 0°C se agregan por goteo continuamente 6,3 g (27,79 mmol) 2-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-metilpropanal, disuelto en 18 ml de THF, a 0°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vierte en 100 ml de agua y se extrae dos veces con 250 ml de dietiléter por vez. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina, se secan y después de filtrar el medio de secado se centrifuga el solvente. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 8,4 g, que además del compuesto deseado también contienen aún material inicial (aldehído), el que se separa en el siguiente paso.

Ácido de (E/Z)-4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-etoxi-4-metilpent-2-eno

8,4 g (24,65 mmol) etil éster de ácido de (E/Z)-4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-etoxi-4-metilpent-2-eno se mezclan con 246 ml de una solución 1N de NaOH en etanol/agua (2:1) y se agita 19 horas a temperatura ambiente. El etanol se retira en un evaporador rotativo y el residuo se extrae dos veces con dietiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan una vez con 50 ml de agua. Después de secar se elimina el solvente. El residuo (aldehído no transformado de la reacción descrita más arriba) es de 2 g y se vuelve a usar en la reacción de Homer Wittig con siguiente

saponificación. Las fases acuosas combinadas se acidifican cuidadosamente, con baño de hielo, con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH 3 y se extraen dos veces con 300 ml de dietiléter por vez. Estos extractos se lavan con agua y solución salina, se secan, se elimina el solvente y el residuo (5,62 = 72,9%) se usa en bruto en el paso siguiente. Dado el compuesto es una mezcla E/Z en una relación diferente de 1:1, en el espectro NMR solamente se indica la posición de las señales.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,98, 1,40, 1,57, 2,31, 2,38, 3,39, 3,78, 3,80-3,90, 5,79, 6,79, 6,88-6,98, 7,18.

4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxo pentansäure

Se mezclan 7,30 g (23,34 mmol) del ácido de (E/Z)-4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-etoxi-4-metilpent-2-eno obtenido en la preparación anterior, a temperatura ambiente, con 143 ml de ácido sulfúrico 1 molar y 20 ml de acetato de etilo y se agita 30 horas a 90°C de temperatura del baño. Después de agitar 3 días a temperatura ambiente se agita otros dos días exhaustivamente a 90°C. La preparación se basifica con carbonato de calcio sólido en baño de hielo (pH 9) (cuidado, forma espuma). Se extrae dos veces con dietiléter y los extractos orgánicos combinados se desechan después de control DC. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, en baño de hielo, hasta pH 4 y se

agita dos veces con dietiléter. Los extractos etéreos se lava con agua y solución salina, se secan y se elimina el solvente. El residuo restante (5,37 g = 80,8%) se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,50 (6 H), 2,34 (3H), 3,50 (2H), 3,89 (3H), 6,97 (1H), 7,15 (1H).

Etil éster de ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se disuelven 5,37 g (18,86 mmol) ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico en 112 ml de etanol, se mezcla con 2 ml ácido sulfúrico concentrado y se cuece 5 horas a reflujo. Se elimina el etanol wird en un evaporador rotativo y después de la adición cuidadosa de 50 ml de agua el residuo se mezcla con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de secar, filtrar el medio de secado y centrifugar el solvente el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 4,81 g (81,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,48 (6 H), 2,36 (3H), 3,40 (2H), 3,90 (3H), 4,18 (2H), 6,92 (1H), 7,10 (1H).

etil éster de ácido (rac.) 4-(3-cloro-2-metoxi-4-

~~735~~
722

metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-trimetilsililoxi-pentanoico

4,8 g (15,35 mmol) etil éster de ácido 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico se disuelven en 25 ml de THF, se mezclan a 0°C con 2,62 g (18,41 mmol) (trifluorometil)-trimetilsilano y 37,6 mg fluoruro de tetrabutilamonio y se agita una hora y media a 0 - 5°C. La preparación se vierte sobre 50 ml agua helada y se extrae dos veces con dietiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se obtienen 4,4 g (63%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,03 (9 H), 1,22 (3H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 2,35 (3H), 2,52 (1H), 2,69 (1H), 3,78 (1H), 3,99 (3H), 4,03 (1H), 6,90 (1H), 7,00 (1H).

Etil éster de ácido (rac.) 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-hidroxipentanoico

4,4 g (9,67 mmol) etil éster de ácido (rac.) 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-trimetilsililoxi-pentanoico se disuelven en 56 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 3,05 g (9,67 mmol) fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato y se agita una hora y media a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae dos veces con dietiléter. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina. Después

de secar se elimina el solvente y el residuo restante se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 1,26 g del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,20 (3H), 1,40 (3H), 1,49 (3H), 2,29-2,40 (4H), 2,82 (1H), 3,55 (1H), 3,65 (1H), 3,98 (3H), 4,08 (1H), 6,90 (1H), 7,02 (1H).

(rac.) 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-

2-(trifluorometil)pentanal y

(rac.) 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil) pentano-1,2-diol

1,05 g (2,74 mmol) etil éster de ácido (rac.) 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-hidroxi-pentanoico se disuelven en 10 ml de dietiléter y a 0°C, se mezcla por porciones con 78 mg (2,06 mmol) $LiAlH_4$. Después de agitar una hora a 0°C y una hora más a 0 - 10°C, la mezcla de reacción se mezcla por goteo, en baño de hielo, con 2,4 ml de solución saturada $NaHCO_3$. Se agita 30 minutos en baño de hielo y una hora y media exhaustivamente a temperatura ambiente. El precipitado se aspira, se lava con acetato de etilo y el filtrado se concentra en un evaporador rotativo. Después de efectuar una cromatografía del residuo en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano) se obtienen 425 mg (45,8%) del aldehído y 420,4 mg (44,9%)

del diol.

Aldehído: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,46 (3H), 1,49 (3H), 2,28 (1H), 2,39 (3H), 3,30 (1H), 3,59 (1H), 4,00 (3H), 6,89-7,00 (2H), 9,06 (1H).

Alcohol: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (3H), 1,57 (3H), 1,82 (1H), 2,20 (1H), 2,38 (3H), 2,55 (1H), 2,91 (1H), 3,29-3,46 (2H), 4,00 (3H), 6,96 (1H), 7,16 (1H).

(rac.)-5-([4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino)isoquinolin-1(2H)-ona

Se agitan 225 mg (0,664 mmol) (rac.) 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal, 106,3 mg (0,664 mmol) 5-amino-isoquinolin-1(2H)-ona y 0,39 ml (1,328 mmol) tetraisopropilato de titanio en 3,6 ml o-xilol durante dos horas y media a 120° C. Después de enfriar, la preparación se vierte sobre 15 ml de solución salina saturada y se diluye con acetato de etilo. Después de agitar exhaustivamente en 20 minutos a temperatura ambiente se filtra en una columna llena de Extrelute. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 224,7 mg (70,3%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,49 (3H), 1,52 (3H), 1,89 (3H), 2,25 (1H), 3,04 (1H), 3,89 (3H), 6,15 (1H), 6,65 (1H), 6,72 (1H), 6,79 (1H), 6,99 (1H), 7,20 (1H), 7,37 (1H),

7,57 (1H), 8,06 (1H), 11,35 (1H).

(rac.) 5-([6-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-isoquinolin-1(2H)-ona

Se disuelven 130 mg (0,27 mmol) de la mezcla descripta en el paso anterior (rac.)-5-{[4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)pentiliden]amino} isoquinolin-1(2H)-ona en 1,6 ml de diclorometano y se mezcla a 0°C por goteo con 0,8 ml (0,81 mmol) tetracloruro de titanio y a continuación se agita dos horas y media a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla cuidadosamente a 0°C con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH 8). Se diluye con acetato de etilo, se retira el baño de hielo y se agita 15 minutos exhaustivamente a temperatura ambiente. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina. Después de secar con sulfato de sodio se elimina el solvente y el residuo restante se somete a cromatografía en gel de sílice. Se aíslan 71,3 mg (54,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD OD): δ = 1;55 (3H), 1,65 (3H), 2,05-2,28 5H), 3,95 (3H), 5,14 (1H), 6,85 (1H), 7,00-7,12 (2H), 7,19 (1H), 7,40 (1H), 7,70 (1H).

