



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 09 756 T2 2005.08.25**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 264 826 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 09 756.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP01/01312**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 906 215.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/062738**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **30.08.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.12.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.08.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 233/26**

**C07D 403/04, C07D 403/14, C07D 401/04,  
C07D 401/14, C07D 409/04, C07D 417/04,  
C07D 471/04, A61K 31/4164, A61K 31/496,  
A61K 31/4709, A61K 31/4439**

(30) Unionspriorität:

**2000045042 22.02.2000 JP**

(73) Patentinhaber:

**Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP**

(74) Vertreter:

**Lederer & Keller, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**SATO, Nagaaki, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611, JP;  
OKAMOTO, Osamu, Tsukuba-shi, Ibaraki  
300-2611, JP; JITSUOKA, Makoto, Tsukuba-shi,  
Ibaraki 300-2611, JP; NAGAI, Keita, Tsukuba-shi,  
Ibaraki 300-2611, JP; KANATANI, Akio,  
Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611, JP; ISHIHARA,  
Akane, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611, JP; ISHII,  
Yasuyuki, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611, JP;  
FUKAMI, Takehiro, Tsukuba-sshi, Ibaraki  
300-2611, JP**

(54) Bezeichnung: **IMIDAZOLIN-VERBINDUNGEN**

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

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

**Beschreibung**

## Technisches Gebiet

**[0001]** Die vorliegende Erfindung ist auf dem medizinischen Gebiet nützlich. Insbesondere sind neue Imidazolinderbindungen dieser Erfindung als Neuropeptid-Y-Rezeptor-Antagonisten und als Mittel für die Behandlung von verschiedenen Arten von kardiovaskulären Störungen, Störungen des zentralen Nervensystems, metabolischen Erkrankungen oder dergleichen verwendbar.

## Technischer Hintergrund

**[0002]** Neuropeptid Y (nachstehend als NPY bezeichnet), ein Peptid, das aus 36 Aminosäuren besteht, wurde zuerst aus Schweinehirn von Tatemoto et al. 1982 (Nature, 296: 659 (1982)) isoliert. NPY ist im zentralen Nervensystem und dem peripheren Nervensystem breit verteilt und als eines der am reichlichsten vorhandenen Peptide im Nervensystem spielt es verschiedene Rollen. Das heißt, NPY wirkt als orexigene Substanz im zentralen Nervensystem und fördert stark die Fettakkumulation über die Sekretion von verschiedenen Hormonen oder die Wirkung des Nervensystems. Es ist bekannt, dass die kontinuierliche intrazerebroventrikuläre Verabreichung von NPY Fettsucht und Insulinresistenz, die auf diesen Wirkungen basieren, induziert (International Journal of Obesity, Band 19: 517 (1995); Endocrinology, Band 133: 1753 (1993)). Es ist ebenfalls bekannt, dass NPY zentrale Wirkungen, wie Depression, Angstzustand, Schizophrenie, Schmerz, Demenz oder dergleichen, hat (Drugs, Band 52: 371 (1996)). Weiterhin existiert in der Peripherie NPY gleichzeitig mit Norepinephrin in sympathischer Nervenendigung und ist in die Tonizität des sympathischen Nervensystems einbezogen. Es ist bekannt, dass periphere Verabreichung von NPY Vasokonstriktion verursacht und die Wirkungen von anderen vasokonstriktiven Substanzen, wie Norepinephrin, verstärkt (British Journal of Pharmacology, Band 95: 419 (1988)). Es wird auch berichtet, dass NPY in die Erhöhung von Herzhypertrophie im Ergebnis der Beschleunigung des sympathischen Nervensystems einbezogen ist (Proceeding National Academic Science USA, Band 97: 1595 (2000)).

**[0003]** Weiterhin wird berichtet, dass NPY auch in die sekretorische Funktion von Sexualhormonen und Wachstumshormon, sexuelle und reproduktive Funktion, gastrointestinale Motilität, Bronchokonstriktion, Entzündung und Alkoholbevorzugung einbezogen ist (Life Science, Band 55: 551 (1994); The Journal of Allergy and Immunology, Band 101: S345 (1998); Nature, Band 396: 366 (1998)).

**[0004]** NPY hat eine Vielzahl von pharmakologischen Wirkungen, die sich aus seinem Binden an gewisse Rezeptoren ergeben, an die Peptid YY und pankreatisches Polypeptid, welche ähnlich zu NPY sind, ebenfalls binden. Es ist bekannt, dass diese pharmakologischen Wirkungen durch die Wirkung von mindestens fünf Rezeptoren mit oder ohne synergistische Wechselwirkungen verursacht und vermittelt werden (Trends in Neuroscience, Band 20: 294 (1997)).

**[0005]** Es wird mitgeteilt, dass die zentrale Wirkung, die durch NPY Y1 Rezeptor vermittelt wird, die starke orexigene Wirkung einschließt (Endocrinology, Band 137: 3177 (1996); Endocrinology, Band 141: 1011 (2000)). Weiterhin wird mitgeteilt, dass NPY Y1 Rezeptor in Angstzustand und Schmerz einbezogen ist (Nature, Band 259: 528 (1993); Brain research, Band 859: 361 (2000)). Außerdem werden auch Pressorwirkungen, die durch die starke Wirkung von Vasokonstriktion in der Peripherie vermittelt werden, mitgeteilt. (FEBS Letters, Band 362: 192 (1995); Nature Medicine, Band 4: 722 (1998)).

**[0006]** Es ist bekannt, dass durch NPY Y2 Rezeptor vermittelte Wirkungen die inhibitorische Wirkung auf die Freisetzung von verschiedenen Neurotransmittern in den Nervenendigungen einschließen (British Journal of Pharmacology, Band 102: 41 (1991); Synapse, Band 2: 299 (1988)). In der Peripherie verursacht NPY Konstriktion von Blutgefäß oder Vas deferens, direkt oder durch Steuern dieser Neurotransmitter (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Band 261: 863 (1992); British Journal of Pharmacology, Band 100: 190 (1990)). Zusätzlich ist die Inhibierung von Lipolyse in adipösen Geweben bekannt (Endocrinology, Band 131: 1970 (1992)). Weiterhin wird die Inhibierung von Ionensekretion im Gastrointestinaltrakt mitgeteilt (British Journal of Pharmacology, Band 101: 247 (1990)).

**[0007]** Andererseits wird die Wirkung auf die Funktionen des zentralen Nervensystems, wie Gedächtnis und Angstzustand, ebenfalls mitgeteilt (Brain Research, Band 503: 73 (1989); Peptides, Band 19: 359 (1998)).

**[0008]** Es wird berichtet, dass NPY Y3 Rezeptor hauptsächlich im Hirnstamm und im Herzen exprimiert wird und es wird zur Regulierung von Blutdruck und Herzfrequenz freigesetzt (The Journal of Pharmacology and

Experimental Therapeutics, Band 258: 633 (1991); Peptides, Band 11: 545 (1990)). Weiterhin ist bekannt, dass der NPY Y3 Rezeptor in die Steuerung der Catecholaminsekretion in der adrenalen Drüse einbezogen ist (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Band 244: 468 (1988); Life Science, Band 50: PL7 (1992)).

**[0009]** NPY Y4 Rezeptor hat eine hohe Affinität, insbesondere für pankreatisches Polypeptid, und hat pharmakologische Wirkungen auf die Inhibierung von pankreatischer exokriner Sekretion und der gastrointestinalen Motilität (Gastroenterology, Band 85: 1411 (1983)). Weiterhin wird berichtet, dass NPY die Sekretion des Sexualhormons im zentralen Nervensystem erhöht (Endocrinology, Band 140: 5171 (1999)).

**[0010]** Die durch NPY Y5 Rezeptor vermittelten Wirkungen schließen die starke fettakkumulierende Wirkung, einschließlich den orexigenen Wirkung, ein (Nature, Band 382: 168 (1996); American Journal of Physiology, Band 277: R1428 (1999)). Es wird berichtet, dass der NPY Y5 Rezeptor auch die Wirkungen des zentralen Nervensystems, wie Anfälle und Epilepsie, oder Schmerz und die Morphinentzugssymptome vermittelt (Nature Medicine, Band 3: 761 (1997); Proceeding National Academic Science, USA, Band 96: 13518 (1999); The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Band 284: 633 (1998)). Es wird berichtet, dass in der Peripherie NPY Y5 Rezeptor in diuretische Wirkung und hypoglycämischen Effekt einbezogen ist (British Journal of Pharmacology, Band 120: 1335 (1998); Endocrinology, Band 139: 3018 (1998)). Es wird auch berichtet, dass NPY Herzhypertrophie im Ergebnis der Beschleunigung des sympathischen Nervensystems verstärkt (Proceeding National Academic Science USA, Band 97: 1595 (2000)).

**[0011]** Die Funktion von NPY wird durch Binden der NPY-Rezeptoren, die im zentralen oder peripheren Nervensystem vorliegen, verursacht. Deshalb kann die Expression der Wirkung von NPY durch Blockieren des Bindens von NPY an NPY-Rezeptoren gedämpft werden. Substanzen, die dem NPY-Binden an NPY-Rezeptoren entgegenwirken, können für die Prophylaxe oder Behandlung von verschiedenen Erkrankungen, die NPY betreffen, wie kardiovaskuläre Störungen, beispielhaft angegeben durch Bluthochdruck, Nephropathie, Herzerkrankungen und Vasospasmus, Störungen des zentralen Nervensystems, beispielhaft angegeben durch Bulimie, Depression, Angstzustand, Konvulsion, Epilepsie, Demenz, Schmerz, Alkoholismus und Drogenentzug, metabolische Erkrankungen, beispielhaft angegeben durch Fettsucht, Diabetes und Hormonanomalität, sexuelle und reproduktive Fehlfunktion, gastrointestinale Motilitätsstörung, Atmungstraktstörung, Entzündung oder Glaukom oder dergleichen, nützlich sein (Trends in Pharmacological Science, 15: 153 (1994); Life Science, 55: 551 (1994); Drugs, Band 52: 371 (1996); The Journal of Allergy and Immunology, Band 101: Seite 345 (1998); Nature, Band 396: 366 (1998); The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Band 284: 633 (1998); Trends in Pharmacological Science, Band 20: 104 (1999); Proceeding National Academic Science USA, Band 97: 1595 (2000)).

**[0012]** Kürzlich hat die Untersuchung der Autoren der vorliegenden Erfindung ergeben, dass eine gewisse Art von NPY-Rezeptor-Antagonist bei der Prophylaxe oder Behandlung von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie und Arteriosklerose nützlich ist (Internationale Anmeldungsveröffentlichung WO99/27965).

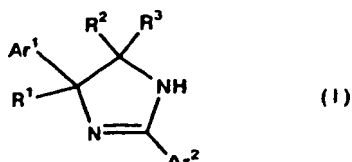
**[0013]** Imidazolonderivate werden in der Internationalen Anmeldungsveröffentlichung WO99/48888 offenbart, und es wird beschrieben, dass diese Verbindungen NPY-Rezeptor-Antagonisten-Wirksamkeit aufweisen. Jedoch werden die erfindungsgemäßen Verbindungen weder offenbart noch vorgeschlagen.

**[0014]** 2,4,4-Triphenyl-2-imidazolin wird in CA 52:17240f von Chemical Abstracts beschrieben; jedoch werden weder NPY-Rezeptor-Antagonisten-Wirksamkeiten der Verbindung offenbart, noch vorgeschlagen.

#### Offenbarung der Erfindung

**[0015]** Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Arzneistoffe mit NPY-antagonistischen Wirksamkeiten bereitzustellen.

**[0016]** Die Erfinder haben gefunden, dass die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindungen

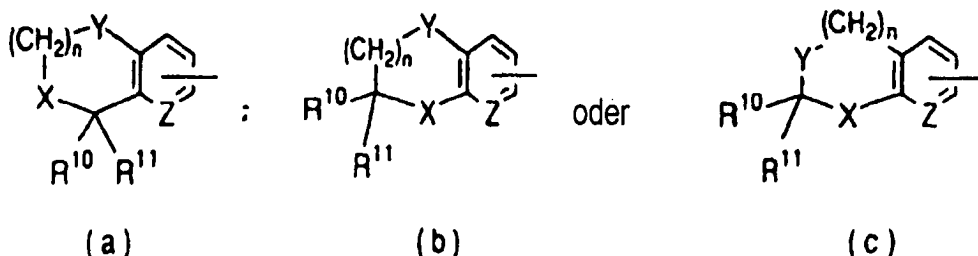


worin Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und Ar<sup>3</sup> unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent aus-

gewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Hydroxy(nieder)alkyl, Cyclo(nieder)alkyl(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Niederalkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Niederalkylthio, Carboxyl, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, Niederalkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl, wiedergeben;

n 0, 1 oder 2 wiedergibt;

R<sup>1</sup> Cycloniederalkyl wiedergibt oder eine Gruppe darstellt, die durch die nachstehende Formel von -Ar<sup>3</sup> wiedergegeben wird;



R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo(nieder)alkyl, Niederalkenyl oder Niederalkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Formyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkylcarbamoyl und Diniederalkylcarbamoyl, wiedergeben;

sowohl R<sup>10</sup> als auch R<sup>11</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um Oxo wiederzugeben;

R<sup>12</sup> Wasserstoffatom oder Niederalkyl wiedergibt;

X und Y unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

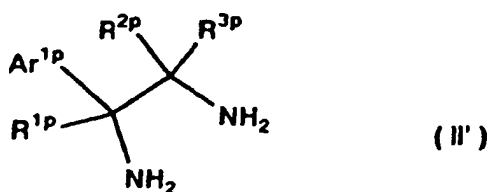
Z Methin oder Stickstoffatom wiedergibt (jedoch im Fall, dass sowohl R<sup>2</sup> als auch R<sup>3</sup> Wasserstoffatom wiedergeben, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> nicht gleichzeitig eine unsubstituierte Phenylgruppe wiedergeben); NPY-antagonistische Wirksamkeiten zeigen und in der Pharmakokinetik ausgezeichnet sind, wie dem Eindringen im Hirn und die zerebrospinale Flüssigkeit, und haben die vorliegende Erfindung ausgeführt.