(rac.) 5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-

il]amino}-isoquinolin-1-(2H-ona

40 mg (0,083 mmol) (rac.) 5-{[6-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona se mezclan a temperatura ambiente con 0,8 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano y se agita cuatro horas a temperatura ambiente. Dado que aún queda material inicial, se agregan otros 0,8 ml de solución de tribromuro de boro y se agita 16 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se mezcla por goteo a -30°C con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH 8). La preparación se mezcla con acetato de etilo y se retira el baño de hielo. Después de agitar exhaustivamente 10 minutos a temperatura ambiente se extrae la preparación dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se secan y después de eliminar el solvente el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano). Se aíslan 19,9 mg (51,2 %) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 1,50 (3H), 1,65 (3H), 1,92-2,20 (5 H), 5,28 (1H), 5,90 (1H), 6,09 (1H), 6,69 (1H), 6,80 (1H), 7,03 (1H), 7,18 (1H), 7,25 (1H), 7,50 (1H), 8,90 (1H), 11,24 (1H).

Ejemplo 288

(rac) 5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

(rac.)-5-{[4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-2(1H)-ona

Se mezclan 225 mg (0,664 mmol) de (rac.) 4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal (descrito en el ejemplo 287) y 106,3 mg (0,664 mmol) de 5-amino-isoquinolin-2(1H)-ona (descripta en el ejemplo 2) con 3,6 ml de xilol. Después de la adición de 0,39 ml (1,328 mmol) de tetraisopropilato de titanio, se agita la preparación por dos horas y media a 120°C. La mezcla se vierte en 15 ml de solución salina saturada y se diluye con 20 ml de acetato de etilo. La mezcla de reacción se filtra a través de Extrelute y se lava con 300 ml de una mezcla de acetato de etilo/diclorometano. Se centrifuga la solución resultante y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 248,5 mg (77,8%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,38 (3H), 1,53 (3H), 1,85 (3H), 2,20 (1H), 3,05 (1H), 3,85 (3H), 6,18 (1H), 6,32 (1H), 6,52 (1H), 6,65 (1H), 7,00 (1H), 7,18 (1H), 7,39 (1H), 7,58 (1H), 8,09 (1H), 11,78 (1H).

(rac.) 5-{[6-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-

isoquinolin-2(1H)-ona

A 130 mg (0,270 mmol) de la mezcla descripta en el paso anterior de (rac.)-5-{[4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-2(1H)-ona, disuelta en 1,6 ml de diclorometano, se agregan por goteo 0,8 ml (0,81 mmol) de tetracloruro de titanio a 0°C, y luego se agita la preparación por dos horas a 0°C y dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se introduce a 0°C por goteo en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se mezcla con acetato de etilo. Después de retirar el baño frío, se agita exhaustivamente otros 15 minutos a temperatura ambiente. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con una solución saturada de NaCl. Después de secar con sulfato de sodio, se elimina el solvente y el residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución acetatc de etilo/hexano). Se aíslan 82 mg (63,1%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,53 (3H), 1,66(3H), 2,00-2,25 (5 H), 3,96 (3H), 4,80 (1H), 5,01 (1H), 5,58 (1H), 6,49-6,62 (3H), 6,92 (1H), 7,35 (1H), 8,19 (1H), 10,25 (1H).

(rac.) 5-{[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluormetil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-2(1H)-ona

Se mezclan 43 mg (0,089 mmol) de (rac.) 5-{[6-cloro-2-

hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-2(1H)-ona a temperatura ambiente con 0,9 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita durante dos horas y cuarto a temperatura ambiente. Se agrega una solución saturada de bicarbonato de sodio, a -30°C por goteo. Después de diluir con acetato de etilo, se retira el baño frío y, después de agitar la preparación exhaustivamente por 10 minutos a temperatura ambiente, se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan, y, después de eliminar el solvente, el residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano). Se aíslan 37,8 mg (90,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,58 (3H), 1,70 (3H), 2,00-2,24 (5 H), 5,12 (1H), 6,51 (1H), 6,62 (1H), 6,70 (1H), 6,80 (1H), 7,39 (1H), 8,22 (1H).

Ejemplo 289

(rac.) 6-cloro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

(rac.) 1,1,1-trifluoro-4-(3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-2 [(8-fluoro-2-metil-quinazolil-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

Se mezclan 225 mg (0,664 mmol) de (rac.) 4-(3-cloro-2-

metoxi-4-metilfenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal (descrito en el ejemplo 287) y 117,6 mg (0,664 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina con 3,6 ml de O-xilol. Después de la adición de 0,39 ml (1,328 mmol) de tetraisopropilato de titanio, se agita la preparación por dos horas a 120°C. La mezcla se vierte en 15 ml de solución salina saturada y se diluye con 20 ml de acetato de etilo. La mezcla de reacción se filtra a través de Extrelute y se lava con 300 ml de una mezcla de acetato de etilo/diclorometano. Se centrifuga la solución resultante y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 217,5 mg (65,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,52 (3H), 1,65 (3H), 2,29 (1H), 3,00 (3H), 3,35 (1H), 3,92 (3H), 4,59 (1H), 6,48 (1H), 6,77 (1H), 7,00 (1H), 7,44 (1H), 7,78 (1H), 9,39 (1H).

(rac.) 6-cloro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4,7-trimetil2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen 2-ol

Se disuelven 110 mg (0,221 mmol) de la mezcla descripta en el paso anterior de (rac.) 1,1,1-trifluoro-4-(3-cloro-2-metoxi-3-metilfenil)-2-[(8-fluoro-2-metil-quinazolil-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol en 1,3 ml de diclorometano, y se mezcla cuidadosamente a 0°C con 0,66 ml (0,663

mmol) de tetracloruro de titanio. Después se agita durante dos horas a 0°C y otras dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina a 0°C por goteo con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de diluir con acetato de etilo, se retira el baño frío y se agita exhaustivamente la preparación a temperatura ambiente. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con una solución saturada de NaCl. Después de secar con sulfato de sodio, se elimina el solvente y el residuo se somete restante a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano). Se aíslan 76,5 mg (69,5%) del compuesto deseado como una mezcla de diastereómeros 9:1. A continuación se detallan las señales de los diastereómeros más importante.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,57 (3H), 1,69 (3H), 2,08-2,29 (5 H), 2,89 (3H), 3,95 (3H), 5,28 (1H), 6,87 (1H), 7,05 (1H), 7,59 (1H), 9,65 (1H).

(rac) 6-cloro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Se mezclan 40 mg (0,08 mmol) de (rac.) 6-cloro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol a temperatura ambiente con 0,8 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita cuatro horas

a temperatura ambiente. Como no se produce una conversión, se agregan otros 0,8 ml de solución de tribromuro de boro. Se completa la reacción después de agitar por 16 horas a temperatura ambiente. Se agrega cuidadosamente una solución saturada de bicarbonato de sodio por goteo a -30°C, y se diluye la preparación con acetato de etilo. Después de retirar el baño frío, se agita exhaustivamente por 10 minutos a temperatura ambiente. La preparación se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se seca y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: metanol/diclorometano) después de eliminar el solvente. Se aíslan 38,2 mg (98,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,60 (3H), 1,72 (3H), 2,05-2,25 (5 H), 2,88 (3H), 5,22 (1H), 6,80-6,90 (2H), 7,59 (1H), 9,68 (1H).

Ejemplo 290

(rac) 5-{[7-cloro-6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelven 16,78 g (93,97 mmol) de 3-cloro-2,6-difluoro-anisol en 800 ml de tolueno. Después de la adición de 25,97 g (375,88 mmol) de isobutironitrilo, se agregan por

goteo 283,97 ml (140,95 mmol) de una solución 0,5 molar de hexametildisilazida de potasio en toulol. Luego se incrementa la temperatura hasta 28°C. La preparación se agita por siete días a 60°C. Después de mezclar con agua y acetato de etilo, se lleva la mezcla de reacción hasta pH 4 con ácido sulfúrico 1M. Después de extraer dos veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y con una solución saturada de NaCl, y se seca. Después de centrifugar y efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano), se obtienen 7,46 g (21,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,75 (6 H), 4,10 (3H), 6,95-7,14 (2H).

2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal

Se disuelven 7,46 g (32,78 mmol) del nitrilo descrito previamente en 131 ml de tolueno. Se agregan por goteo 41,1 ml de una solución 1,2 molar de DIBAH en toulol, entre -65°C y -60°C bajo nitrógeno. Después de agitar por dos horas a -65°C, se agregan por goteo 374 ml de una solución al 10% de ácido L-(+)-tartárico. La preparación se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae tres veces con dietiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina, se seca y se elimina el solvente. Se obtienen 7,35 g (97,2%) del compuesto deseado, que se usa en bruto en el siguiente paso.

Etil éster de ácido (E/Z)-4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-etoxi-4-metilpent-2-enoico

A una solución de 10,3 g (38,83 mmol) de trietiléster de ácido 2-etoxi-fosfonoacético, disuelto en 34 ml de THF absoluto, se agregan por goteo a 0°C 19,9 ml de una solución 2 molar de LDA en THF (1,25 equivalentes). Después de agitar por 45 minutos a 0°C, se agregan 7,35 g (31,86 mmol) de 2-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpropanal, disuelto en 21 ml de THF, por goteo a 0°C. Después de agitar durante el fin de semana a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae tres veces con dietiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina, se secan y se centrifuga el solvente después de filtrar los medios de secado. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 8,41 g del compuesto deseado combinado con material inicial (aldehído), que se separa en el siguiente paso.

Ácido (E/Z)-4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-etoxi-4-metilpent-2-enoico

Se mezclan 8,41 g (24,39 mmol) de etil éster de ácido (E/Z)-4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-etoxi-4-metilpent-2-enoico con 222 ml de NaOH 1N en etanol/agua (2:1), y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se elimina el etanol en un evaporador rotativo y se extrae

el residuo tres veces con metil-ter-butiléter, después de mezclar con agua. Como el extracto orgánico aún contiene aldehído sin transformar combinado con el ácido deseado, se extrae con NaOH 1M. Se elimina el solvente después de secar el extracto orgánico. Se obtiene un total de 1,59 g de residuo (aldehído sin transformar de la reacción descripta previamente), que se somete nuevamente a una reacción de Homer Wittig para continuar el proceso. Se acidifican las fases acuosas combinadas cuidadosamente en un baño frío, con ácido clorhídrico concentrado, y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Este extracto etéreo se lava con solución salina, se seca, se elimina el solvente y se usa el residuo (5,99 = 77,5%) en bruto en el siguiente paso. Éste está constituido por el compuesto con una mezcla E/Z que no tiene una relación 1:1, por lo que en el espectro NMR sólo puede establecerse la localización de las señales.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,98,1,40,1,49-1,59,3,40,3,78-3,90,5,72, 6,70,6,92-7,09.

Ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico

Se mezclan 6,06 g (19,13 mmol) de la preparación obtenida anteriormente de ácido (E/Z)-4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-etoxi-4-metilpent-2-enoico con 126 ml de una solución 1 molar de ácido sulfúrico y 12,6 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente, y se agita por nueve días con

una temperatura de baño de 90°C. La preparación se basifica en un baño de hielo con carbonato de potasio sólido (pH 9) (con cuidado, presenta espuma) y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. La fase acuosa se acidifica en un baño frío con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4, y se agita tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos etéreos se lavan con agua y solución salina, se seca, y se elimina el solvente. Se obtiene un total de 2,23 g de residuo restante. Como aún hay producto presente en la primera fase etérea, se la concentra y se toma el residuo sólido en agua y metil-ter-butiléter. Después de acidificar, se extrae la fase acuosa otras dos veces con metil-ter-butiléter. Después de efectuar el procesamiento habitual empleando medios convencionales, los extractos orgánicos combinados permiten obtener 3,21 g del producto deseado.En toral,se obtienen 5,44 g (98,5%) de ácido,que se usa en bruto en el siguiente paso.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (6 H), 3,55 (2H), 3,97 (3H), 6,95-7,10 (2H).

Etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxopentanoico

Se disuelven 5,44 g (18,84 mmol) de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico en 117 ml de etanol, se mezcla con 2,1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calienta a reflujo por seis horas. La mezcla de reacción se vierte en 250 ml de solución saturada de bicar-

bonato de sodio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con solución salina. Después de secar, filtrar los medios de secado y centrifugar los solventes,se obtienen 5,19 g(87%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (3H), 1,45 (6 H), 3,40 (2H), 3,98 (3H), 4,20 (2H), 6,92-7,50 (2H).

Etil éster de ácido (rac.) 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-trimetilsililoxi-pentanoico

Se disuelven 5,19 g (16,38 mmol) de etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-oxo-pentanoico en 26 ml de THF, se mezcla a temperatura ambiente con 2,79 g (19,66 mmol) de (trifluorometil)-trimetilsilano y 40,1 mg de fluoruro de tetrabutilamonio, y se agita por dos días. La mezcla de reacción se mezcla con metil-terbutiléter y se lava con agua y solución salina. Se seca la fase orgánica y, después de eliminar el solvente, el residuo se somete a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se obtienen 4,71 g (62,6%) del compuesto deseado.

Etil éster de ácido (rac.) 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-hidroxi-pentanoico

Se disuelven 4,71 g (10,26 mmol) de (rac.) etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-

(trifluorometil)-2-trimetilsililoxi-pentanoico en 57 ml de tetrahidrofurano, y se mezcla con 3,24 g (10,26 mmol) de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de agitar durante un fin de semana a temperatura ambiente, se combina la mezcla de reacción con agua y se extrae tres veces con metil-ter-butiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina. Después de secar, se elimina el solvente y el residuo se somete restante a una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano). Se aíslan 3,07 g (77,4%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =1,25 (3H), 1,38 (3H), 1,47 (3H), 2,45 (1H), 2,75 (1H), 3,50 (1H), 3,75 (1H), 4,03 (3H), 4,13 (1H), 6,89 (1H), 7,00 (1H).

(rac.) 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal

Se disuelven 1,00 g (2,59 mmol) (rac.) de etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-hidroxi-pentanoico en 9,5 ml de dietiléter, y se mezcla con 73,7 mg (1,94 mmol) de $LiAlH_4$, a 0°C por porciones. Posteriormente se agita a 0°C y se realiza una DC cada cuarto de hora. Después de agitar por veinte minutos a 0°C, se introduce por goteo la mezcla de reacción en un baño frío con 2,4 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. Se agita exhaustivamente por 30 minutos en un baño de hielo y durante la noche a temperatura ambiente. Se extrae el preci-

pitado, se lava con acetato de etilo y el filtrado se concentra en un evaporador rotativo. Después de efectuar una cromatografía instantánea del residuo, se obtienen 560,2 mg de producto. Éste comprende una mezcla 3:2 de aldehído con el éster inicial.

(rac.)-5-{[4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-1(2H)-ona

Se calientan 560 mg de la mezcla de (rac.) 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y (rac.) etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-hidroxipentanoico (como el aldehído da cuenta de dos tercios de la mezcla, los 560,2 mg de mezcla contienen 336,1 mg (0,981 mmol) de aldehído), con 157,1 mg (0,981mmol) de 5-aminoisoquinolin-1(2H)-ona y 0,557 mg (1,962 mmol) de tetraisopropilato de titanio en 6 ml de O-xilol, por dos horas a 120°C. Después de enfriar, se diluye la preparación con acetato de etilo y se mezcla con solución salina. Se separa la fase orgánica y se procesa empleando medios convencionales. Después de efectuar una cromatografía instantánea, se obtienen 144,7 mg (30,4%) del compuesto deseado (medido de acuerdo con la relación de aldehído en la mezcla).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,58 (3H), 2,38 (1H), 3,19 (1H), 4,03 (3H), 4,78 (1H), 6,65 (1H), 6,70-6,83

(3H), 7,20 (1H), 7,44 (1H), 7,62 (1H), 8,35 (1H), 10,95 (1H).

(rac.) 5-{[7-cloro-6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-isoquinolin-1(2H)-ona

Se mezclan 80,3 mg (0,166 mmol) de (rac.) 5-{[4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentiliden]amino}isoquinolin-1(2H)-ona a temperatura ambiente con 1,7 ml una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita durante dos horas y media a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con hielo y luego se agrega por goteo una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH 8). Después de agregar acetato de etilo y agitar exhaustivamente por diez minutos a temperatura ambiente, se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan y, después de eliminar el solvente, el residuo se somete a una cromatografía instantánea. Se aíslan 24,6 mg (31,6%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,50 (3H), 1,60 (3H), 1,90-2,14 (2H), 5,31 (1H), 5,92 (1H), 6,18 (1H), 6,70 (1H), 6,80 (1H), 7,05 (1H), 7,19 (1H), 7,27 (1H), 7,52 (1H), 10,05 (1H), 11,25 (1H).