**[0017]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) sind als Mittel für die Behandlung von verschiedenen Erkrankungen, die NPY betreffen, das heißt beispielsweise cardiovaskuläre Störungen, beispielhaft angegeben durch Bluthochdruck, Nephropathie, Herzkrankheiten, Vasospasmus und Arteriosklerose, Störungen des zentralen Nervensystems, beispielhaft angegeben durch Bulimie, Depression, Angstzustand, Convulsion, Epilepsie, Demenz, Schmerz, Alkoholismus und Drogenentzug, metabolische Erkrankungen, beispielhaft angegeben durch Fettsucht, Diabetes, Hormonanormalität, Hypercholesterolämie und Hyperlipidämie, sexuelle und reproduktive Fehlfunktion, gastrointestinale Störung, wie Inhibierung der Gastrointestinalmotilität, Atmungsstörung, Entzündung oder Glaukom, oder dergleichen, nützlich, da sie NPY-antagonistische Wirksamkeiten zeigen und in der inneren Kinetik, wie intrazerebraler Übergang oder Übergang zu zerebrospinaler Flüssigkeit, ausgezeichnet sind.

**[0018]** Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) als Mittel für die Behandlung von Bulimie, Fettsucht, Diabetes oder dergleichen verwendbar.

**[0019]** Die vorliegende Erfindung betrifft durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindungen, die Salze oder Ester davon, und das Herstellungsverfahren dafür sowie deren Verwendung.

**[0020]** Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Zwischenprodukte zum Herstellen der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindungen. Das heißt, die vorliegende Erfindung betrifft die durch die allgemeine Formel (II') wiedergegebenen Verbindungen:

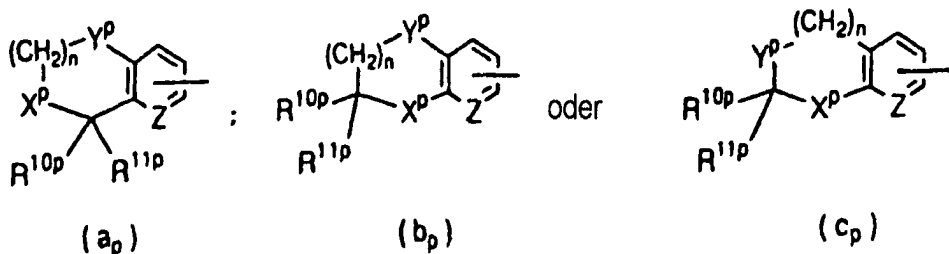


worin Ar<sup>1p</sup> und Ar<sup>3p</sup> unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Cy-

clo(nieder)alkyl(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Di(nieder)alkylamino, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Niederalkylthio, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Di(nieder)alkylcarbamoyle, Niederalkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy(nieder)alkyl-, Niederalkylamino-, Niederalkanoylamino-, Niederalkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyle- oder Niederalkylcarbamoylegruppe, wiedergeben;

n 0, 1 oder 2 wiedergibt;

R<sup>1p</sup> Cycloniederalkyl oder eine Gruppe, die durch die Formel Ar<sup>3p</sup> wiedergegeben wird, wiedergibt; oder



R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo(nieder)alkyl, Niederalkenyl oder Niederalkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Di(nieder)alkylamino, Niederalkoxy, Formyl, Niederalkoxycarbonyl, Di(nieder)alkylcarbamoyle, und einer gegebenenfalls geschützten Niederalkylamino-, Niederalkanoylamino-, Hydroxy- oder Niederalkylcarbamoylegruppe, wiedergeben;

sowohl R<sup>10p</sup> als auch R<sup>11p</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um eine gegebenenfalls geschützte Oxogruppe wiederzugeben;

R<sup>12p</sup> Wasserstoffatom, Niederalkyl oder eine Schutzgruppe für eine Iminogruppe wiedergibt;

X<sup>p</sup> und Y<sup>p</sup> unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12p</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

Z Methin oder Stickstoffatom wiedergibt; (jedoch (a) im Fall, dass sowohl R<sup>2p</sup> als auch R<sup>3p</sup> Wasserstoffatom wiedergeben, Ar<sup>1p</sup> und R<sup>1p</sup> nicht gleichzeitig eine unsubstituierte Phenylgruppe wiedergeben, und (b), im Fall, dass R<sup>2p</sup> Wasserstoffatom darstellt und R<sup>3p</sup> Methyl, Isopropyl, Isobutyl oder tert-Butyl darstellt, Ar<sup>1p</sup> und R<sup>1p</sup> nicht gleichzeitig 4-Methoxyphenyl wiedergeben).

**[0021]** Die Bedeutungen der in der vorliegenden Beschreibung verwendeten Begriffe werden definiert und die genauere Beschreibung dieser Erfindung wird nachstehend gezeigt.

**[0022]** „Halogenatom“ bedeutet Fluoratom, Chloratom, Bromatom oder Jodatom.

**[0023]** „Niederalkyl“ bedeutet eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe von C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> und schließt beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl oder dergleichen ein.

**[0024]** „Halogen(nieder)alkyl“ bedeutet das vorstehend angeführte Niederalkyl, substituiert mit 1 oder nicht weniger als 2, vorzugsweise 1 bis 3 der vorstehend erwähnten Halogenatome, gleich oder verschieden, an den substituierbaren, willkürlichen Positionen, und schließt beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2-Fluorethyl, 1,2-Difluorethyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, 1,2-Dichlorethyl, Brommethyl, Jodmethyl, oder dergleichen ein.

**[0025]** „Hydroxy(nieder)alkyl“ bedeutet das vorstehend angeführte Niederalkyl, substituiert mit 1 oder nicht weniger als 2, vorzugsweise 1 oder 2 Hydroxygruppen an den substituierbaren, willkürlichen Positionen, und schließt beispielsweise Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methylethyl, 1,2-Dihydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, oder dergleichen ein.

**[0026]** „Cyclo(nieder)alkyl“ bedeutet eine Cycloalkylgruppe von C<sub>3</sub> bis C<sub>6</sub> und schließt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl ein.

**[0027]** „Cyclo(nieder)alkyl(nieder)alkyl“ bedeutet das vorstehend angeführte Niederalkyl, substituiert mit 1 oder nicht weniger als 2 Cyclo(nieder)alkylgruppen, vorzugsweise 1 vorstehend angeführte Cyclo(nieder)alkylgruppe an den substituierbaren, willkürlichen Positionen, und schließt beispielsweise Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, 3-Cyclopropylpropyl, Cyclobutylmethyl, 2-Cyclobutylethyl, 3-Cyclobutylpropyl, Cyclopentylmethyl, 2-Cyclopentylethyl, 3-Cyclopentylpropyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, 3-Cyclohexylpropyl, oder dergleichen ein.

**[0028]** „Niederalkenyl“ bedeutet eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppe von C<sub>2</sub> bis C<sub>6</sub> und schließt beispielsweise Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, Isopropenyl, 3-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 1-Methyl-1-propenyl, 1-Ethyl-1-ethenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 4-Pentenyl, oder dergleichen ein.

**[0029]** „Niederalkylamino“ bedeutet eine Aminogruppe, monosubstituiert mit der vorstehend angeführten Niederalkylgruppe, und schließt beispielsweise Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino, Butylamino, sec-Butylamino, tert-Butylamino, oder dergleichen ein.

**[0030]** „Diniederalkylamino“ bezieht sich auf eine Aminogruppe, disubstituiert mit gleichem oder verschiedenem, vorstehend angeführtem Niederalkyl, und schließt beispielsweise Dimethylamino, Diethylamino, Ethylmethylamino, Dipropylamino, Methylpropylamino, Diisopropylamino, oder dergleichen ein.

**[0031]** „Niederalkanoyl“ bedeutet eine Alkanoylgruppe, die das vorstehend angeführte Niederalkyl enthält; das heißt, eine Alkanoylgruppe von C<sub>2</sub> bis C<sub>7</sub>, und schließt beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl, oder dergleichen ein.

**[0032]** „Niederalkanoylamino“ bedeutet eine Aminogruppe, monosubstituiert mit dem vorstehend angeführten Niederalkanoyl, und schließt beispielsweise Acetylamino, Propionylamino, Butyrylamino, Isobutyrylamino, Valerylamino, Isovalerylamino, Pivaloylamino, oder dergleichen ein.

**[0033]** „Niederalkylsulfonyl“ bedeutet eine Alkylsulfonylgruppe, die das vorstehend angeführte Niederalkyl enthält, und schließt beispielsweise Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, sec-Butylsulfonyl, tert-Butylsulfonyl, oder dergleichen ein.

**[0034]** „Niederalkylsulfonylamino“ bedeutet eine Aminogruppe, monosubstituiert mit dem vorstehend erwähnten Niederalkylsulfonyl und schließt beispielsweise Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, Butylsulfonylamino, sec-Butylsulfonylamino, tert-Butylsulfonylamino, oder dergleichen ein.

**[0035]** „Aryl“ schließt beispielsweise Phenyl, Naphthyl oder dergleichen ein.

**[0036]** „Arylsulfonyl“ bedeutet eine Arylsulfonylgruppe, die das vorstehende Aryl enthält, und schließt beispielsweise Phenylsulfonyl, 1-Naphthylsulfonyl, 2-Naphthylsulfonyl oder dergleichen ein.

**[0037]** „Arylsulfonylamino“ bedeutet eine Aminogruppe, monosubstituiert mit dem vorstehend angeführten Arylsulfonyl, und schließt beispielsweise Phenylsulfonylamino, 1-Naphthylsulfonylamino, 2-Naphthylsulfonylamino oder dergleichen ein.

**[0038]** „Niederalkoxy“ bedeutet eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkoxygruppe von C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> und schließt beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyl-oxyl, Hexyl-oxyl, Isohexyl-oxyl oder dergleichen ein.

**[0039]** „Halogen(nieder)alkoxy“ bezieht sich auf das vorstehend angeführte Niederalkoxy, substituiert mit 1 oder nicht weniger als 2, vorzugsweise 1 bis 3, der vorstehend angeführten Halogenatome, gleich oder verschieden, an den substituierbaren, willkürlichen Positionen, und schließt beispielsweise Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2-Fluorethoxy, 1,2-Difluorethoxy, Chlormethoxy, 2-Chlorethoxy, 1,2-Dichlorethoxy, Brommethoxy, Jodmethoxy oder dergleichen ein.

**[0040]** „Aryloxy“ bedeutet eine Aryloxygruppe, die das vorstehend angeführte Aryl enthält, und schließt beispielsweise Phenoxy, 1-Naphthoxy, 2-Naphthoxy oder dergleichen ein.

**[0041]** „Niederalkylthio“ bedeutet eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylthiogruppe von C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> und schließt beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, sec-Butylthio, Isobutylthio, tert-Butylthio, Pentylthio, Isopentylthio, Hexylthio, Isohexylthio oder dergleichen ein.

**[0042]** „Niederalkoxycarbonyl“ bedeutet eine Alkoxy-carbonylgruppe, die die vorstehend erwähnte Niederalkoxygruppe enthält; das heißt, eine Alkoxy-carbonylgruppe von C<sub>2</sub> bis C<sub>7</sub>, und schließt beispielsweise Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl, Isobutoxy-carbonyl, tert-Butoxy-carbonyl, Pentyl-oxycarbonyl oder dergleichen ein.

**[0043]** „Niederalkylcarbamoyl“ bezieht sich auf eine Carbamoylgruppe, monosubstituiert an dem vorstehend angeführten Niederalkyl, und schließt beispielsweise Methylcarbamoyl, Ethylcarbamoyl, Propylcarbamoyl, Isopropylcarbamoyl, Butylcarbamoyl, sec-Butylcarbamoyl, tert-Butylcarbamoyl oder dergleichen ein.

**[0044]** „Diniederalkylcarbamoyl“ bedeutet eine Carbamoylgruppe, disubstituiert mit dem vorstehend angeführten Niederalkyl, und schließt beispielsweise Dimethylcarbamoyl, Diethylcarbamoyl, Ethylmethylcarbamoyl, Dipropylcarbamoyl, Methylpropylcarbamoyl, Diisopropylcarbamoyl oder dergleichen ein.

**[0045]** „Heteroaryl“ bedeutet eine 5- oder 6-gliedrige, monocyclische heteroaromatische Gruppe, die 1 oder nicht weniger als 2, vorzugsweise 1 bis 3, Heteroatome, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe von Sauerstoffatom, Stickstoffatom und Schwefelatom, enthält, oder „Heteroaryl“ bedeutet eine kondensierte, cyclische heteroaromatische Gruppe, worin die vorstehend angeführte monocyclische heteroaromatische Gruppe mit der vorstehend angeführten Arylgruppe kondensiert ist, oder die gleiche oder verschiedene, vorstehend angeführte, monocyclische heteroaromatische Gruppe sind miteinander kondensiert, und schließt beispielsweise Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, Indolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzisothiazolyl, Indazolyl, Purinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyll, Cinnolinyll, Pteridinyl, 1,5-Naphthyridinyl oder dergleichen ein.

**[0046]** „Heteroaryloxy“ bedeutet eine Heteroaryloxygruppe, die die vorstehend angeführte Heteroarylgruppe enthält, und schließt beispielsweise 2-Thienyloxy, 3-Thienyloxy, 2-Pyridyloxy, 3-Pyridyloxy, 4-Pyridyloxy, 3-Indolyloxy, 4-Indolyloxy, 5-Indolyloxy, 6-Indolyloxy und dergleichen ein.

**[0047]** Die Salze der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindungen bedeuten die pharmazeutisch verträglichen und üblichen Salze und schließen beispielsweise Basenadditionssalz zu der Carboxylgruppe, wenn die Verbindung eine Carboxylgruppe aufweist, oder Säureadditionssalz zu Amino- oder basischem Heterocycl, wenn die Verbindung eine Amino- oder eine basische Heterocyclgruppe aufweist, ein.

**[0048]** Die vorstehend angeführten Basenadditionssalze schließen Salze mit Alkalimetallen (beispielsweise Natrium, Kalium, usw.); Erdalkalimetallen (beispielsweise Calcium, Magnesium, usw.); Ammonium; organischen Aminen (beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Procain, N,N'-Dibenzylethylendiamin, usw.) oder dergleichen ein.

**[0049]** Die vorstehend erwähnten Säureadditionssalze schließen Salze mit anorganischen Säuren (beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure, usw.); organischen Säuren (beispielsweise Äpfelsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Trifluoressigsäure, usw.); Sulfonsäuren (beispielsweise Methansulfonsäure, Isethionsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, usw.); oder dergleichen ein.