Ejemplo 291

(rac) 7-cloro-6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

(rac.) 1,1,1-trifluoro-4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil) 2-[(8-fluoro-2-metil-quinazolil-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol

Se mezclan 457 mg de la mezcla de (rac.) 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluoro-metil)pentanal y (rac.) etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-hidroxi-pentanoico (descrito en el ejemplo 290) (como el aldehído representa dos tercios de la mezcla, los 457 mg de mezcla contienen 305,3 (0,891 mmol) de aldehído) y 158 mg (0,891 mmol) de 5-amino-8-fluoro-2-metilquinazolina con 5,5 ml de O-xilol. Después de la adición de 506,6 mg (1,782 mmol) de tetraisopropilato de titanio, se agita la preparación durante dos horas a 120°C. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se combina con solución salina. Después de agitar exhaustivamente por diez minutos, se filtra la mezcla de reacción a través de Extrelute y se eluye con diclorometano. Se centrifuga la solución resultante y el residuo se somete a una cromatografía instantánea. Se aíslan 295,8 mg (66,1%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,52 (3H), 2,34 (1H), 3,00 (3H), 3,21 (1H), 4,00 (3H), 4,59 (1H), 6,58 (1H),

6,70 (1H), 6,85 (1H), 7,49 (1H), 7,78 (1H), 9,49 (1H).

(rac.) 7-cloro-6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Se mezclan 295,8 mg (0,589 mmol) de (rac.) 1,1,1-trifluoro-4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-[(8-fluoro-2-metil-quinazolil-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol a 0°C con 6,1 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita por dos horas entre 0 y 5°C. La mezcla de reacción se combina con hielo. Después de agregar cuidadosamente una solución saturada de bicarbonato de sodio, se diluye con acetato de etilo y se agita exhaustivamente por diez minutos. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca y, después de eliminar el solvente, el residuo se somete varias veces a una cromatografía instantánea. Se aíslan 38 mg (13,2%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,60 (3H), 1,70 (3H), 2,05-2,21 (2H), 2,83 (3H), 5,23 (1H), 6,80-6,92 (2H), 7,59 (1H), 9,68 (1H).

Ejemplo 292

(rac.) 7-cloro-6-fluoro-1-[(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina

Se agregan 17 g (70,5 mmol) de 3,6-difluoro-2-N-pivaloilaminobenzaldehído (L. Florvall, I. Fagervall, L.-G-Larsson, S.B. Ross, Eur.J. Med. Chem. 34 (1999) *137-151*), 9,2 g de clorhidrato de acetamidina, 13,4 g de carbonato de potasio y 10,4 g de tamices moleculares (4A) en 70 ml de butironitrilo. Se calienta con agitación intensa durante 17 horas a 145°C, y se elimina el solvente al vacío. Después de efectuar una cromatografía del residuo en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0-70%), se obtienen 4,5 g de 7-fluoro-5-N-pivaloilamino-2-metiquinazolina.

Se disuelven 1 g (3,82 mmol) de 7-fluoro-5-N-pivaloilamino-2-metiquinazolina en 74 ml de tolueno, y se enfría a -70°C. Se agregan por goteo 9,5 ml (11,4 mmol) de una solución 1,2 M de hidruro de diisobutilaluminio en toulol durante 30 minutos. Se deja entibiar la mezcla de reacción a -40°C y se agita por cuatro horas a -40°C. Se agrega agua lentamente, se agita 30 minutos a temperatura ambiente hasta obtener un precipitado y se eliminan los medios de filtración a través de Celite. Se separan las fases, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de efectuar una cromatografía en gel de sílice (medio de elución: acetato de etilo/hexano), se obtienen 64 mg de producto.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ = 2,83 (s, 3H), 4,67 (br, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H).

(rac.) 1,1,1-trifluoro-4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2 [(7-fluoro-2-metil-quinazolil-5-il)iminometil]-4-metilpentan 2-ol

Se mezclan 400 mg de la mezcla de (rac.) 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanal y (rac.) etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-4-metil-2-(trifluorometil)-2-hidroxi-pentanoico (descrito en el ejemplo 8) (como el aldehído representa dos tercios de la mezcla, los 400 mg de la mezcla contienen 266,6 (0,778 mmol) de aldehído) y 137,8 mg (0,778 mmol) de 5-amino-7-fluoro-2-metilquinazolina con cinco ml de O-xilol. Después de la adición de 442,3 mg (1,56 mmol) de tetraisopropilato de titanio, se agita la preparación por dos horas a 120°C. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se mezcla con solución salina. Después de agitar exhaustivamente por diez minutos, se filtra la mezcla de reacción a través de Extrelute y se eluye con diclorometano. Se centrifuga la solución resultante y el residuo se somete a una cromatografía instantánea. Se aíslan 312,4 mg (80%) del compuesto deseado. El rendimiento se basa en el aldehído contenido en la mezcla.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (3H), 1,60 (3H), 2,36 (1H), 2,92 (3H), 3,23 (1H), 4,01 (3H), 4,49 (1H), 6,49 (1H), 6,65 (1H), 6,89 (1H), 7,45 (1H), 7,79 (1H), 9,32 (1H).

(rac.) 7-cloro-6-fluoro-1-[(7-fluoro-2-

metilquinazolin-5-il)amino]-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Se mezclan 312,4 mg (0,622 mmol) de (rac.) 1,1,1-trifluoro-4-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-[(7-fluoro-2-metil-quinazolil-5-il)iminometil]-4-metilpentan-2-ol a 0°C con 6,4 ml de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano, y se agita por dos horas entre 0 y 5°C. La mezcla de reacción se combina con hielo. Después de agregar cuidadosamente una solución saturada de bicarbonato de sodio, se diluye con acetato de etilo y se agita exhaustivamente por diez minutos. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina, se seca y, después de eliminar el solvente, el residuo se somete varias veces a una cromatografía instantánea. Se aíslan 51 mg (16,7%) del compuesto deseado.

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,60 (3H), 1,70 (3H), 2,15 (2H), 2,79 (3H), 5,31 (1H), 6,70-6,88 (3H), 9,58 (1H).

De forma análoga a la preparación de los compuestos descriptos en los ejemplos 283-292, se sintetizan las estructuras descriptas más adelante, empleando los materiales iniciales correspondientes.

Ejemplo 293

1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-fluoro-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Ejemplo 294

5-7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Ejemplos 295 y 296

1-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-6-fluoro-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, Diastereómero A, y 1-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-6-fluoro-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, Diastereómero B

Ejemplo 297

5-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol, Diastereómero A

Ejemplo 298

5-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol, Diastereómero B

Ejemplos 299 y 300

5-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol, Diastereómero A, y 5-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol, Diastereómero B

Ejemplos 301 y 302

(+)-5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(t(fluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona y (-)-5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona

Se separan 83 mg de 5-{[6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-quinolin-2(1H)-ona racémica en una columna quiral (Chiralpak AD-H 514, eluyentes: hexano/etanol), con el fin de obtener los enantiómeros correspondientes. Se obtienen 34 mg del enantiómero (+) y 33 mg del enantiómero (-).

$[\alpha]_D$ = +41,1 ± 0,5 (c = 0,51, metanol) $[\alpha]_D$ = -41,8 ± 0,4 (c = 0,505, metanol).

Ejemplos 303 y 304

(+)-6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol y (-)-6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-il)amino]-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol

Se separan 50,8 mg de 6-fluoro-1-[(8-fluoro-2-metil-quinazolin-5-il)amino]-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,5-diol en una columna quiral (Chiralpak AD-H 5p., eluyentes: hexano/etanol), con el fin de obtener los enantiómeros correspondientes. Se aíslan 25,3 mg del enantiómero (+) y 23,8 mg del enantiómero (-).

$[\alpha]_D$ = +57,8 ± 1,1 (c = 0,50, metanol) $[\alpha]_D$ = -53,3 ± 0,3 (c = 0,50, metanol).