**[0050]** Die Ester der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindungen beziehen sich auf beispielsweise die pharmazeutisch verträglichen, üblichen Ester an der Carboxylgruppe, wenn die Verbindung eine Carboxylgruppe aufweist, und schließen beispielsweise Ester mit Niederalkylen (beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, usw.), Aralkylen (beispielsweise Benzyl, Phenethyl, usw.), Niederalkenylen (beispielsweise Allyl, 2-Butenyl, usw.), Niederalkoxy(nieder)alkylen (beispielsweise Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, usw.), Niederalkanoyloxy(nieder)alkylen (beispielsweise Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, 1-Pivaloyloxyethyl, usw.), Niederalkoxycarbonyl(nieder)alkylen (beispielsweise Methoxycarbonylmethyl, Isopropoxycarbonylmethyl, usw.), Carboxy(nieder)alkylen (beispielsweise Carboxymethyl, usw.), Niederalkoxycarbonyloxy(nieder)alkylen (beispielsweise 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl, usw.), Carbamoyloxy(nieder)alkylen (beispielsweise Carbamoyloxymethyl, usw.), Phthalidyl, (5-substituiertes 2-Oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl (beispielsweise (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl, usw.), oder dergleichen ein.

**[0051]** „Ein Mittel zur Behandlung“ bedeutet einen Arzneistoff, der für die Behandlung und/oder Prophylaxe von verschiedenen Erkrankungen angewendet wird.

**[0052]** Um die vorstehend angeführten, durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindungen zu offenbaren, werden verschiedene, in der Formel (I) angewendete Symbole genauer durch die Anwendung von bevorzugten Ausführungsformen erläutert.

**[0053]** Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und Ar<sup>3</sup> geben unabhängig Aryl oder Heteroaryl wieder, das substituiert sein kann, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Hydroxy(nieder)alkyl, Cyclo(nieder)alkyl(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Niederalkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Niederalkylthio, Carboxyl, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, Niederalkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl.

**[0054]** Der Ausdruck „Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und Ar<sup>3</sup> gibt unabhängig Aryl oder Heteroaryl wieder, das substituiert sein kann, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Hydroxy(nieder)alkyl, Cyclo(nieder)alkyl(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Niederalkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Niederalkylthio, Carboxyl, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, Niederalkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl“, bezieht sich auf unsubstituiertes, vorstehend angeführtes Aryl, oder das unsubstituierte, vorstehend angeführte Heteroaryl, oder das vorstehend angeführte Aryl oder das vorstehend angeführte Heteroaryl, das Substituent(en) an der/den substituierbaren, beliebigen Position(en) aufweist. Der vorstehend angeführte Substituent kann gleich oder verschieden, 1 oder nicht weniger als 2 Substituenten, vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Hydroxy(nieder)alkyl, Cyclo(nieder)alkyl(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Niederalkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Niederalkylthio, Carboxyl, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, Niederalkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl, sein.

**[0055]** Halogenatom, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Fluoratom, Chloratom, Bromatom oder dergleichen ein.

**[0056]** Niederalkyl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder dergleichen ein.

**[0057]** Halogen(nieder)alkyl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Difluormethyl, Trifluormethyl oder dergleichen ein.

**[0058]** Hydroxy(nieder)alkyl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methylethyl oder dergleichen ein.

**[0059]** Cyclo(nieder)alkyl(nieder)alkyl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl oder dergleichen ein.

**[0060]** Niederalkenyl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Vinyl, 1-Propenyl, 2-Methyl-1-propenyl oder dergleichen ein.

**[0061]** Niederalkylamino, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Methylamino, Ethylamino oder dergleichen ein.

**[0062]** Diniederalkylamino, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Dimethylamino, Diethylamino oder dergleichen ein.

**[0063]** Niederalkanoylamino, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Acetylamino, Propionylamino oder dergleichen ein.

**[0064]** Niederalkylsulfonylamino, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino oder dergleichen ein.

**[0065]** Arylsulfonylamino, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Phenylsulfonylamino oder dergleichen ein.

**[0066]** Niederalkoxy, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Methoxy, Ethoxy oder dergleichen ein.



- [0067]** Halogen(nieder)alkoxy, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder dergleichen ein.
- [0068]** Aryloxy, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Phenoxy oder dergleichen ein.
- [0069]** Heteroaryloxy, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel 2-Pyridyloxy, 3-Pyridyloxy, 4-Pyridyloxy oder dergleichen ein.
- [0070]** Niederalkylthio, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Methylthio, Ethylthio oder dergleichen ein.
- [0071]** Niederalkanoyl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Formyl, Acetyl, Propionyl oder dergleichen ein.
- [0072]** Niederalkoxycarbonyl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder dergleichen ein.
- [0073]** Niederalkylcarbamoyle, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Methylcarbamoyle, Ethylcarbamoyle oder dergleichen ein.
- [0074]** Diniederalkylcarbamoyle, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Dimethylcarbamoyle, Diethylcarbamoyle oder dergleichen ein.
- [0075]** Niederalkylsulfonyl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl oder dergleichen ein.
- [0076]** Arylsulfonyl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Phenylsulfonyl oder dergleichen ein.
- [0077]** Aryl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Phenyl oder dergleichen ein.
- [0078]** Heteroaryl, als der vorstehend angeführte Substituent, schließt vorzugsweise zum Beispiel Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl oder dergleichen ein.
- [0079]** Der/Die Substituent(en) von Ar<sup>1</sup> schließt/schließen vorzugsweise zum Beispiel Halogenatom, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Hydroxy(nieder)alkyl, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Niederalkanoyl oder dergleichen, bevorzugter Halogenatom, Halogen(nieder)alkyl, Halogen(nieder)alkoxy, oder dergleichen ein.
- [0080]** Aryl in Ar<sup>1</sup> schließt vorzugsweise zum Beispiel Phenyl oder dergleichen ein, und Heteroaryl in Ar<sup>1</sup> schließt vorzugsweise zum Beispiel Thienyl, Pyridyl oder dergleichen ein.
- [0081]** Ar<sup>1</sup> wird vorzugsweise beispielhaft durch Phenyl angegeben, das Substituent(en) aufweist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Halogen(nieder)alkyl und Halogen(nieder)alkoxy, oder durch Thienyl oder Pyridyl, die Substituent(en) aufweisen können, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Halogen(nieder)alkyl und Halogen(nieder)alkoxy. Insbesondere ist Ar<sup>1</sup> beispielsweise Phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 2-Hydroxymethylphenyl, 3-Hydroxymethylphenyl, 4-Hydroxymethylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 4-Difluormethoxyphenyl, 2-Trifluormethoxyphenyl, 3-Trifluormethoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 2-Formylphenyl, 3-Formylphenyl, 4-Formylphenyl, 2-Thienyl, 4-Chlor-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 4-Brom-2-thienyl, 5-Brom-2-thienyl, 4-Methyl-2-thienyl, 5-Methyl-2-thienyl, 4-Methoxy-2-thienyl, 5-Methoxy-2-thienyl, 3-Thienyl, 5-Chlor-3-thienyl, 5-Methyl-3-thienyl, 5-Methoxy-3-thienyl, 2-Pyridyl, 4-Methyl-2-pyridyl, 5-Methyl-2-pyridyl, 4-Methoxy-2-pyridyl, 5-Methoxy-2-pyridyl, 4-Chlor-2-pyridyl, 5-Chlor-2-pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Methyl-3-pyridyl, 5-Methyl-3-pyridyl, 4-Methoxy-3-pyridyl, 5-Methoxy-3-pyridyl, 6-Fluor-3-pyridyl, 4-Chlor-3-pyridyl, 5-Chlor-3-pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Fluor-4-pyridyl, 2-Chlor-4-pyridyl, 3-Chlor-4-pyridyl, 2-Methyl-4-pyridyl, 3-Methyl-4-pyridyl, 2-Methoxy-4-pyridyl, 3-Methoxy-4-pyridyl, und dergleichen, vorzugsweise

2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Trifluormethoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 4-Difluormethoxyphenyl, 2-Thienyl, 4-Chlor-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 4-Brom-2-thienyl, 5-Brom-2-thienyl, 3-Pyridyl, 4-Methoxy-3-pyridyl, 5-Methoxy-3-pyridyl, 6-Fluor-3-pyridyl, 4-Chlor-3-pyridyl, 5-Chlor-3-pyridyl, 2-Fluor-4-pyridyl und dergleichen, insbesondere 4-Fluorphenyl, 6-Fluor-3-pyridyl, 2-Fluor-4-pyridyl oder dergleichen, bevorzugter 4-Fluorphenyl oder dergleichen.

**[0082]** Der Substituent von Ar<sup>2</sup> schließt vorzugsweise zum Beispiel Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkylsulfonyl oder dergleichen, bevorzugter Cyano oder dergleichen, ein.

**[0083]** Aryl in Ar<sup>2</sup> schließt beispielsweise Phenyl oder dergleichen ein, und Heteroaryl in Ar<sup>2</sup> schließt beispielsweise eine 5- oder 6-gliedrige, monocyclische heteroaromatische Gruppe, die 1 oder nicht weniger als 2, vorzugsweise 1 oder 3, Heteroatome, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoffatom, Stickstoffatom und Schwefelatom, insbesondere zum Beispiel Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, oder dergleichen, vorzugsweise ein.

**[0084]** Ar<sup>2</sup> schließt zum Beispiel Phenyl, das Substituent(en) enthält, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl und Niederalkylsulfonyl, oder eine 5- oder 6-gliedrige, monocyclische heteroaromatische Gruppe, die 1 oder nicht weniger als 2, vorzugsweise 1 oder 3, Heteroatome, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoffatom, Stickstoffatom und Schwefelatom, enthält, die Substituent(en) aufweisen können, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl und Niederalkylsulfonyl, ein. 5- oder 6-gliedrige monocyclische heteroaromatische Gruppe schließt vorzugsweise Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder dergleichen ein. Insbesondere schließt Ar<sup>2</sup> zum Beispiel Phenyl, 3-Cyanophenyl, 4-Cyanophenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Hydroxymethylphenyl, 4-Hydroxymethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Trifluormethoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Formylphenyl, 4-Formylphenyl, 3-Acetylphenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 4-Methoxycarbonylphenyl, 3-Methylsulfonylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 2-Thienyl, 4-Cyano-2-thienyl, 5-Cyano-2-thienyl, 4-Chlor-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl, 1,2,5-Thiadiazol-3-yl, 2-Pyridyl, 4-Cyano-2-pyridyl, 6-Cyano-2-pyridyl, 4-Chlor-2-pyridyl, 6-Chlor-2-pyridyl, 4-Trifluormethyl-2-pyridyl, 6-Trifluormethyl-2-pyridyl, 6-Hydroxy-2-pyridyl, 4-Methoxy-2-pyridyl, 4-Methoxycarbonyl-2-pyridyl, 3-Pyridyl, 5-Cyano-3-pyridyl, 5-Brom-3-pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Cyano-4-pyridyl, 2-Chlor-4-pyridyl, Pyrazinyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Cyano-2-pyrimidinyl, 4-Chlor-2-pyrimidinyl, 4-Trifluormethyl-2-pyrimidinyl, 4-Carbamoyl-2-pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 6-Cyano-4-pyrimidinyl, 6-Chlor-4-pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl, oder dergleichen, vorzugsweise 3-Cyanophenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Methylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethoxyphenyl, 3-Formylphenyl, 3-Methylsulfonylphenyl, 5-Thiazolyl, 4-Isothiazolyl, 1,2,5-Thiadiazol-3-yl, 4-Cyano-2-pyridyl, 6-Cyano-2-pyridyl, 3-Pyridyl, 5-Cyano-3-pyridyl, 2-Cyano-4-pyridyl, 2-Chlor-4-pyridyl, Pyrazinyl, 4-Cyano-2-pyrimidinyl, 6-Cyano-4-pyrimidinyl und dergleichen, bevorzugter 3-Cyanophenyl, 3-Methylsulfonylphenyl, 4-Cyano-2-pyridyl, 6-Cyano-2-pyridyl, 5-Cyano-3-pyridyl, 2-Chlor-4-pyridyl, 4-Cyano-2-pyrimidinyl oder dergleichen ein.

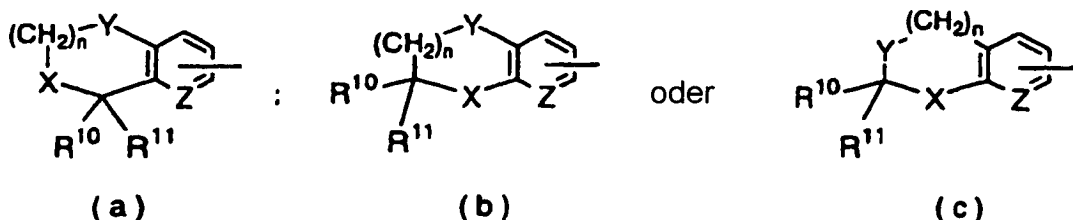
**[0085]** Der/Die Substituent(en) von Ar<sup>3</sup> schließt/schließen vorzugsweise zum Beispiel Halogenatom, Niederalkyl, Hydroxy(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Di(nieder)alkylamino, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Niederalkanoyl, Aryl oder dergleichen ein.

**[0086]** Aryl in Ar<sup>3</sup> schließt vorzugsweise zum Beispiel Phenyl, Naphthyl oder dergleichen ein, und Heteroaryl in Ar<sup>3</sup> schließt vorzugsweise zum Beispiel Thienyl, Pyridyl, Chinolyl, 1,5-Naphthyridinyl, oder dergleichen ein.

**[0087]** Ar<sup>3</sup> ist vorzugsweise Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Pyridyl, Chinolyl, 1,5-Naphthyridinyl oder dergleichen, die Substituent(en) aufweisen können, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus zum Beispiel Halogenatom, Niederalkyl, Hydroxy(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Di(nieder)alkylamino, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Niederalkanoyl, Aryl und dergleichen, insbesondere zum Beispiel Phenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethyl-

phenyl, 3-Hydroxymethylphenyl, 4-Hydroxymethylphenyl, 3-Vinylphenyl, 4-Vinylphenyl, 3-Dimethylaminophenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 4-Difluormethoxyphenyl, 2-Trifluormethoxyphenyl, 3-Trifluormethoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Formylphenyl, 4-Formylphenyl, 4-Biphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Thienyl, 4-Chlor-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 4-Brom-2-thienyl, 5-Brom-2-thienyl, 4-Methyl-2-thienyl, 5-Methyl-2-thienyl, 4-Methoxy-2-thienyl, 5-Methoxy-2-thienyl, 3-Thienyl, 5-Chlor-3-thienyl, 5-Methyl-3-thienyl, 5-Methoxy-3-thienyl, 2-Pyridyl, 5-Fluor-2-pyridyl, 6-Chlor-2-pyridyl, 5-Chlor-2-pyridyl, 4-Methyl-2-pyridyl, 5-Methyl-2-pyridyl, 4-Methoxy-2-pyridyl, 5-Methoxy-2-pyridyl, 3-Pyridyl, 6-Fluor-3-pyridyl, 4-Chlor-3-pyridyl, 5-Chlor-3-pyridyl, 6-Chlor-3-pyridyl, 4-Methyl-3-pyridyl, 5-Methyl-3-pyridyl, 4-Methoxy-3-pyridyl, 5-Methoxy-3-pyridyl, 6-Methoxy-3-pyridyl, 6-Difluormethoxy-3-pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Fluor-4-pyridyl, 2-Chlor-4-pyridyl, 3-Chlor-4-pyridyl, 2-Methyl-4-pyridyl, 3-Methyl-4-pyridyl, 2-Methoxy-4-pyridyl, 3-Methoxy-4-pyridyl, 3-Chinolyl, 6-Chinolyl, 1,5-Naphthyridin-3-yl und dergleichen, vorzugsweise Phenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Vinylphenyl, 4-Vinylphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 4-Difluormethoxyphenyl, 3-Trifluormethoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Formylphenyl, 4-Biphenyl, 2-Naphthyl, 2-Thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 5-Methyl-2-thienyl, 5-Methoxy-2-thienyl, 2-Pyridyl, 5-Fluor-2-pyridyl, 3-Pyridyl, 6-Fluor-3-pyridyl, 6-Chlor-3-pyridyl, 6-Methoxy-3-pyridyl, 6-Difluormethoxy-3-pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Fluor-4-pyridyl, 3-Chinolyl, 6-Chinolyl, 1,5-Naphthyridin-3-yl, und dergleichen, insbesondere 6-Fluor-3-pyridyl, 2-Fluor-4-pyridyl und dergleichen, bevorzugter 6-Fluor-3-pyridyl, oder dergleichen.

[0088]  $R^1$  gibt Cyclo(nieder)alkyl oder eine durch die Formel von  $-Ar^3$  wiedergegebene Gruppe wieder;

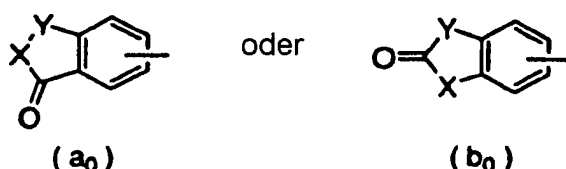


[0089] Cyclo(nieder)alkyl in  $R^1$  schließt vorzugsweise beispielsweise Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder dergleichen ein.

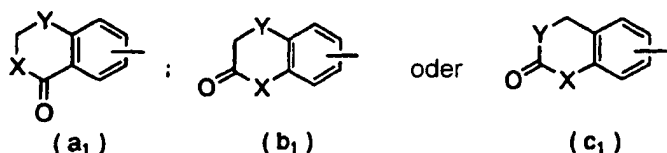
[0090] Die Definition und bevorzugte Beispiele von  $Ar^3$  sind vorstehend angeführt.

[0091] In der durch die Formel von (a), (b) oder (c) wiedergegebenen Gruppe bedeutet  $n$  0, 1 oder 2; sowohl  $R^{10}$  als auch  $R^{11}$  geben Wasserstoffatom wieder, oder sie vereinigen sich, um Oxo wiederzugeben;  $X$  und  $Y$  geben unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel von  $-NR^{12}$ - wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wieder;  $Z$  gibt Methin oder Stickstoffatom wieder; und  $R^{12}$  gibt Wasserstoffatom oder Niederalkyl wieder.

[0092] Bezüglich der durch Formel (a), (b) oder (c) wiedergegebenen Gruppe ist es bevorzugt, dass  $n$  0 oder 1 wiedergibt; sowohl  $R^{10}$  als auch  $R^{11}$  sich vereinigen, um Oxo wiederzugeben;  $X$  und  $Y$  unabhängig Methylen, Ethenylen, die durch die Formel von  $-NR^{12}$ - wiedergegebene Gruppe oder Sauerstoffatom wiedergeben;  $Z$  Methin wiedergibt; und  $R^{12}$  Wasserstoffatom wiedergibt. Das heißt, eine durch die Formel von (a<sub>0</sub>) oder (b<sub>0</sub>) wiedergegebene Verbindung, wenn  $n$  0 ist, oder dergleichen, ist bevorzugt.

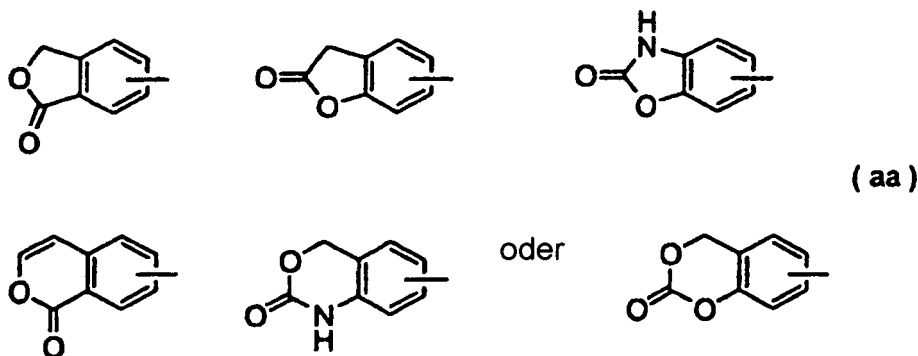


[0093] Eine durch die Formel von (a<sub>1</sub>), (b<sub>1</sub>) oder (c<sub>1</sub>) wiedergegebene Gruppe, wenn  $n$  1 ist, oder dergleichen, ist bevorzugt.



**[0094]** Weiterhin ist es im Fall, n ist 0, bevorzugt, dass die Kombination von X und Y beispielsweise Sauerstoffatom und Methylen, Sauerstoff und Ethenylen, Sauerstoffatom und Imino, oder dergleichen, darstellt. Wenn n ist 1, ist es bevorzugt, dass die Kombination von X und Y beispielsweise Imino und Sauerstoffatom, Sauerstoffatom und Sauerstoffatom und dergleichen ist.

**[0095]** Deshalb ist insbesondere bezüglich einer durch die Formel von (a), (b) oder (c) wiedergegebenen Gruppe eine durch die Formel von (aa) wiedergegebene Gruppe oder dergleichen bevorzugt.



**[0096]** Bezüglich R<sup>1</sup> ist eine durch die Formel von -Ar<sup>3</sup> wiedergegebene Gruppe bevorzugt.

**[0097]** R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> geben unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo(nieder)alkyl, Niederalkenyl oder Niederalkyl wieder, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Formyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkylcarbamoyl und Diniederalkylcarbamoyl.

**[0098]** Durch R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> wiedergegebenes Cyclo(nieder)alkyl schließt vorzugsweise beispielsweise Cyclopentyl, Cyclohexyl oder dergleichen ein.

**[0099]** Durch R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> wiedergegebenes Niederalkenyl schließt vorzugsweise beispielsweise Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl oder dergleichen ein.

**[0100]** „Niederalkyl, das substituiert sein kann, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Formyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkylcarbamoyl, und Diniederalkylcarbamoyl“ gibt das unsubstituierte, vorstehend angeführte Niederalkyl oder das vorstehend angeführte Niederalkyl, das 1 oder nicht weniger als 2, vorzugsweise 1 oder 2, Substituenten an der/den substituierbaren, willkürlichen Position(en), gleich oder verschieden, enthält, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Formyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkylcarbamoyl und Diniederalkylcarbamoyl, wieder.

**[0101]** Bezüglich Halogenatom als Substituenten sind zum Beispiel Fluoratom und dergleichen bevorzugt.

**[0102]** Bezüglich Niederalkylamino als Substituenten sind beispielsweise Methylamino, Ethylamino und dergleichen bevorzugt.

**[0103]** Bezüglich Diniederalkylamino als Substituenten sind beispielsweise Dimethylamino, Diethylamino und dergleichen bevorzugt.

**[0104]** Bezüglich Niederalkanoylamino als Substituenten sind beispielsweise Acetylamino, Propionylamino und dergleichen bevorzugt.

**[0105]** Bezüglich Niederalkoxy als Substituenten sind beispielsweise Methoxy, Ethoxy und dergleichen bevorzugt. Bezüglich Niederalkoxycarbonyl als Substituenten sind beispielsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl

und dergleichen bevorzugt.

**[0106]** Bezüglich Niederalkylcarbamoyle als Substituenten sind beispielsweise Methylcarbamoyle, Ethylcarbamoyle und dergleichen bevorzugt.

**[0107]** Bezüglich Diniederalkylcarbamoyle als Substituenten sind beispielsweise Dimethylcarbamoyle, Diethylcarbamoyle und dergleichen bevorzugt.

**[0108]** Bezüglich des Substituenten von Niederalkyl in  $R^2$  oder  $R^3$  sind beispielsweise Halogenatom, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Hydroxyl, Niederalkoxy und dergleichen bevorzugt.

**[0109]** Bezüglich Niederalkyl in  $R^2$  oder  $R^3$  sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl und dergleichen bevorzugt, und Methyl und dergleichen sind bevorzugter.

**[0110]** Insbesondere schließt Niederalkyl, das den/die angeführten Substituent(en) aufweisen kann, und das durch  $R^2$  oder  $R^3$  wiedergegeben wird, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl, Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 2-Diethylaminoethyl, (Acetylamino)methyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, Formylmethyl, Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylmethyl, (Methylcarbamoyle)methyl, (Ethylcarbamoyle)methyl, (Dimethylcarbamoyle)methyl, (Diethylcarbamoyle)methyl und dergleichen, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Hydroxymethyl und dergleichen, bevorzugter Methyl, und dergleichen ein.

**[0111]** Bezüglich  $R^2$  und  $R^3$  ist es bevorzugt, wenn beide Wasserstoffatom darstellen, oder einer von ihnen Wasserstoffatom darstellt und der andere Niederalkyl darstellt, das den/die vorstehend angeführten Substituent(en) aufweisen kann.

**[0112]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen vorzugsweise zum Beispiel (a) Verbindungen, worin  $R^1$  die durch die Formel von  $-Ar^3$  wiedergegebene Gruppe darstellt und  $Ar^2$  Phenyl darstellt, das Substituent(en) enthält, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl und Niederalkylsulfonyl; oder  $R^1$  eine durch die Formel von  $-Ar^3$  wiedergegebene Gruppe darstellt und  $Ar^2$  eine 5- oder 6-gliedrige monocyclische heteroaromatische Gruppe darstellt, die Substituent(en) aufweisen kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl und Niederalkylsulfonyl, die 5- oder 6-gliedrige monocyclische heteroaromatische Gruppe, die 1 oder nicht weniger als 2, vorzugsweise 1 bis 3, Heteroatome, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoffatom, Stickstoffatom und Schwefelatom, enthält, ein. Die 5- oder 6-gliedrige monocyclische heteroaromatische Gruppe ist bevorzugter Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder dergleichen.

**[0113]** Die vorstehend in (a) angeführten Verbindungen schließen vorzugsweise (b) Verbindungen, worin  $Ar^1$  Phenyl, enthaltend den/die Substituent(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Halogen(nieder)alkyl und Halogen(nieder)alkoxy, darstellt, oder  $Ar^1$  Thienyl oder Pyridyl, das Substituent(en) aufweisen kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Halogen(nieder)alkyl und Halogen(nieder)alkoxy und dergleichen, darstellt, ein, und schließt bevorzugter (c) Verbindungen, worin sowohl  $R^2$  als auch  $R^3$  Wasserstoff darstellen; oder entweder  $R^2$  oder  $R^3$  Wasserstoffatom darstellt und der andere Niederalkyl, das Substituent(en) aufweisen kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Formyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkylcarbamoyle und Diniederalkylcarbamoyle und dergleichen, darstellt, ein.

**[0114]** Die vorstehend in (c) angeführten Verbindungen schließen vorzugsweise (d) Verbindungen, worin  $Ar^3$  Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Pyridyl, Chinolyl oder 1,5-Naphththyridinyl, das Substituent(en) aufweisen kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Niederalkyl, Hydroxy(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Diniederalkylamino, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Niederalkanoyl und Aryl, darstellt, ein.

**[0115]** Weiterhin schließen die vorstehend in (a) erwähnten Verbindungen vorzugsweise (e) Verbindungen ein, worin  $Ar^1$  4-Fluorphenyl, 6-Fluor-3-pyridyl bzw. 2-Fluor-4-pyridyl darstellt,  $Ar^3$  6-Fluor-3-pyridyl oder 2-Fluor-4-pyridyl darstellt, und entweder  $R^2$  oder  $R^3$  Wasserstoffatom darstellt und der andere Methyl darstellt, und bevorzugter insbesondere die Verbindungen, worin  $Ar^1$  4-Fluorphenyl darstellt und  $Ar^3$  6-Fluor-3-pyridyl dar-

stellt; Ar<sup>1</sup> 4-Fluorphenyl darstellt und Ar<sup>3</sup> 2-Fluor-4-pyridyl darstellt; sowohl Ar<sup>1</sup> als auch Ar<sup>3</sup> 6-Fluor-3-pyridyl darstellen; oder sowohl Ar<sup>1</sup> als auch Ar<sup>3</sup> 2-Fluor-4-pyridyl darstellen, oder dergleichen.

**[0116]** Jedoch werden die Verbindungen, worin sowohl R<sup>2</sup> als auch R<sup>3</sup> gleichzeitig Wasserstoffatom darstellen und Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> gleichzeitig unsubstituiertes Phenyl darstellen, aus der vorliegenden Erfindung ausgenommen.

**[0117]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können Stereoisomere, wie optische Isomere, Diastereoisomere und geometrische Isomere, oder Tautomere, in Abhängigkeit von der Art der Substituenten, einschließen. Somit schließen die erfindungsgemäßen Verbindungen alle Stereoisomeren, Tautomeren und ein Gemisch davon ein.

**[0118]** Auch sind die Polymorphe, Hydrate und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen innerhalb des Umfangs der Erfindung eingeschlossen.

**[0119]** Die vorliegende Erfindung schließt Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen in ihren Umfang ein. Im Allgemeinen werden solche Prodrugs funktionelle Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, die leicht in vivo in die Verbindungen, die in vivo oder für den lebenden Körper erforderlich sind, umwandelbar sind. Somit sollte in den Behandlungsverfahren der verschiedenen, die vorliegende Erfindung betreffenden Erkrankungen der Begriff „Verabreichen“ Verabreichen einer Verbindung umfassen, die nicht speziell offenbart sein muss, sich jedoch in die speziell offenbarte Verbindung in vivo nach Verabreichung an den Patienten umwandelt, zusätzlich zum Verabreichen der speziell offenbarten Verbindung. Übliche Verfahren für die Auswahl und Herstellung von geeigneten Prodrugderivaten werden beispielsweise in "Design of Prodrugs" Hrsg. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 oder dergleichen, welches hierin durch Hinweis in seiner Gesamtheit einbezogen ist, beschrieben. Metaboliten von diesen Verbindungen schließen die durch Einführung der erfindungsgemäßen Verbindungen in biologisches Milieu erzeugten Wirkstoffe ein und gehören zu der Kategorie der vorliegenden Erfindung.