Ejemplo 305

5-[7-cloro-6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1H-quinolin-2-ona

Ejemplo 306

5-[7-cloro-6-fluoro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1,3 dihidroindol-2-ona

Ejemplo 307

5-[7-cloro-6-fluoro-2,5-dihidroxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1,3 dihidroindol-2-ona

Ejemplo 308

7-cloro-1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-fluoro-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Ejemplo 309

3-cloro-5-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Ejemplos 310 y 311

7-cloro-1-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-6-fluoro-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-2-ol, Diastereómero A, y

7-cloro-1-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-6-fluoro-5-metoxi-4,4-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol, Diastereómero B

Ejemplo 312

3-cloro-5-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Ejemplos 313 y 314

3-cloro-5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol, enantiómero A,

y 3-cloro-5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-8,8-dimetil-6-difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol, enantiómero B

Se separan 22,5 mg del compuesto racémico 3-cloro-5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol en una columna quiral (Chiralpak AD-H 511, eluyentes: hexano/etanol), con el fin de obtener los enantiómeros correspondientes. Se aíslan 10,5 mg del enantiómero A (tiempo de retención: 5,28 minutos) y 9,9 mg del enantiómero B (tiempo de retención 10,79 minutos).

Ejemplos 315 y 316

(+)-3-cloro-5-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-

2-fluoro-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol, enantiómero A, y (-)-3-cloro-5-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol, enantiómero B

Se separan 40 mg del compuesto racémico (+)-3-cloro-5-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-2-fluoro-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol en una columna quiral (Chiralpak AD 100, eluyentes: hexano/etanol), con el fin de obtener los enantiómeros correspondientes. Se obtienen 16 mg de cada enantiómero respectivo.

$[\alpha]_D$ = +53,11 ± 0,6 (c = 0,555, metanol) $[\alpha]_D$ = -46,0 ± 0,6 (c = 0,58, metanol).

Ejemplo 317

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilamino)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

IR (Mikroskop, Matriz: Diamante): 2232

Ejemplo 318

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(2-oxo-1,3-dihidroindol-4-ilamino)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

IR (Mikroskop, Matriz: Diamante): 2238

Ejemplo 319

6-cloro-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Ejemplo 320

2-cloro-5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Ejemplo 321

6-cloro-1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Ejemplo 322

2-cloro-5-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-3,8,8-trimetil-6-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Ejemplo 323

4-[6-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-i tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

Ejemplo 324

4-(6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona

Ejemplo 325

6-cloro-5-metoxi-4,4,7-trimetil-1-(2-metilquinazolin-

5-ilamino)-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Ejemplo 326

2-cloro-3,8,8-trimetil-5-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Ejemplos 327 y 328

(+)-6-cloro-1-(7 8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol y (-)-6-cloro-1-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se separan 88 mg de 6-cloro-1-(7,8-difluoro-2-metil-quinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluoro-metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol racémico en una columna quiral (Chiralpak AD-H 50, eluyentes: hexano/etanol). Se obtienen 42,6 mg del enantiómero (+) y 41,3 mg del enantiómero (-).

$[\alpha]_D$ = +36,9 ± 0,6 (c = 0,50, metanol) $[\alpha]_D$ = -32,8 ± 0,3 (c = 0,51, metanol).

Ejemplo 329

(+)-2-cloro-5-(7 8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 33,9 ml del éter descrito en el ejemplo 45

(enantiómero (+)) con tribromuro de boro, empleando medios convencionales. Se aíslan 30,1 mg (91,4%) de fenol libre de enantiómeros.

$[\alpha]_D$ = +49,1 ± 0,3 (c = 0,55, metanol).

Ejemplo 330

(-)-2-cloro-5-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 37,2 ml del éter descrito en el ejemplo 45 (enantiómero (+)) con tribromuro de boro, empleando medios convencionales. Se aíslan 30,9 mg (85,6%) de fenol libre de enantiómeros.

$[\alpha]_D$ = -44,7 ± -0,4 (c = 0,55, metanol).

Ejemplos 331 y 332

(+)-6-cloro-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol y

(-)-6-cloro-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Se separan 143 mg de 6-cloro-1-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol racémico en una columna quiral(Chiralcel OD-H 5E1, eluyentes: hexano/etanol). Se obtienen 58,4 mg del enantiómero(+) y 51,2 mg del enantiómero(-).

$[\alpha]_D$ = +30,51 ± 0,7 (c = 0,50, metanol) $[\alpha]_D$ = -27,3 ± 0,8 (c = 0,51, metanol).

Ejemplo 333

(+)-2-cloro-5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 51 ml del éter descrito en el ejemplo 49 (enantiómero (+)) con tribromuro de boro, empleando medios convencionales. Se aíslan 47,3 mg (95,5%) de fenol libre de enantiómeros.

$[\alpha]_D$ = +41,6 ± 0,8 (c = 0,55, metanol).

Ejemplo 334

(-)-2-cloro-5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

Se procesan 44,5 mg del éter descrito en el ejemplo 49 (enantiómero (-)) con tribromuro de boro, empleando medios convencionales. Se aíslan 41,4 mg (95,8%) de fenol libre de enantiómeros.

$[\alpha]_D$ = -40,2±,6 (c = 0,57, metanol).

Ejemplos 335 y 336

(+)-5-[6-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1H-quinolin-2-ona y

(-)-5-[6-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-

(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1H-quinolin-2-ona

Se separan 124 mg de 5-[6-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1H-quinolin-2-ona racémica en una columna quiral (Chiralcel OJ-H 513, eluyentes: hexano/etanol). Se obtienen 54,7 mg del enantiómero (+) y 47,8 mg del enantiómero (-).

$[\alpha]_D$ = +37,0 ± 0,6 (c = 0,57, metanol) $[\alpha]_D$ = -46,6 ± 0,4 (c = 0,54, metanol).

Ejemplo 336

(+)-5-[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1H-quinolin-2-ona

Se procesan 47,3 mg del éter descrito en el ejemplo 334 (enantiómero (+)) con tribromuro de boro, empleando medios convencionales. Se aislan 42,6 mg (92,8%) de fenol libre de enantiómeros.

$[\alpha]_D$ = +53,3 ± 0,4 (c = 0,52, metanol).

Ejemplo 337

(-)-5-[6-cloro-2,5-dihidroxi-4,4,7-trimetil-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-1H-quinolin-2-ona

Se procesan 42,4 mg del éter descrito en el ejemplo 334 (enantiómero (-)) con tribromuro de boro, empleando medios convencionales. Se aislan 39,4 mg (95,8%) de fenol li-

bre de enantiómeros.

$[\alpha]_D$ = -56,3 ±,4 (c = 0,54, metanol).

Ejemplo 338

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(2-oxo-2,3-dihidroindol-4-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

IR (Mikroskop, Matriz: Diamante): 2235.

Ejemplo 338

5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

IR (Mikroskop, Matriz: Diamante): 2228.

De forma análoga a la preparación de los compuestos descriptos en los ejemplos 283-292, se sintetizan las estructuras descriptas más adelante, empleando los materiales iniciales correspondientes:

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilamino)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilamino)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroftalazin-5-ilamino)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(1-oxo-1,2-dihidroftalazin-5-ilamino)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-8-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4;7-dihidroxi-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-8-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-8-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-8-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-8-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-8-(2-metilquinolin-5-ilamino)-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-8-(2,6-dimetiiquinolin-5-ilamino)-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-8-(6-cloro-2-metilquinolin-5-ilamino)-4,7-

dihidroxi-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-8-(6-fluoro-2-metilquinolin-5-ilamino)-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-4,7-dihidroxi-8-(1H-indazol-4-ilamino)-5,5-dimetil-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(naftalen-1-ilamino)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(naftalen-2-ilamino)7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(6-hidroxinaftalen-1-ilamino)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-fluoro-4,7-dihidroxi-5,5-dimetil-8-(5-hidroxinaftalen-1-ilamino)-7-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

3-cloro-2-fluoro-5-(6-hidroxinaftalen-1-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,5,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

3-cloro-2-fluoro-5-(5-hidroxinaftalen-1-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-

diol

3-cloro-2-fluoro-5-(naftalen-1-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

3-cloro-2-fluoro-5-(naftalen-2-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

3-cloro-2-fluoro-5-(1H-indazol-4-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

3-cloro-2-fluoro-5-(5-cloro-1H-indazol-4-ilamino)-8,8-dimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

5-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

5-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

5-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

5-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(1-oxo-1,2-dihidroftalazin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroftalazin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(2-metilquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(2,6-dimetilquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(6-cloro-2-metilquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(6-fluoro-2-metilquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-5-(1H-indazolil-4-ilamino)-3,8,8-

trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-5-(5-cloro-1H-indazolil-4-ilamino)-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(naftalen-1-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(naftalen-2-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(6-hidroxi-naftalen-1-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-3,8,8-trimetil-5-(5-hidroxi-naftalen-1-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