**[0120]** Das spezielle Beispiel der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung ist zum Beispiel

2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-pyridinyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(1,5-naphthyridin-3-yl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(3-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(3-chinoly)-4-(2-thienyl)-2-imidazolin,  
 4-(4-Bromphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-2-imidazolin,  
 4-(4-Chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-chinoly)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(4-vinylphenyl)-2-imidazolin,  
 4-(6-Chlor-3-pyridyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 4-(5-Chlor-2-thienyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-methylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(3-methylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-nitrophenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(3-chinoly)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 4-(3-Chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(5-methyl-2-thienyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(3-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-vinylphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-naphthyl)-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
 4-(3-Bromphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 4-(2-Chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-chinoly)-2-imidazolin,

2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(2-thienyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-dimethylaminophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-formylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-thienyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Diphenyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-formylphenyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-methylsulfonylphenyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-formylphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-methylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-hydroxymethylphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphthyridin-7-yl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-fluorphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
 4-(4-Biphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-cyclohexyl-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(5-pyrimidinyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-cyclopentyl-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-cyclobutyl-4-phenyl-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-pyridazinyl)-2-imidazolin,  
 4-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-2-pyrazinyl-4-(3-chinolyl)-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(3-methylsulfonylphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(3-methylsulfonylphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(5-Cyano-3-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(5-Cyano-3-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5R)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
 5-Ethyl-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-5-propyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(4-isothiazolyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Chlorphenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-trifluormethylphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Fluorphenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-trifluormethoxyphenyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(5-thiazolyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-methylphenyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(2-thienyl)-2-imidazolin,  
 2-(5-Brom-3-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Bromphenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-thienyl)-2-imidazolin,  
 2-(4-Cyano-2-pyridyl)-9,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-2-imidazolin,  
 (5R)-4,4-Bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-2-imidazolin,  
 (5S)-4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,

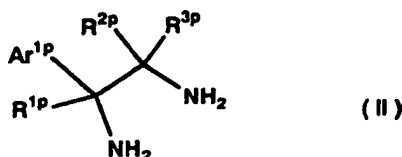
(4S,5S)-2-(2-Chlor-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(2-Chlor-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5R)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4R,5R)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(1,5-naphthyridin-3-yl)-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(1,5-naphthyridin-3-yl)-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5S)-2-(5-Cyano-3-pyridyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5R)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-imidazolin,  
 2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-2-imidazolin,  
 (4S,5R)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4R,5R)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(6-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(6-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
 (5R)-2-(4-Cyano-2-pyrimidyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(4-Cyano-2-pyrimidyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin  
 oder  
 (4R,5S)-2-(4-Cyano-2-pyrimidyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, oder dergleichen.

**[0121]** Das Verfahren zum Herstellen der erfindungsgemäßen Verbindungen wird wie nachstehend erläutert.

**[0122]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) können beispielsweise durch die nachstehenden Verfahren zur Herstellung oder die in den Beispielen gezeigten Verfahren synthetisiert werden, jedoch sind diese Ausführungsformen nicht vorgesehen, das Verfahren zum Herstellen der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) zu begrenzen.

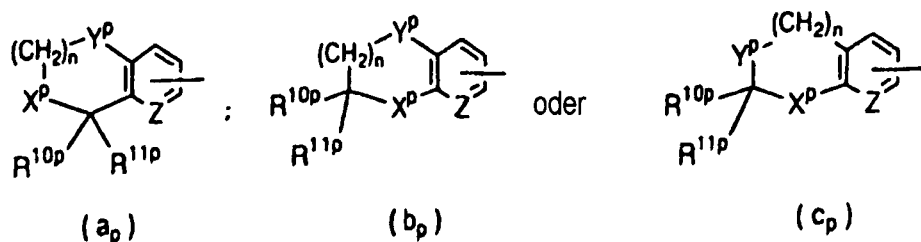
#### Herstellungsverfahren 1

**[0123]** Eine durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebene Verbindung:



worin  $Ar^{1p}$  und  $Ar^{3p}$  unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Cyclo(nieder)alkyl(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Di(nieder)alkylamino, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Niederalkylthio, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Diniederalkylcarbamoyl, Niederalkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy(nieder)alkyl-, Niederalkylamino-, Niederalkanoylamino-, Niederalkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder Niederalkylcarbamoylgruppe, wiedergeben;  
 $R^{1p}$  Cyclo(nieder)alkyl wiedergibt oder eine Gruppe, wiedergegeben durch die Formel  $-Ar^{3p}$ , darstellt;





R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo(nieder)alkyl, Niederalkenyl oder Niederalkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Diniederalkylamino, Niederalkoxy, Formyl, Niederalkoxycarbonyl, Diniederalkylcarbamoyle, und einer gegebenenfalls geschützten Niederalkylamino-, Niederalkanoylamino-, Hydroxy- oder Niederalkylcarbamoylegruppe, wiedergeben;

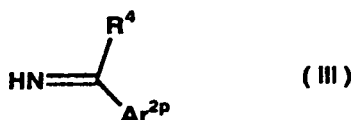
sowohl R<sup>10p</sup> als auch R<sup>11p</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um eine gegebenenfalls geschützte Oxogruppe wiederzugeben;

R<sup>12p</sup> Wasserstoffatom, Niederalkyl oder eine Schutzgruppe für eine Iminogruppe wiedergibt;

X<sup>p</sup> und Y<sup>p</sup> unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12p</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

n und Z die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen;

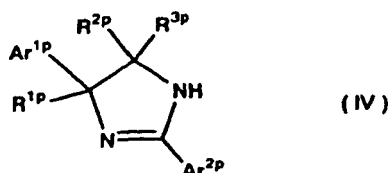
wird mit einem Säureadditionssalz der durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Verbindung umgesetzt:



worin Ar<sup>2p</sup> Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, Niederalkyl, Halogen(nieder)alkyl, Cyclo(nieder)alkyl(nieder)alkyl, Niederalkenyl, Niederalkylamino, Niederalkoxy, Halogen(nieder)alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Niederalkylthio, Formyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Diniederalkylcarbamoyle, Niederalkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy(nieder)alkyl-, Niederalkylamino-, Niederalkanoylamino-, Niederalkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyle- oder Niederalkylcarbamoylegruppe, wiedergibt;

R<sup>4</sup> Amino oder Niederalkoxy wiedergibt;

zur Bereitstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV):



worin Ar<sup>1p</sup>, Ar<sup>2p</sup>, R<sup>1p</sup>, R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen;

gegebenenfalls gefolgt von Abspaltung einer Schutzgruppe, unter Gewinnung einer durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung.

**[0124]** Wenn ein Reaktant eine Amino-, Imino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Oxo-, Carbonyl- oder dergleichen Gruppe aufweist, die nicht an der vorstehenden Reaktion teilnimmt, kann die Reaktion nach Schützen der Amino-, Imino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Oxo-, Carbonyl- oder dergleichen Gruppe mit einer Schutzgruppe für Amino oder Imino, einer Schutzgruppe für Hydroxyl, einer Schutzgruppe für Carboxyl oder einer Schutzgruppe für Oxo oder Carbonyl, gefolgt von Entfernung der Schutzgruppe nach Beendigung der Reaktion, ausgeführt werden.

**[0125]** „Schutzgruppe für Amino oder Imino“ schließt vorzugsweise Aralkyl (beispielsweise Benzyl, p-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, o-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, Benzhydryl, Trityl, usw.); Niederalkanoyl (beispielsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pivaloyl, usw.); Benzoyl; Arylalkanoyl (beispielsweise Phenylacetyl, Phenoxyacetyl, usw.); Niederalkoxycarbonyl (beispielsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, usw.); Aralkyloxycarbonyl (beispielsweise Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, Phenethyloxycarbonyl, usw.); Niederalkylsilyl (beispielsweise Trimethylsilyl, tert-Butyldimethylsilyl, usw.); oder dergleichen, insbesondere Acetyl, Pivaloyl, Benzoyl, Ethoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl oder dergleichen, ein.

**[0126]** „Schutzgruppe für Hydroxy“ schließt Niederalkylsilyl (beispielsweise Trimethylsilyl, tert-Butyldimethylsilyl, usw.); Niederalkoxymethyl (beispielsweise Methoxymethyl, 2-Methoxyethoxymethyl, usw.); Tetrahydropyranyl; Trimethylsilylethoxymethyl; Aralkyl (beispielsweise Benzyl, p-Methoxybenzyl, 2,3-Dimethoxybenzyl, o-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, Trityl, usw.); Acyl (beispielsweise Formyl, Acetyl, usw.) und dergleichen, insbesondere Methoxymethyl, Tetrahydropyranyl, Trityl, Trimethylsilylethoxymethyl, tert-Butyldimethylsilyl, Acetyl oder dergleichen, ein.

**[0127]** „Schutzgruppe für Carboxyl“ schließt vorzugsweise Niederalkyl (beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, usw.); Halogen(nieder)alkyl (beispielsweise 2,2,2-Trichlorethyl, usw.); Niederalkenyl (beispielsweise 2-Propenyl, usw.); Aralkyl (beispielsweise Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl, Benzhydryl, Trityl, usw.); oder dergleichen, insbesondere Methyl, Ethyl, tert-Butyl, 2-Propenyl, Benzyl, p-Methoxybenzyl, Benzhydryl oder dergleichen ein.

**[0128]** „Schutzgruppe für Oxo oder Carbonyl“ schließt Acetal oder Ketal (beispielsweise Ethylenketal, Trimethylenketal, Dimethylketal, usw.) oder dergleichen ein.

**[0129]** Die Reaktion zwischen einer durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebenen Verbindung und einem Säureadditionssalz einer durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Verbindung wird gewöhnlich durch Anwenden von 1 bis überschüssigen Mol, vorzugsweise 1 bis 5 Mol des Säureadditionssalzes der Verbindung (III) pro Mol der Verbindung (II) ausgeführt.

**[0130]** Das Säureadditionssalz der Verbindung (III) schließt vorzugsweise zum Beispiel Hydrochlorid oder dergleichen ein.

**[0131]** Die Reaktion wird gewöhnlich in einem inerten Lösungsmittel ausgeführt, und das inerte Lösungsmittel schließt vorzugsweise beispielsweise Alkohol (beispielsweise Methanol, Ethanol, usw.), Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder ein Gemisch davon oder dergleichen ein.

**[0132]** Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich  $-30^{\circ}\text{C}$  bis  $200^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ .

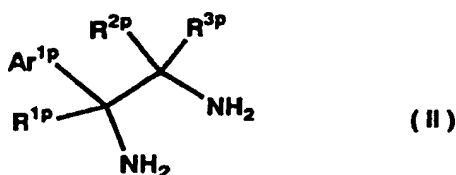
**[0133]** Die Reaktionszeit ist gewöhnlich 30 Minuten bis 7 Tage, vorzugsweise 2 Stunden bis 5 Tage.

**[0134]** Nach Beendigung der Reaktion kann das Rohprodukt einer durch die allgemeine Formel (IV) wiedergegebenen Verbindung durch übliche Behandlung erhalten werden. Die so durch die allgemeine Formel (IV) wiedergegebene, erhaltene Verbindung wird durch das übliche Verfahren gereinigt oder nicht gereinigt, gegebenenfalls gefolgt von Abspaltung der Schutzgruppen für Amino, Amino, Hydroxyl, Carboxyl, Oxo und Carbonyl, unter Gewinnung der durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung.

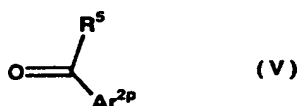
**[0135]** Die Abspaltung von Schutzgruppen kann beispielsweise durch die in der Literatur beschriebene Weise ausgeführt werden (siehe Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons, (1981)), oder in ähnlicher Weise, beispielsweise Solvolyse, unter Verwendung von beispielsweise 0,01 Mol eines großen Säureüberschusses, vorzugsweise Trifluoressigsäure, Ameisensäure, Salzsäure oder dergleichen, oder 1 Mol eines großen Überschusses an Base, vorzugsweise Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid oder dergleichen; chemische Reduktion, unter Verwendung von Metallkomplexhydrid oder dergleichen; oder katalytische Reduktion, unter Anwendung von Palladium-Kohlenstoff-Katalysator, Raney-Nickel-Katalysator oder dergleichen, in Abhängigkeit von den Arten der vorstehend angeführten Schutzgruppen, der Stabilität der gewünschten Verbindung (I) und so weiter.

## Herstellungsverfahren 2

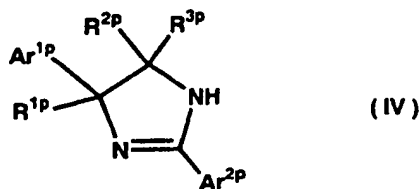
**[0136]** Eine durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebene Verbindung:



worin  $\text{Ar}^{1\text{p}}$ ,  $\text{R}^{1\text{p}}$ ,  $\text{R}^{2\text{p}}$  und  $\text{R}^{3\text{p}}$  die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen; wird in Gegenwart von Tri(nieder)alkylaluminium mit einer durch die allgemeine Formel (V) wiedergegebenen Verbindung:



worin  $R^5$  Niederalkoxy wiedergibt und  $Ar^{2p}$  die gleiche, wie vorstehend beschriebene Bedeutung aufweist, umgesetzt;  
unter Bereitstellung einer durch die allgemeine Formel (IV) wiedergegebenen Verbindung:



worin  $Ar^{1p}$ ,  $Ar^{2p}$ ,  $R^{1p}$ ,  $R^{2p}$  und  $R^{3p}$  die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen; gegebenenfalls gefolgt von Entfernung einer Schutzgruppe, unter Gewinnung einer durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung.

**[0137]** Die Reaktion in Gegenwart von Tri(nieder)alkylaluminium zwischen einer durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebenen Verbindung und einer durch die allgemeine Formel (V) wiedergegebenen Verbindung, wird gewöhnlich durch Anwenden von 0, 5 bis 5 Mol, vorzugsweise 0, 7 bis 3 Mol, der Verbindung (V) und 1 bis überschüssige Mol, vorzugsweise 1 bis 5 Mol, Tri(nieder)alkylaluminium pro Mol der Verbindung (II), ausgeführt.

**[0138]** Für die Reaktion verwendetes Tri(nieder)alkylaluminium schließt beispielsweise Trimethylaluminium, Triethylaluminium, Tripropylaluminium, Tributylaluminium und dergleichen ein.

**[0139]** Die Reaktion wird gewöhnlich in einem inerten Lösungsmittel ausgeführt und das inerte Lösungsmittel schließt vorzugsweise zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Hexan oder ein Gemisch davon oder dergleichen ein.

**[0140]** Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zu dem Siedepunkt eines für die Reaktion verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $110^{\circ}\text{C}$ .

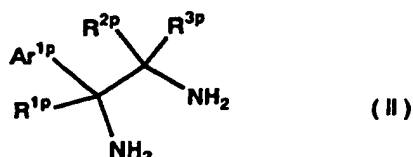
**[0141]** Die Reaktionszeit ist gewöhnlich 30 Minuten bis 3 Tage, vorzugsweise 3 bis 24 Stunden.

**[0142]** Eine durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung kann durch Behandeln eines Reaktionsgemisches in üblicher Weise nach Entfernung einer Schutzgruppe, wenn das Produkt eine Schutzgruppe aufweist, nach Beendigung der Reaktion oder durch Behandeln des Gemisches, wie es ist, in üblicher Weise, wenn die Schutzgruppe in dem Reaktionsprodukt nicht vorliegt, hergestellt werden.

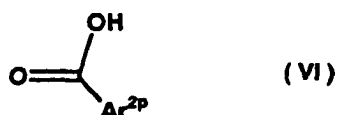
**[0143]** Die Abspaltung der Schutzgruppen und Nachbehandlung und dergleichen können gemäß dem wie in dem vorstehenden Herstellungsverfahren 1 beschriebenen Verfahren ausgeführt werden.

### Herstellungsverfahren 3

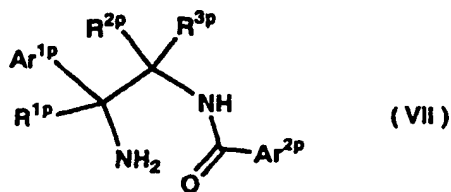
**[0144]** Eine durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebene Verbindung:



worin  $Ar^{1p}$ ,  $R^{1p}$ ,  $R^{2p}$  und  $R^{3p}$  die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen; wird mit einer durch die allgemeine Formel (VI) wiedergegebenen Verbindung:

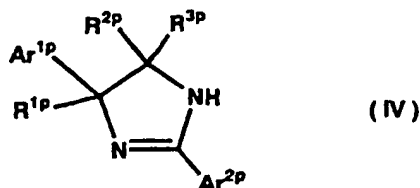


worin  $Ar^2$  die gleiche, wie vorstehend beschriebene Bedeutung aufweist, umgesetzt; unter Bereitstellung einer durch die allgemeine Formel (VII) wiedergegebenen Verbindung:



worin  $Ar^{1p}$ ,  $Ar^{2p}$ ,  $R^{1p}$ ,  $R^{2p}$  und  $R^{3p}$  die gleichen, wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

[0145] Dann wird das Produkt (VII) intramolekularer Cyclo-Kondensationsreaktion unterzogen, unter Bereitstellung einer durch die allgemeine Formel (IV) wiedergegebenen Verbindung:



worin  $Ar^{1p}$ ,  $Ar^{2p}$ ,  $R^{1p}$ ,  $R^{2p}$  und  $R^{3p}$  die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen; gegebenenfalls gefolgt von Abspaltung einer Schutzgruppe, unter Gewinnung einer durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindung.

[0146] Die Reaktion zwischen einer durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebenen Verbindung und einer durch die allgemeine Formel (VI) wiedergegebenen Verbindung wird gewöhnlich durch Anwenden von 0,5 bis überschüssige Mol, vorzugsweise 1 bis 2 Mol, der Verbindung (VI) pro Mol der Verbindung (II) ausgeführt.

[0147] Die Reaktion wird gewöhnlich in einem inerten Lösungsmittel ausgeführt, und das inerte Lösungsmittel schließt vorzugsweise zum Beispiel Methylenchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Pyridin oder ein Gemisch davon oder dergleichen ein.

[0148] Die vorstehend angeführte Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels ausgeführt, beispielsweise  
 N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid,  
 N,N'-Diisopropylcarbodiimid,  
 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid,  
 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid,  
 Benzotriazol-1-yloxy-tris-(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat,  
 Benzotriazol-1-yloxy-tris-pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat,  
 Diphenylphosphorylazid,  
 1,1-Carbonyldiimidazol oder dergleichen.

[0149] Das vorstehend angeführte Kondensationsmittel wird gewöhnlich bei 1 Mol bis überschüssige Mol, vorzugsweise 1 Mol bis 3 Mol, pro Mol der durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebenen Verbindung, angewendet.

[0150] Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich  $-20^{\circ}\text{C}$  bis zu dem Siedepunkt eines für die Reaktion verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $60^{\circ}\text{C}$ .

[0151] Die Reaktionszeit ist gewöhnlich 30 Minuten bis 3 Tage, vorzugsweise 1 bis 24 Stunden.

[0152] Eine durch die allgemeine Formel (VII) wiedergegebene Rohverbindung kann durch Behandeln des Reaktionsgemisches in der gewöhnlichen Weise nach Beendigung der Reaktion hergestellt werden. Die durch allgemeine Formel (VII) wiedergegebene, so erhaltene Rohverbindung wird durch das übliche Verfahren gereinigt oder nicht gereinigt, gefolgt von der nächsten intramolekularen Cyclo-Kondensationsreaktion.

[0153] Die intramolekulare Cyclo-Kondensationsreaktion, durch die die Verbindung (IV) aus der Verbindung (VII) hergestellt wird, wird gewöhnlich in einem inerten Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel ausgeführt.

**[0154]** Das inerte Lösungsmittel schließt vorzugsweise zum Beispiel Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol, 1,4-Dioxan, Dimethoxyethan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Xylol oder ein Gemisch davon oder dergleichen ein.

**[0155]** Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich Raumtemperatur bis zum Siedepunkt eines für die Reaktion verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise 80°C bis 190°C.

**[0156]** Die Reaktionszeit ist gewöhnlich 5 Stunden bis 7 Tage, vorzugsweise 12 Stunden bis 3 Tage.

**[0157]** Die vorstehend beschriebene Cyclisierungsreaktion kann in Gegenwart eines dehydratisierenden Mittels oder einer katalytischen Menge Lewis-Säure ausgeführt werden. Das dehydratisierende Mittel schließt beispielsweise Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Polyphosphorsäure, Thionylchlorid oder dergleichen ein. Die Lewis-Säure schließt beispielsweise Scandiumtrifluormethansulfonat, Yttriumtrifluormethansulfonat, Lanthantrifluormethansulfonat, Trifluormethansulfonsäurelanthanid oder dergleichen ein. Die Reaktion wird vorzugsweise ohne Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel, beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Xylol oder einem Gemisch davon, oder dergleichen, ausgeführt.

**[0158]** Das vorstehend erwähnte Dehydratisierungsmittel wird gewöhnlich bei 1 bis überschüssige Mol, vorzugsweise 2 bis 10 Mol, pro Mol der durch die allgemeine Formel (VII) wiedergegebenen Verbindung angewendet. Die Menge an Lewis-Säure ist 1 bis 50 Mol-%, vorzugsweise 5 bis 30 Mol-%.

**[0159]** Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich Raumtemperatur bis zum Siedepunkt eines für die Reaktion vorzugsweise angewendeten Lösungsmittels.

**[0160]** Die Reaktionszeit ist gewöhnlich 1 Stunde bis 7 Tage, vorzugsweise 5 Stunden bis 3 Tage.

**[0161]** Eine durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebene Verbindung kann durch Behandeln eines Reaktionsgemisches in üblicher Weise, nach Abspaltung einer Schutzgruppe, wenn das Produkt eine Schutzgruppe aufweist, oder durch Behandeln des Gemisches, wie es ist, in üblicher Weise, wenn die Schutzgruppe nicht vorliegt, hergestellt werden.

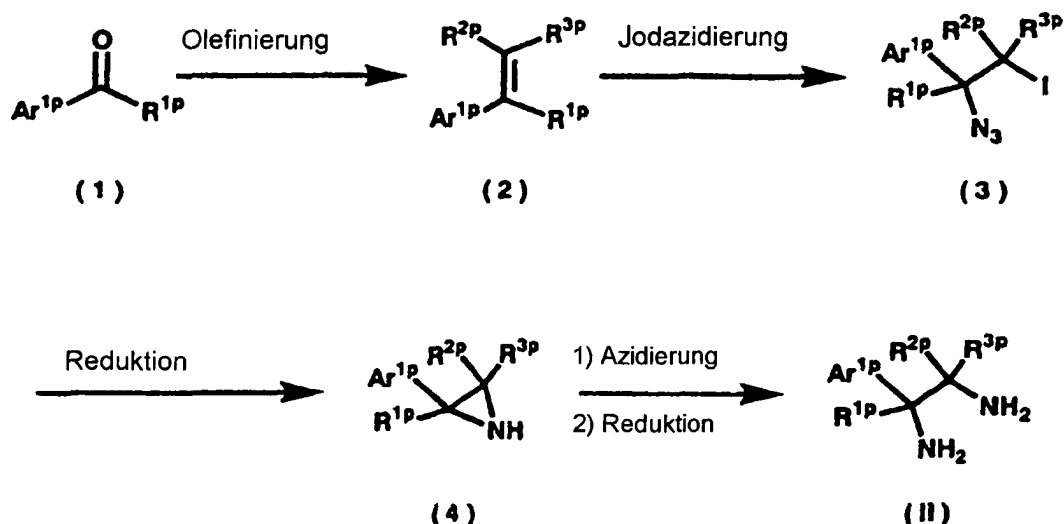
**[0162]** Die Abspaltung der Schutzgruppen, Nachbehandlung und dergleichen, können gemäß dem wie in dem vorstehend angeführten Herstellungsverfahren 1 beschriebenen Verfahren ausgeführt werden.

**[0163]** Die durch die allgemeine Formel (I) wiedergegebenen Verbindungen können leicht durch übliche Trenntechniken, beispielsweise Lösungsmittlextraktion, Umkristallisation, Säulenchromatographie, präparative Dünnschichtchromatographie oder/und dergleichen, isoliert und gereinigt werden.

**[0164]** Diese Verbindungen können in die pharmazeutisch verträglichen Salze oder Ester durch das übliche Verfahren umgewandelt werden; im Gegensatz kann die Umwandlung der Salze oder Ester in freie Verbindungen gemäß dem üblichen Verfahren ausgeführt werden.

**[0165]** Die durch die allgemeine Formel (II), (III), (V) oder (VI) wiedergegebenen Verbindungen sind beispielsweise kommerziell erhältlich, oder werden gemäß den bekannten Verfahren, den Verfahren wie nachstehend oder in den Beispielen und Bezugsbeispielen beschriebenen Verfahren, dazu analogen Verfahren, oder gegebenenfalls in Kombination von jenen Verfahren, hergestellt.

## Herstellungsverfahren A-1



worin  $Ar^{1P}$ ,  $R^{1P}$ ,  $R^{2P}$  und  $R^{3P}$  die gleichen, wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

**[0166]** Dieses Verfahren bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen einer durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebenen Verbindung. Gemäß der vorliegenden Erfindung kann die Verbindung (II) durch Unterziehen dem Verfahren, dass eine durch die allgemeine Formel (1) wiedergegebene Verbindung olefiniert, unter Gewinnung einer durch die allgemeine Formel (2) wiedergegebenen Verbindung, Unterziehen der Verbindung (2) Jodazidierung, unter Gewinnung einer durch die allgemeine Formel (3) wiedergegebenen Verbindung, Unterziehen der Verbindung (3) Reduktion, unter Gewinnung einer durch die allgemeine Formel (4) wiedergegebenen Verbindung, und Unterziehen der Verbindung (4) Azidierung, gefolgt von Reduktion, hergestellt werden.

**[0167]** Bezüglich der Olefinierungsreaktion in dem Schritt zum Herstellen der Verbindung (2) aus der Verbindung (1) kann die Olefinierungsreaktion für Oxo, die an sich auf dem Fachgebiet der organischen Chemie gut bekannt ist, beispielsweise die so genannte Horner-Emmons-Reaktion, Wittig-Reaktion, Peterson-Olefinierung und dergleichen, angewendet werden.

**[0168]** Im Schritt zum Herstellen der Verbindung (3) aus der Verbindung (2) kann Jodmonochlorid und Jodazid, erzeugt aus Metallazid, beispielsweise Silberazid, Kaliumazid, Natriumazid oder dergleichen, mit der Verbindung (2) umgesetzt werden.

**[0169]** Die Reaktion wird gewöhnlich in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform, Acetonitril, Benzol, Toluol oder einem Gemisch davon, oder dergleichen, unter Anwendung von 1 bis überschüssige Mol, vorzugsweise 1 bis 2 Mol, Jodazid pro Mol der Verbindung (2) ausgeführt.

**[0170]** Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich  $0^{\circ}C$  bis zum Siedepunkt des für die Reaktion verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise Raumtemperatur bis  $80^{\circ}C$ . Die Reaktionszeit ist gewöhnlich 30 Minuten bis 7 Tage, vorzugsweise 2 Stunden bis 5 Tage.

**[0171]** In dem Schritt zur Herstellung der Verbindung (4) aus der Verbindung (3) kann eine Reduktionsreaktion von Azid, die auf dem Fachgebiet der organischen Chemie an sich bekannt ist, angewendet werden. Insbesondere kann eine chemische Reduktion, unter Anwendung von beispielsweise Metall, metallischem Komplexhydrid, Triphenylphosphin oder dergleichen, oder katalytische Reduktion, unter Anwendung von Palladium-Kohlenstoff-Katalysator, Raney-Nickel-Katalysator oder dergleichen, angewendet werden.

**[0172]** In dem Verfahren zum Herstellen der Verbindung (II) aus der Verbindung (4) wird gewöhnlich die Reaktion mit Azidverbindung (beispielsweise Tetraalkylammoniumazid, Kaliumazid, Natriumazid oder dergleichen) in Gegenwart von Säure (beispielsweise Essigsäure, Ammoniumchlorid), gefolgt von Reduktion der Azidgruppe der gemäß dem an sich auf dem Fachgebiet der organischen Chemie gut bekannten Verfahren erhaltenen Verbindung, hergestellt.