2-cloro-5-(1H-indazol-4-ilamino)-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

2-fluoro-5-(1H-indazol-4-ilamino)-3,8,8-trimetil-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

2-cloro-3,8,8-trimetil-5-(naftalen-1-ilamino-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

2-fluoro-3,8,8-trimetil-5-(naftalen-1-ilamino-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

2-cloro-3,8,8-trimetil-5-(6-hidroxinaftalen-1-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

2-fluoro-3,8,8-trimetil-5-(6-hidroxinaftalen-1-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

2-cloro-3,8,8-trimetil-5-(5-hidroxinaftalen-1-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

2-fluoro-3,8,8-trimetil-5-(5-hidroxinaftalen-1-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,6-diol

1,6-dihidroxi-8,8-dimetil-5-(2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-8,8-dimetil-5-(2-etilquinazolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-8,8-dimetil-5-(7-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

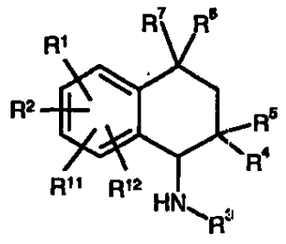
1,6-dihidroxi-8,8-dimetil-5-(7,8-difluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-8,8-dimetil-5-(8-fluoro-2-metilquinazolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

1,6-dihidroxi-8,8-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilamino)-6-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I),



(I)

donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(alquilo-C_1-C_3)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, -alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que

puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituidc, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido,

un grupo heterociclilo que puede ser sustituido,

un grupo arilo que puede ser sustituido, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre si por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5) que a su vez puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$, donde R^{13} significa hidrógeno o alquilo-C_1-C_5,

grupos alcoxi-(C_1-C_5),

átomos de halógeno,

grupos hidroxi,

grupos NR^8R^9,

grupos exometileno, oxígeno,

que pueden contener 1-4 átomos de nitrógeno, y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidro-

genados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$ donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_{10}), o un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser parcial o totalmente fluorado, un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo (C_3-C_7), un grupo alquenilo-(C_2-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo heterociclilo, un grupo alquilheterociclilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilheterociclilo-(C_2-C_8), un grupo arilo, un grupo alquilarilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilarilo-(C_2-C_8), grupos alquinilarilo-(C_2-C_8),

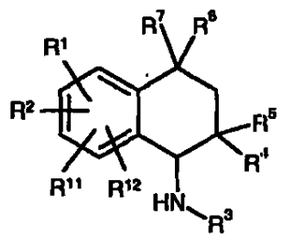
un grupo heteroarilo mono- o bicíclico, un grupo alquilheteroarilo-(C_1-C_8) o un grupo alquenilheteroarilo-(C_2-C_8), un grupo alquinilheteroarilo-(C_2-C_8) que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-(C_1-C_5), 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno, que contiene 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2-átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con el sistema tetrahidronaftaleno y que pueden estar hidrogenados en uno o varios lugares,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el

átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6).

2. Estereoisómeros de la fórmula general (I),



(I)

donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(alquilo-C_1-C_3)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, -alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de

halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por un grupo seleccionado de 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido,

un grupo heterociclilo que puede ser sustituido,

un grupo arilo que puede ser sustituido,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre si por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5) que a su vez puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos CO-OR^{13}, donde R^{13} significa hidrógeno o alquilo-C_1-C_5,

grupos alcoxi-(C_1-C_5),

átomos de halógeno,

grupos exometileno que pueden ser sustituidos,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede contener 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto,

donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidro-

genados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$ donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) que puede ser parcial o totalmente fluorado, un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7), un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo (C_3-C_7), un grupo alquenilo-(C_2-C_8)cicloalquilo (C_3-C_7), un grupo heterociclilo, un grupo alquilheterociclilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilheterociclilo-(C_2-C_8), un grupo arilo, un grupo alquilarilo-(C_1-C_8), un grupo alquenilarilo-(C_2-C_8), grupos alquinilarilo-(C_2-C_8), un grupo heteroarilo mono- o bicíclico, un grupo alquilheteroarilo-(C_1-C_8) o un grupo alquenilheteroarilo-(C_2-C_8), un grupo alquinilheteroarilo-(C_2-C_8) que puede ser sustituido por 1-2 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-(C_1-C_5), 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno, que contiene 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2-átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre,

donde estos grupos pueden estar unidos en cualquier posición con el sistema tetrahidronaftaleno y que pueden estar hidrogenados en uno o varios lugares,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno,

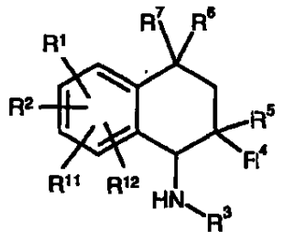
~~783~~

769

un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6).

con la condición que por lo menos tres de los radicales R^1, R^2, R^{11} y R^{12} no sea hidrógeno.

3. Compuestos de la fórmula general (I),



(I)

donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o

R^1 y R^2 juntos son un grupo seleccionado de los grupos -O-$(CH_2)_n$-O-, -O-$(CH_2)_n$-CH_2, -O-CH=CH-, -$(CH_2)_{n+2}$, -NH-$(CH_2)_{n+1}$, -N(alquilo-C_1-C_3)-$(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, -alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido,

un grupo heterociclilo que puede ser sustituido,

un grupo arilo que puede ser sustituido,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre si por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5) que a su vez puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos CO-OR^{13}, donde R^{13} significa hidrógeno o alquilo-C_1-C_5,

grupos alcoxi-(C_1-C_5),

átomos de halógeno,

grupos hidroxi,

grupos NR^8R^9,

grupos exometileno, oxígeno,

que pueden contener 1-4 átomos de nitrógeno, y/o 1-2 átomos

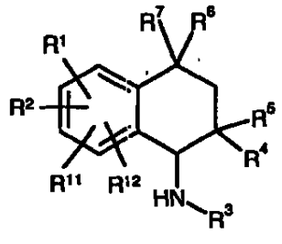
de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} o un grupo $O(CO)R^{10}$ donde R^{10} significa cualquier grupo protector hidroxi o un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_{10}), o un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6).

4. Compuestos de la fórmula general (I),



(I)

donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-C_1-C_{10} que puede ser sustituido, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-

C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, $-N(\text{alquilo-}C_1\text{-}C_3)-(CH_2)_{n+1}$, $-NH-N=CH-$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, -alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}), un grupo alquiltio-(C_1-C_{10}), un grupo perfluoralquilo-(C_1-C_5),

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo-(C_1-C_{10}) que puede ser sustituido, un grupo alcoxi-(C_1-C_{10}),

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupos alcoxi-C_1-C_5,

un grupo cicloalquilo-(C_3-C_7) que puede ser sustituido,

un grupo heterociclilo que puede ser sustituido,

un grupo arilo que puede ser sustituido,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido independientemente entre si por uno o varios grupos

seleccionados de entre grupos alquilo-(C_1-C_5) que a su vez puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos CO-OR^{13}, donde R^{13} significa hidrógeno o alquilo-C_1-C_5,

grupos alcoxi-(C_1-C_5),

átomos de halógeno,

grupos exometileno, oxígeno,

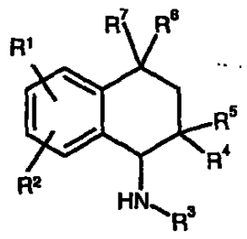
que pueden contener 1-3 átomos de nitrógeno, y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10} donde R^{10} significa un grupo alquilo-C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) que puede ser parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-(C_3-C_5).

5. Estereoisómeros general (II),



(II)

donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupc ciano, un grupo nitro, o juntos son un grupo seleccionado de los grupos $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, un grupos fenilo que puede ser sustituido,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que puede ser sustituido por 1-3 grupos ceto, 1-2 grupos alquilo-C_1-C_5, 1-2 grupos alcoxi-(C_1-C_5), 1-3 átomos de halógeno, 1-2 grupos exometileno, que contienen 1-3 átomos de nitrógeno, y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre, donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

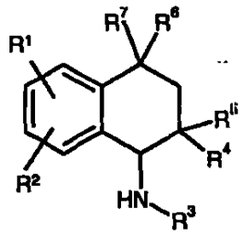
R^4 es un grupo hidroxi,

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) que puede ser parcial o totalmente fluorado,

un grupo arilo, un grupo alquilarilo-C_1-C_8, un grupo alquenilarilo-C_2-C_8, un grupo cicloalquilo-C_3-C_7, un grupo alquilo-(C_1-C_8)cicloalquilo(C_3-C_7), un grupo alquenilo-C_2-C_8)cicloalquilo-C_3-C_7,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6).

6. Compuestos de la fórmula general (II)



(II)

donde

R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{10}, un grupo alcoxi-C_1-C_{10}, un grupo alquiltio-C_1-C_{10}, un grupo perfluoralquilo-C_1-C_5, un grupo ciano, un grupo nitro, o juntos son un grupo seleccionado de los grupos $0-(CH_2)_n-0-$, $-0-(CH_2)_n-CH_2$, $-O-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n+2}$, $-NH-(CH_2)_{n+1}$, -

$N(alquilo\text{-}C_1\text{-}C_3)\text{-}(CH_2)_{n+1}$, -NH-N=CH-,

donde n es = 1 o 2 y los átomos de oxígeno en posición final y/o átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno están unidos con átomos de carbono del anillo directamente adyacentes,

o son NR^8R^9,

donde R^8 y R^9 pueden ser independientemente entre si, hidrógeno, alquilo-C_1-C_5 o (CO)-alquilo-C_1-C_5,

R^3 es un grupo alquilo-C_1-C_{10} que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi, átomos de halógeno, 1-3 grupo alcoxi-C_1-C_{10} un grupo cicloalquilo- C_3-C_7 que puede ser sustituido, un grupo heterociclilo que puede ser sustituido, un grupo arilo que puede ser sustituido,

un grupo heteroarilo mono- o bicíclico sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre grupos alquilo-C_1-C_5 (que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxi o 1-3 grupos $COOR^{13}$),

grupos alcoxi-(C_1-C_5),

átomos de halógeno,

grupos exometileno, que contiene 1-3 átomos de nitrógeno y/o 1-2 átomos de oxígeno y/o 1-2 átomos de azufre y/o 1-2 grupos ceto,

donde este grupo puede estar unido en cualquier posición con la amina del sistema tetrahidronaftaleno y pueden ser hidrogenados en uno o varios lugares,

R^4 es un grupo hidroxi, un grupo OR^{10},

donde R^{10} significa un grupo alquilo- C_1-C_{10},

R^5 es un grupo alquilo-(C_1-C_5), o un grupo alquilo-(C_1-C_5) que puede ser parcial o totalmente fluorado,

R^6 y R^7 son, independientemente entre si, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono del sistema tetrahidronaftaleno, un anillo cicloalquilo-(C_3-C_6).

7. Estereoisómeros de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, donde el radical R^5 es un grupo trifluorometilo o pentafluorometilo.

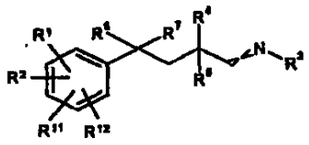
8. Estereoisómeros de la fórmula general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en forma de las sales con aniones fisiológicamente tolerables.

9. Uso de los estereoisómeros de una de las reivindicaciones anteriores, para preparar un medicamento.

10. Uso de los estereoisómeros de las reivindicaciones 1-5, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

11. Preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un estereoisómero de las reivindicaciones 1-5 o sus mezclas y vehículos farmacéuticamente compatibles.

12. Procedimiento para preparar los estereoisómeros de la fórmula general I, caracterizado porque se ciclizan estereoisómeros de la fórmula general III



(III)

donde los radicales R^1, R^{11}, R^{12}, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 tienen los significados indicados, en caso necesario agregando ácidos inorgánicos u orgánicos o ácidos Lewis para obtener compuestos de la fórmula I

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:
JUNGBLUT, Bernhard
Albrecht, Lüke & Jungblut
Gelfertstrasse 56
14195 Berlin
Alemania

Fecha de envío *(día/mes/año)*:
18 de abril de 2006 (18.04.2006)

Referencia del solicitante o del agente:
SGR/PCT/53118

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional Nº:
PCT/EP 2004/011370

Fecha de presentación *(día/mes/año)*:
06 de octubre de 2004 (06.10.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:
☐ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:
MENGEL, Anne
Bredowstrasse 33
10551 Berlin,
Alemania

País de Nacionalidad:
País de Residencia:
Teléfono Nº:
Facsímil Nº:
Telex Nº:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:
☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección:
MENGEL, Anne
Bredowstrasse 24
10551 Berlin,
Alemania

País de Nacionalidad:
País de Residencia:
Teléfono Nº:
Facsímil Nº:
Telex Nº:

3. Otras observaciones, si son necesarias:

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora
☒ el Organismo de Búsqueda Internacional
☐ el Organismo del Examen Preliminar Internacional
☐ las Oficinas concernientes designadas
☐ las Oficinas concernientes seleccionadas
☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Facsímil Nº: (41-22) 338.70.80

Funcionario autorizado:
Eric SANSON

Teléfono Nº: *(41-22) 338 8237*

Formulario PCT/IB/306 (marzo 1994) 006935380

PATENT COOPERATION TREATY

~~944~~ 780

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

JUNGBLUT, Bernhard
Albrecht, Lüke & Jungblut
Gelfertstrasse 56
14195 Berlin
Germany

EINGEGANGEN
Albrecht, Lüke & Jungblut
25. APR. 2006
Term.

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
18 April 2006 (18.04.2006)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
SGR/PCT/53118	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/EP2004/011370	06 October 2004 (06.10.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MENGEL, Anne Bredowstrasse 33 10551 Berlin Germany	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MENGEL, Anne Bredowstrasse 24 10551 Berlin Germany	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Eric SANSON
Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Telephone No. (41-22) 338 8237

Form PCT/IB/306 (March 1994) 006936380

795

781.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:
JUNGBLUT, Bernhard
Albrecht, Lüke & Jungblut
Gelfertstrasse 56
14195 Berlin,
Alemania

Fecha de envío *(día/mes/año)*:
18 de abril de 2006 (18.04.2006)

Referencia del solicitante o del agente:
SGR/PCT/53118

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional Nº:
PCT/EP 2004/0011370

Fecha de presentación *(día/mes/año)*:
06 de octubre de 2004 (06.10.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:
☐ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:
JAROCH, Stefan
Mattersburger Weg 12
13465 Berlin
Alemania

País de Nacionalidad:
País de Residencia:
Teléfono Nº:
Facsímil Nº:
Telex Nº:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:
☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección:
JAROCH, Stefan
Niebuhrstrasse 66
10629 Berlin,
Alemania

País de Nacionalidad:
País de Residencia:
Teléfono Nº:
Facsímil Nº:
Telex Nº:

3. Otras observaciones, si son necesarias:

5. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora
☒ el Organismo de Búsqueda Internacional
☐ el Organismo del Examen Preliminar Internacional
☐ las Oficinas concernientes designadas
☐ las Oficinas concernientes seleccionadas
☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Facsímil Nº: (41-22) 338.70-80

Funcionario autorizado:
Eric SANSON

Teléfono Nº: *(41-22) 338 8237*

Formulario PCT/IB/306 (marzo 1994)

006935383

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

JUNGBLUT, Bernhard
Albrecht, Lüke & Jungblut
Gelfertstrasse 56
14195 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year)	
18 April 2006 (18.04.2006)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
SGR/PCT/53118	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/EP2004/011370	06 October 2004 (06.10.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[ ] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
JAROCH, Stefan Mattersburger Weg 12 13465 Berlin Germany	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
JAROCH, Stefan Niebuhrstrasse 66 10629 Berlin Germany	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[X] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Eric SANSON
Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Telephone No. (41-22) 338 8237

Form PCT/IB/308 (March 1994) 006935383

GESAMT SEITEN 04

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

~~197~~
783

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente		Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.
53128BWO	**PROCEDER**	
Referencia Internacional	Fecha de presentación Internacional	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año)
PCT/EP 2004/011370	*06.10.2004*	*08.10.2003*
*Solicitante		
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende, en total, 5 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe

1. **Fundamentos del Informe**

   a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

      ☐ La búsqueda Internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

   b. ☐ Con respecto a **los nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1

2. ☐ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo II).

3. ☐ **Escasa uniformidad de la invención** (ver campo III).