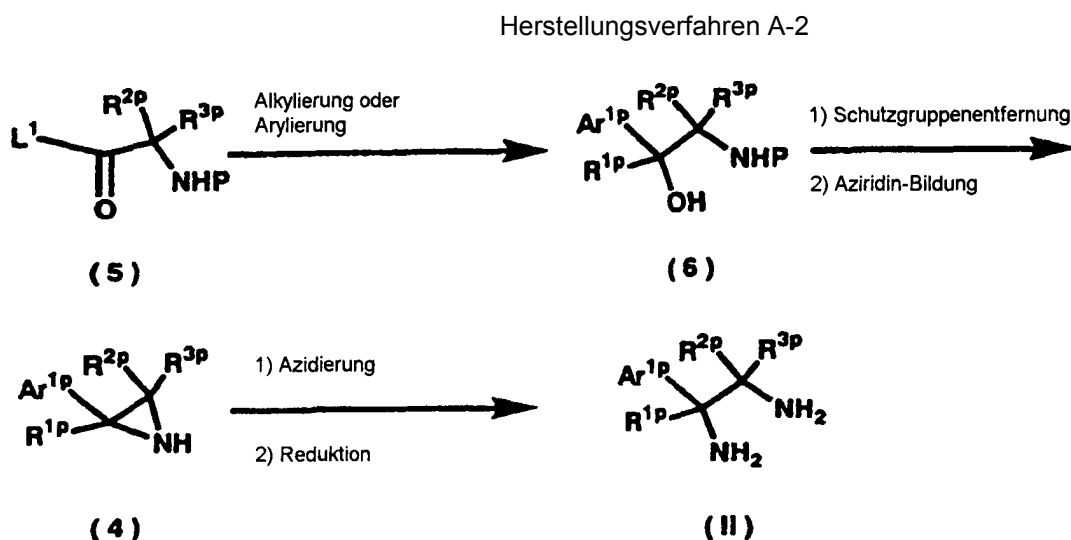
**[0173]** Das in dem Schritt für das Umsetzen der Azidverbindung verwendete Lösungsmittel schließt beispielsweise Alkohol (beispielsweise Methanol, Ethanol oder dergleichen), Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Te-

trahydrofuran, Wasser oder dergleichen, oder ein Gemisch davon oder dergleichen, vorzugsweise ein.

**[0174]** Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich 0°C bis zum Siedepunkt eines für die Reaktion angewendeten Lösungsmittels, vorzugsweise Raumtemperatur bis 100°C. Die Reaktionszeit ist gewöhnlich 3 Stunden bis vorzugsweise 1 Tag.

**[0175]** Im Schritt zur Reduktion von Azid kann die Reduktion insbesondere durch chemische Reduktion, unter Anwendung von beispielsweise Metall, Metallkomplexhydrid, Triphenylphosphin oder dergleichen, oder katalytische Reduktion, unter Anwendung von Palladium-Kohlenstoff-Katalysator, Raney-Nickel-Katalysator oder dergleichen, ausgeführt werden.

**[0176]** Die durch die allgemeine Formel (1) wiedergegebenen Verbindungen und für die Olefinierungsreaktion angewendeten Ausgangsmaterialien können kommerziell verfügbar sein, oder können gemäß den bekannten Verfahren, oder in Beispielen und Bezugsbeispielen oder analogen Verfahren dazu, gegebenenfalls in Kombination, hergestellt werden.



worin L<sup>1</sup> Wasserstoffatom oder eine Abgangsgruppe wiedergibt; P eine Schutzgruppe für Amino wiedergibt und Ar<sup>1p</sup>, R<sup>1p</sup>, R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> die gleichen, wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

**[0177]** Dieses Verfahren ist das alternative Verfahren zum Herstellen einer durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebenen Verbindung. Gemäß diesem Verfahren kann die Verbindung (II) hergestellt werden durch Unterziehen einer durch die allgemeine Formel (5) wiedergegebenen Verbindung, nacheinander Alkylierung oder Arylierung in dieser Reihenfolge an den aktivierten Carbonylgruppen davon, zur Gewinnung einer durch die allgemeine Formel (6) wiedergegebenen Verbindung, Unterziehen der Verbindung (6) der Abspaltung einer Schutzgruppe für die Aminogruppe, unter Erzeugung einer Hydroxylaminverbindung, gefolgt von Aziridin-Bildung mit intramolekularer Entwässerung der erzeugten Hydroxyaminverbindung, unter Gewinnung einer durch die allgemeine Formel (4) wiedergegebenen Verbindung, und Unterziehen der Verbindung (4) Azidierung, gefolgt von Reduktion.

**[0178]** Eine Abgangsgruppe für L<sup>1</sup> schließt vorzugsweise zum Beispiel Halogenatom, Alkoxy, Amid oder dergleichen ein.

**[0179]** Eine Schutzgruppe für durch P wiedergegebenes Amino schließt eine Schutzgruppe für Amino, wie in Herstellungsverfahren 1 beschrieben, und bezüglich des Verfahrens zur Abspaltung einer Schutzgruppe ein, und das in Herstellungsverfahren 1 beschriebene Verfahren kann angewendet werden.

**[0180]** Der Schritt zur Herstellung der Verbindung (6) aus der Verbindung (5) kann gewöhnlich durch Unterziehen der Verbindung (5) der Reaktion mit einer Organometallverbindung, beispielsweise Alkylolithium, Aryllithium, Alkylmagnesium, Arylmagnesium, Alkylzink, Arylzink, Alkylkupfer, Arylkupfer, oder dergleichen, die eine durch Ar<sup>1p</sup> oder R<sup>1p</sup> wiedergegebene Gruppe aufweisen, wie Alkyl oder Aryl, ausgeführt werden.

**[0181]** Die Reaktion wird durch die Anwendung von 1 bis überschüssige Mol, vorzugsweise 2 bis 5 Mol, der vorstehend angeführten Organometallverbindung pro Mol der Verbindung (5) in einem inerten Lösungsmittel,

beispielsweise ein Etherlösungsmittel (beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan), oder einem Gemisch davon oder dergleichen, ausgeführt.

[0182] Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich  $-130^{\circ}\text{C}$  bis zum Siedepunkt eines für die Reaktion verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise  $-100^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur, und die Reaktionszeit ist gewöhnlich 30 Minuten bis 2 Tage, vorzugsweise 1 Stunde bis 1 Tag.

[0183] Wenn L<sup>1</sup> Wasserstoffatom darstellt, kann die Verbindung (6) durch Oxidation einer Alkoholverbindung, die durch Alkylierung oder Arylierung erhalten wurde, zur Gewinnung der entsprechenden Ketonverbindung durch die auf dem Gebiet der organischen Chemie an sich gut bekannte Oxidation und dann wiederum durch Alkylierung oder Arylierung der erhaltenen Ketonverbindung hergestellt werden.

[0184] Der Schritt zum Herstellen der Verbindung (4) aus der Verbindung (6) kann so durch Umsetzen der nach Entfernung der Schutzgruppe P mit Halogenid von Trialkyl- oder Triarylphosphin (beispielsweise Dichlortriethylphosphoran, Dichlortributylphosphoran, Dichlortriphenylphosphoran, Dibromtriethylphosphoran, Dibromtributylphosphoran, Dibromtriphenylphosphoran oder dergleichen), gewöhnlich in Gegenwart von Base (beispielsweise Triethylamin, Diisopropylamin, N,N-Diisopropylethylamin, Pyridin oder dergleichen) erhaltenen Hydroxyaminoverbindung ausgeführt werden.

[0185] Die Reaktion wird gewöhnlich durch Anwenden von 1 bis überschüssige Mol, vorzugsweise 2 bis 7 Mol, einer Base und 0,5 bis überschüssige Mol, vorzugsweise 1 bis 5 Mol, Halogenid von Trialkyl- oder Triarylphosphin, bezüglich 1 Mol der Verbindung (6), in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Toluol, Benzol, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Chloroform, Acetonitril oder einem Gemisch davon und dergleichen, ausgeführt.

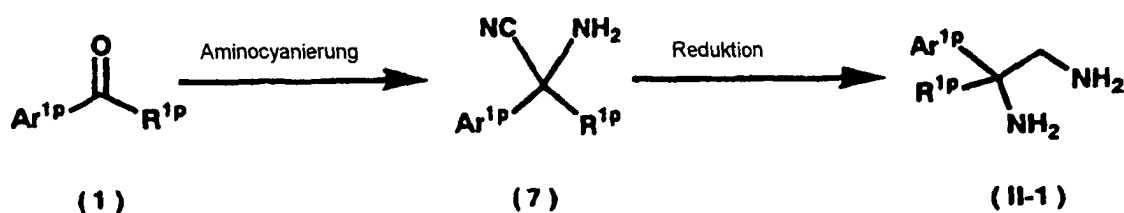
[0186] Die Reaktionstemperatur ist gewöhnlich  $-50^{\circ}\text{C}$  bis zu dem Siedepunkt eines für die Reaktion verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $70^{\circ}\text{C}$ , und die Reaktionszeit ist gewöhnlich 30 Minuten bis 3 Tage, vorzugsweise 1 Stunde bis 24 Stunden.

[0187] Das wie in Herstellungsverfahren A-1 beschriebene Verfahren kann auf den Schritt zum Herstellen der Verbindung (II) aus der Verbindung (4) angewendet werden.

[0188] Durch eine Reihe von Schritten zum Herstellen der Verbindung (II) aus der wie vorstehend beschriebenen Verbindung (5) bleibt die Konfiguration an Kohlenstoffatomen, die an R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> binden, unverändert. Deshalb kann, wenn Ar<sup>1p</sup> und R<sup>1p</sup> von der gewünschten Verbindung identisch sind, optisch aktive Verbindung (II) durch Anwenden eines optisch aktiven Aminosäurederivats, als durch die allgemeine Formel (5) von dem Ausgangsmaterial wiedergegebene Verbindung, hergestellt werden. Im Gegensatz dazu kann, wenn Ar<sup>1p</sup> und R<sup>1p</sup> von der gewünschten Verbindung verschieden sind, eine optisch aktive Verbindung (II) durch Umsetzen eines optisch aktiven Aminosäurederivats, als durch die allgemeine Formel (5) des Ausgangsmaterials wiedergegebene Verbindung, gefolgt von Abtrennen des Gemisches von gewöhnlich erzeugten Diastereoisomeren, die auf der Konfiguration von Kohlenstoffatomen basieren, die an Ar<sup>1p</sup> und R<sup>1p</sup> an einer geeigneten Stufe binden, unter Anwendung des an sich bekannten Verfahrens, und dann gefolgt von Umsetzen entsprechend optisch aktiver Verbindung in dem anschließenden Schritt, hergestellt werden.

[0189] Weiterhin sind die durch die allgemeine Formel (5) wiedergegebenen Verbindungen und Organometallverbindungen zur Alkylierung oder Arylierung kommerziell erhältlich, oder werden gemäß den in bekannten Verfahren beschriebenen Verfahren oder in Beispielen und Bezugsbeispielen oder dazu analogen Verfahren oder möglicher Kombination von diesen Verfahren hergestellt.

Herstellungsverfahren B



worin Ar<sup>1p</sup> und R<sup>1p</sup> die gleichen, wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen.



**[0190]** Dieses Verfahren bezieht sich auf das Verfahren zum Herstellen einer durch die allgemeine Formel (II-1) wiedergegebenen Verbindung. Die Verbindung (II-1) kann aus dem vorliegenden Verfahren, in dem eine durch die allgemeine Formel (1) wiedergegebene Verbindung Aminocyanierung der Oxogruppe der durch die allgemeine Formel (1) wiedergegebenen Verbindung unterzogen wird, unter Gewinnung der durch die allgemeine Formel (7) wiedergegebenen Verbindung, gefolgt von Reduktion der Cyanogruppe der Verbindung (7), hergestellt werden.

**[0191]** In den Schritten zum Herstellen der Verbindung (7) aus der Verbindung (1) kann das so genannte Strecker-Syntheseverfahren, das auf dem Gebiet der organischen Chemie an sich gut bekannt ist, oder ein verbessertes Verfahren davon angewendet werden

**[0192]** In dem Schritt zum Herstellen der Verbindung (II-1) aus der Verbindung (7) kann Reduktionsreaktion einer Cyanogruppe, die auf dem Gebiet der organischen Chemie an sich gut bekannt ist; das heißt beispielsweise chemische Reduktion, unter Anwendung von Metall- oder Metallkomplexhydrid oder dergleichen, oder katalytische Reduktion oder dergleichen, angewendet werden.

**[0193]** Weiterhin sind die Ausgangsmaterialien für die Reaktion der Aminocyanierung kommerziell verfügbar, oder werden gemäß den in bekannten Verfahren beschriebenen Verfahren, oder in Beispielen und Bezugsbeispielen oder dazu analogen Verfahren oder einer möglichen Kombination von diesen Verfahren hergestellt.

**[0194]** Das spezielle Beispiel der durch die allgemeine Formel (II) oder (II') wiedergegebenen Verbindung ist zum Beispiel

1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-ethandiamin,  
 1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-ethandiamin,  
 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-propandiamin,  
 (2R)-1,1-Bis(4-fluorphenyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin,  
 (2S)-1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-propandiamin,  
 (2S)-1,1-Bis(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (2S)-1,1-Bis(2-fluor-4-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (1R,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (2R)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2R)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin,  
 (1R,2R)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(2-fluor-4-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (1R,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(2-fluor-4-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-propandiamin,  
 (1R,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-propandiamin  
 oder  
 (1R,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-propandiamin, oder dergleichen.

**[0195]** Die Anwendbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel wird durch Aufzeigen von NPY-antagonistischer Wirksamkeit, beispielsweise in den nachstehenden pharmakologischen Tests, nachgewiesen.

#### Pharmakologischer Test 1 (NPY-Bindungs-Inhibierungs-Test)

**[0196]** cDNA-Sequenz, codierend für Human-NPY-Y5-Rezeptor (vergleiche Beschreibung der Internationalen Patent Veröffentlichung Nummer WO96/16542), wurde in Expressionsvektoren pcDNA3, pRc/RSV (hergestellt von Invitrogen Inc.) und pCI-neo (hergestellt von Promega Inc.) geklont. Diese erhaltenen Expressionsvektoren wurden zu Wirtszellen COS-7, CHO und LM(tk-) (American Type Culture Collection) durch das kationische Lipidverfahren (vergleiche: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Band 84: 7413 (1987)) transfiziert, unter Gewinnung von rekombinanten Zellen, die NPY-Y5-Rezeptor exprimieren.