4. Con respecto **al título de la invención,**

   ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

   ☒ el texto fue establecido por el organismo corr o sigue:

Derivados del tetrahidronaftaleno 1-amino-2-oxi sustituidos, procedimiento para su preparación y su uso como antiinflamatorio

5. Con respecto al **resumen,**

   ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

   ☒ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a **las ilustraciones**

   a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de **Las ilustraciones:** figura Nº .

      ☐ sugerida por el solicitante.

      ☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

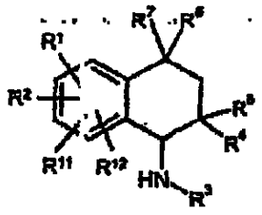
      ☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

   b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

798
784

Campo Nº IV: Texto del resumen (continuación del punto 5 de la página 1)

La invención se refiere a derivados del tetrahidronaftaleno de la fórmula (I)



(I),

a un procedimiento para su preparación y a su uso como antiinflamatorio.

Los sustituyentes están definidos en la reivindicación 1.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2004/011370

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPK 7 *A61K31/4035* *A61K31/404* *A61K31/472* *A61K31/416* *A61K31/4709*
A61K31/517 *A61K31/4406* *A61K31/502* *C07D209/48* *C07D217/24*
C07D231/56 *C07D209/34* *C07D215.38* *C07D239/74* *C07D213/74*

Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación nacional y la IPK

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

IPK 7 *A61K* *C07D* *C07C* *A61P*

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

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

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
A	*WO 02/16318 A (PACIFIC CORP: (KR))* *28 de febrero de 2002 (2002.02.28)* *página 6, renglón 5* *páginas 193 – 198; ejemplos 182 – 188* *páginas 228 – 231; reivindicación 1*	*1 – 12*
A	*US 5 489 584 A (ALLERGAN INC (US))* *6 de febrero de 1996 (1996.02.06)* *columna 3, renglones 16, 43* *reivindicación 1*	*1 – 12*
A	*EP 0 439 265 A (PFIZER (US))* *31 de julio de 1991 (1991.07.31)* *página 2, renglón 3* *páginas 18; ejemplos 40 – 42* *páginas 19; reivindicación 1*	*1 – 12*

☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

* Categorías particulares indicadas en publicaciones
"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante
"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional
"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)
"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones
"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada
"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del informe de Búsqueda Internacional
21 de enero de 2005	*31.01.2005*
Nombre y Código Postal de ISA	**Funcionario Apoderado**
European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	*Cortés, J*

786

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2004/011370

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº

801

787

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2004/011730

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de la publicación
WO	0216318	A	28.02.2002	AU	8022901	A	04.03.2002
				AU	8023001	A	04.03.2002
				CA	2417507	A1	28.02.2002
				CN	1418191	T	14.05.2003
				EP	1303483	A1	23.04.2003
				EP	1311478	A1	21.05.2003
				JP	2004506713	T	04.03.2004
				JP	2004506714	T	04.03.2004
				WO	0216318	A1	28.02.2002
				WO	0216319	A1	28.02.2002
				KR	2002039226	A	25.05.2002
				KR	2002030009	A	22.04.2002
				NZ	523882	A	26.11.2004
				US	2003153596	A1	14.08.2003
				US	2003212140	A1	13.11.2003
US	5489584	A	06.02.1996	AU	698527	B2	29.10.1998
				AU	4520496	A	24.07.1996
				CA	2208844	A1	11.07.1996
				EP	0800517	A1	15.10.1997
				JP	2002504066	T	05.02.2002
				WO	9620930	A1	11.07.1996
EP	0439265	A	31.07.1991	JP	1984315	C	25.10.1995
				JP	3220165	A	27.09.1991
				JP	7017589	B	01.03.1995
				AT	103270	T	15.04.1994
				CA	2034546	A1	23.07.1991
				DE	69101449	D1	28.04.1994
				DE	69101449	T2	14.07.1994
				DK	439265	T3	02.05.1994
				EP	0439265	A1	31.07.1991
				ES	2062678	T3	16.12.1994
				FI	910300	A	23.07.1991
				IE	910185	A1	31.07.1991
				PT	96529	A,B	15.10.1991
				US	5166161	A	24.11.1992

802

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PCT/EP 788 Kr/Sege (DE)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53118BWO	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/011370	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 06/10/2004	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 08/10/2003
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**
   a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
      [ ] Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
   b. [ ] Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1.

2. [ ] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).**

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).**

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
   [ ] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [X] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

   1-AMINO-2-OXY-SUBSTITUIERTE TETRAHYDRONAPHTALINDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ENTZÜNDUNGSHEMMER

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
   [ ] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [X] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

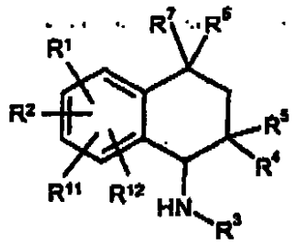
6. Hinsichtlich der **Zeichnungen**
   a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
      [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
   b. [ ] wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011370 789

Feld Nr. IV Wortlaut der Zusammenfassung (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die Erfindung betrifft mehrfach substituierteTetrahydronaphthalinderivate der Formel (I)



(I),

Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Entzündungshemmer.

Die Substituenten sind in Anspruch 1 definiert.

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011370

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/4035 A61K31/404 A61K31/472 A61K31/416 A61K31/4709
A61K31/517 A61K31/4406 A61K31/502 C07D209/48 C07D217/24
C07D231/56 C07D209/34 C07D215/38 C07D239/74 C07D213/74

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K C07D C07C A61P

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/16318 A (PACIFIC CORP (KR)) 28. Februar 2002 (2002-02-28) Seite 6, Zeile 5 Seiten 193-198; Beispiele 182-188 Seiten 228-231; Anspruch 1	1-12
A	US 5 489 584 A (ALLERGAN INC (US)) 6. Februar 1996 (1996-02-06) Spalte 3, Zeilen 16,43 Anspruch 1	1-12
A	EP 0 439 265 A (PFIZER (US)) 31. Juli 1991 (1991-07-31) Seite 2, Zeile 3 Seite 18; Beispiele 40-42 Seite 19; Anspruch 1	1-12

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Januar 2005	31/01/2005

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

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011370 791

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/011370 792

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0216318 A	28-02-2002	AU 8022901 A	04-03-2002
		AU 8023001 A	04-03-2002
		CA 2417507 A1	28-02-2002
		CN 1418191 T	14-05-2003
		EP 1303483 A1	23-04-2003
		EP 1311478 A1	21-05-2003
		JP 2004506713 T	04-03-2004
		JP 2004506714 T	04-03-2004
		WO 0216318 A1	28-02-2002
		WO 0216319 A1	28-02-2002
		KR 2002039226 A	25-05-2002
		KR 2002030009 A	22-04-2002
		NZ 523882 A	26-11-2004
		US 2003153596 A1	14-08-2003
		US 2003212140 A1	13-11-2003
US 5489584 A	06-02-1996	AU 698527 B2	29-10-1998
		AU 4520496 A	24-07-1996
		CA 2208844 A1	11-07-1996
		EP 0800517 A1	15-10-1997
		JP 2002504066 T	05-02-2002
		WO 9620930 A1	11-07-1996
EP 0439265 A	31-07-1991	JP 1984315 C	25-10-1995
		JP 3220165 A	27-09-1991
		JP 7017589 B	01-03-1995
		AT 103270 T	15-04-1994
		CA 2034546 A1	23-07-1991
		DE 69101449 D1	28-04-1994
		DE 69101449 T2	14-07-1994
		DK 439265 T3	02-05-1994
		EP 0439265 A1	31-07-1991
		ES 2062678 T3	16-12-1994
		FI 910300 A	23-07-1991
		IE 910185 A1	31-07-1991
		PT 96529 A ,B	15-10-1991
		US 5166161 A	24-11-1992

867

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-042750 -00000-0000 Fec 2006-05-05 18:04:00
Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII Ere 378 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION Folios 866

793

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
Indicación de que se solicita la concesion de una patente ✓	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se ✓ presenta la solicitud	( )	( )
Descripcion de la invencion ✓	( )	( )
Dibujos de ser estos pertinentes ✓	( )	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas ✓	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	( )	( )
Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseno	( )	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	( )	( )
Representación gráfica del Esquema Trazado	( )	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma responsable _____

Fecha 5 mayo de 2006

868

794

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SHCERING AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	06 42750
	Solicitud internacional	EP2004/011370
	Fecha inicio fase nacional	08/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8789

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2006
adpal