**[0197]** Eine Membranprobe, hergestellt aus den Zellen, die NPY Y5-Rezeptor exprimierten, wurde zusammen mit einer Testverbindung und (<sup>125</sup>I)Peptid YY (hergestellt von NEN) (20 000 Cpm) in einem Assaypuffer (25 mM Tris-Puffer, pH 7,4, enthaltend 10 mM Magnesiumchlorid, 1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid, 0,1% Ba-

citracin und 0,5% Rinderserumalbumin) bei 25°C für 2 Stunden, dann durch ein Glasfilter GF/C filtriert und mit 5 mM Tris-Puffer (pH 7,4), enthaltend 0,3% BSA, gewaschen, inkubiert. Die Radioaktivität auf dem Glasfilter wurde gemessen. Nichtspezifisches Binden wurde in Gegenwart von 1 µM Peptid YY und einer 50%igen inhibitorischen Konzentration (IC<sub>50</sub>) der Testverbindung gegen spezifisches Peptid YY-Binden bestimmt (vergleiche Endocrinology, Band 131: 2090 (1992)). Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1  
Inhibitor-Wirkungen auf NPY-Rezeptor-Binden

Verbindungen	IC <sub>50</sub> (nM)
Beispiel 5-1	2,3
Beispiel 7	3,4
Beispiel 13	1,7

**[0198]** Wie vorstehend gezeigt, inhibierten die erfindungsgemäßen Verbindungen stark Peptid YY (NPY-homologes) Binden an NPY Y5-Rezeptoren.

Pharmakologischer Test 2 (Antagonistischer Effekt auf das Fressverhalten, induziert durch D-Trp<sup>34</sup> NPY)

**[0199]** Eine chronische Führungskanüle (26 Gauge, Länge 11 mm) wurde durch stereotaktische Operation in den dritten Ventrikel von männlichen SD-Ratten (7–8 Wochen alt, 200–300 g), anästhetisiert mit Ketamin, eingeschoben. Xylazin (einzelne intraperitoneale Verabreichung von 74 und 11 mg/kg) und fixiert durch Dentalharz. Die Spitze der Kanüle wurde 2,2 mm hinter Scheitelhöhe, auf der Mittellinie und 8 mm tief von der Oberfläche des Schädelknochens angeordnet. Nach etwa 1 Woche Erholungszeitraum wurde D-Trp<sup>34</sup> NPY (1 µg/0,4 µl/Schädel, künstliche cerebrospinale Flüssigkeit, die 0,05 Rinderserumalbumin enthält) in den dritten Ventrikel eingespritzt. Die in wässriger 0,5%iger Methylcelluloselösung suspendierte Testverbindung wurde oral 2 Stunden vor der Verabreichung von D-Trp<sup>34</sup> NPY verabreicht und der Nahrungsverbrauch wurde 2 Stunden nach Verabreichung von D-Trp<sup>34</sup> NPY gemessen.

**[0200]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibierten die Erhöhung des Nahrungsverbrauchs, der durch D-Trp<sup>34</sup> NPY (homologes von NPY) induziert wurde, welcher zu dem dritten Ventrikel verabreicht wurde.

Pharmakologischer Test 3 (Test für Pharmakokinetik)

**[0201]** Die getestete Verbindung wurde oral oder intravenös an männliche SD-Ratten (7–10 Wochen alt, 200–400 g), unter Fastenbedingung über Nacht, verabreicht, und etwa 100 µl Blut wurden von der Schwanzvene, unter Anwendung von heparinierter Kapillare zu vordefinierten Zeitpunkten genommen. Die Blutproben wurden durch Zentrifuge (4°C, 6 000 U/min, für 10 Minuten) getrennt, unter Gewinnung von Plasma. Zu dem Plasma wurde 3-faches Volumen von Ethanol, das die inneren Standardsubstanzen enthält, gegeben, und das Gemisch wurde gerührt, dann bei –20°C für 20 Minuten belassen, gefolgt von Zentrifugierung (4°C, 10 000 U/min für 10 Minuten). Der Überstand wurde durch LC/MS/MS analysiert und dann wurde die Konzentration der Testverbindung in Plasma durch das relative Eichkurvenverfahren gemessen.

**[0202]** Folglich wurde beispielsweise die Verbindung von Beispiel 7 mit einem biologisch verfügbaren Verhältnis gefunden: 35% und Halbwertszeit im Blut: 5,1 Stunden.

Pharmakologischer Test 4 (Hirn- und cerebrospinaler Flüssigkeitseindringtest)

**[0203]** Die getestete Verbindung wurde oral oder intravenös an männliche SD-Ratten (7–10 Wochen alt, 200–400 g) verabreicht. Die mit Ether anästhetisierten Ratten und das Vollblut wurden zu vordefinierten Zeitpunkten mit einer heparinisierten Spritze aus der abdominalen Aorta genommen. Weiterhin wurde den Ratten die Haut von dem Hinterkopfbereich geschnitten und eine 30G dentale Nadel zwischen cervicalen Vertebrae in den subarachnoiden Hohlraum eingeschoben. Und dann wurden 50–100 µl Cerebrospinalflüssigkeit in einer 1 ml-Spritze durch ein mit der 30G dentalen Nadel verbundenes Rohr gesammelt, gefolgt von Herausnehmen des Hirns. Zu dem aus der zentrifugierten Blutprobe (4°C, 6 000 U/min für 10 Minuten) erhaltenen Plasma wurde das 3-fache Volumen von Ethanol, einschließlich der inneren Standard-Substanzen, gegeben und das Gemisch wurde gerührt. Zu der Hirnprobe wurden 2 ml Wasser gegeben und das Gemisch wurde homogenisiert. Zu einer aliquoten Menge des homogenisierten Gemisches wurde das 3-fache Ethanolvolumen gegeben, ein-

schließlich der inneren Standardsubstanzen, gefolgt von Röhren. Zu der cerebrospinalen Flüssigkeit wurde das 3-fache Ethanolvolumen, das die inneren Standardsubstanzen enthält, gegeben, gefolgt von Röhren. Die vorstehenden Proben wurden bei  $-20^{\circ}\text{C}$  für 20 Minuten belassen und durch Zentrifuge ( $4^{\circ}\text{C}$ , 12 000 G für 10 Minuten) getrennt. Der Überstand wurde durch LC/MS/MS analysiert und dann jede Konzentration in Plasma, Hirn und cerebrospinaler Flüssigkeit durch das relative Eichkurvenverfahren gemessen.

**[0204]** Folglich zeigte beispielsweise die Verbindung von Beispiel 7 cerebrale Konzentration: 2,95 nM/g, cerebrospinale Konzentration: 0,032  $\mu\text{M}$  und Plasmakonzentration: 0,73  $\mu\text{M}$  in 2 Stunden nach oraler Verabreichung (10 mg/kg).

**[0205]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können oral oder parenteral verabreicht werden und können in der Form, die zur Verabreichung geeignet ist, formuliert werden, unter Bereitstellung eines Mittels zur Behandlung von beispielsweise kardiovaskulären Störungen (zum Beispiel Bluthochdruck, Nephropathie, Herzerkrankung, Vasospasmus, Arteriosklerose), Störungen des zentralen Nervensystems (beispielsweise Bulimie, Depression, Angstzustand, Anfall, Epilepsie, Demenz, Schmerz, Alkoholismus, Drogenentzug), metabolische Erkrankungen (beispielsweise Fettsucht, Diabetes, Hormonabnormalität, Hypercholesterolemie, Hyperlipidämie), sexuelle und reproduktive Fehlfunktion, gastro-intestinale Störung, wie die Inhibierung der gastro-intestinalen Motilität, Atmungsstörung, Entzündung oder Glaukom, oder dergleichen, bereitstellen. Bei der klinischen Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen, nachdem sie formuliert wurden, zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Zusätzen, in eine geeignete Zubereitung gemäß der Verabreichungsart verabreicht werden. Für die Additive, welche die üblicherweise auf dem Gebiet der pharmazeutischen Formulierung verwendet werden, können beispielsweise Gelatine, Lactose, Saccharose, Titanoxid, Stärke, kristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Maisstärke, mikrokristallines Wachs, weiße Vaseline, Magnesiumaluminometasilikat, wasserfreies Calciumphosphat, Zitronensäure, Trinatriumcitrat, Hydroxypropylcellulose, Sorbit, Sorbitanfettsäureester, Polysorbit, Saccharosefettsäureester, Polyoxyethylen, hydriertes Rizinusöl, Polyvinylpyrrolidon, Magnesiumstearat, leichte wasserfreie Kieselsäure, Talkum, Pflanzenöl, Benzylalkohol, Gummi arabicum, Propylenglycol, Polyalkylenglycol, Cyclodextrin oder Hydroxypropylcyclodextrin, angewendet werden.

**[0206]** Ein Gemisch mit den Additiven kann in Form von festen Zubereitungen (beispielsweise Tabletten, Kapseln, Granulaten, Pulver, Suppositorien); oder flüssigen Zubereitungen (beispielsweise Sirupe, Elixiere, Injektionen) formuliert werden. Solche Zubereitungen können gemäß den auf dem Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung gut bekannten Techniken formuliert werden. Flüssige Zubereitungen können in Form von Zubereitungen vorliegen, die in Wasser oder anderen geeigneten Medien gelöst oder suspendiert sind, wenn angewendet, und insbesondere können injizierbare Zubereitungen in physiologischer Salzlösung oder Glucoselösung, falls erforderlich, gegebenenfalls zusammen mit einem Puffer und Konservierungsmittel, gelöst oder suspendiert werden.

**[0207]** Solche Zubereitungen können 1,0 bis 100 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1,0 bis 60 Gewichtsprozent, der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, und können auch therapeutisch wirksame andere Verbindungen enthalten.

**[0208]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Kombination mit anderen Mitteln verwendet werden, die zum Behandeln metabolischer und/oder Essstörungen verwendbar sind. Die einzelnen Komponenten von solchen Kombinationen können getrennt bei verschiedenen Zeiten während des Verlaufs der Therapie oder gleichberechtigt in geteilten oder einzelnen Dosierungsformen verabreicht werden. Die vorliegende Erfindung ist deshalb so zu verstehen, dass alle solchen Regimes von gleichzeitiger oder alternierender Behandlung umfasst sind, und der Begriff „Verabreichen“ ist demgemäß zu interpretieren. Es ist selbstverständlich, dass der Umfang von Kombinationen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen Mitteln, die zum Behandeln von metabolischen und/oder Essstörungen verwendbar sind, im Prinzip beliebige Kombination mit beliebigen pharmazeutischen Zusammensetzungen einschließt, die für das Behandeln von metabolischen und/oder Essstörungen verwendbar sind.

**[0209]** Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen klinisch verwendet werden, kann die Dosis oder Häufigkeit der Dosierung in Abhängigkeit von dem Geschlecht, Alter, Körpergewicht, dem Grad von Symptomen und der Art und dem Bereich der gewünschten Behandlungseffekte variiert werden. Eine tägliche Dosis für einen Erwachsenen ist 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,03 bis 1 mg/kg oral in einer einzelnen oder geteilten Dosis pro Tag, oder 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 mg/kg parenteral, vorzugsweise in einer einzigen oder geteilten Dosis pro Tag.

**[0210]** Ein Durchschnittsfacharzt, Veterinär oder Klinikarzt kann die wirksame Menge des zum Inhibieren, Bekämpfen oder Aufhaltens des Fortschritts des Zustands erforderlichen Arzneistoffs bestimmen und vorschreiben.

#### Beste Ausführungsform der Erfindung

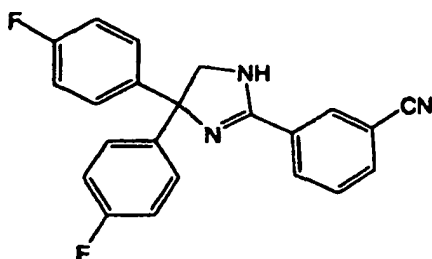
**[0211]** Die vorliegende Erfindung wird insbesondere durch die Anwendung von Beispielen und Bezugsbeispielen erläutert, jedoch ist die Erfindung nicht auf jene Beispiele begrenzt.

**[0212]** Die Verbindung mit dem Symbol „\*“ in der Strukturformel bedeutet die Verbindung einer im Wesentlichen einzelnen Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom, an das das Symbol angebracht ist.

**[0213]** Der Schmelzpunkt wurde durch Anwenden von Modell MP-S3 (hergestellt von Yanagimoto Co. Ltd.) bestimmt und das Ergebnis wurde ohne Korrigieren angegeben. Auch wurde das Massenspektrum durch das Elektrospray-Ionisationsverfahren (ESI), unter Verwendung von Quattroll (Micromass Ltd.) bestimmt.

#### Beispiel 1

##### Herstellung von 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin



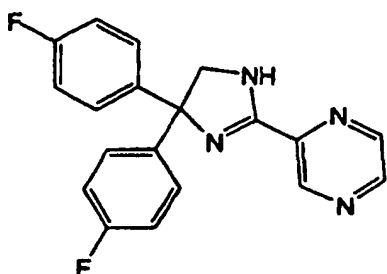
**[0214]** Zu einer Lösung von 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-ethandiamin (500 mg) in Methanol (10 ml) wurde 3-Cyanobenzolimid säuremethylester (792 mg) gegeben und das Gemisch wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufkonzentrieren des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand in Essigsäureethylester (30 ml) gelöst, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, in dieser Reihenfolge, gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 3 : 1 → 2 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (370 mg).

Massenspektrum (ESI): 360,2

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4,15 (1,4H, brs), 4,57 (0,7H, brs), 5,10 (0,7H, brs), 5,38 (0,3H, brs), 6,94–7,08 (4H, m), 7,22–7,43 (4H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,19 (1H, s)

#### Beispiel 2

##### Herstellung von 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-pyrazinyl-2-imidazolin



**[0215]** Zu einer Lösung von 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-ethandiamin (500 mg) in Methanol (10 ml) wurde Pyrazinimid säuremethylester (385 mg) gegeben und das Gemisch wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufkonzentrieren des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand in Essigsäureethylester (50 ml) gelöst, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, in dieser Reihenfolge, gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 1) gereinigt, unter

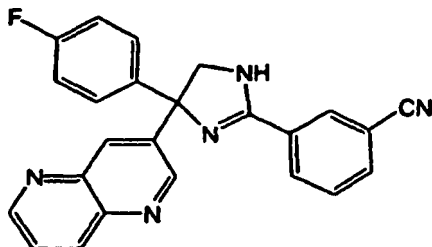
Gewinnung der Zielverbindung (446 mg).

Schmelzpunkt 144–146°C

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4,17 (1,4H, brs), 4,65 (0,6H, brs), 6,08 (0,7H, brs), 6,51 (0,3H, brs), 6,96–7,04 (4H, m), 7,26–7,50 (4H, m), 8,54 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,45 (0,3H, brs), 9,56 (0,7H, brs)

### Beispiel 3

Herstellung von 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(1,5-naphthyridin-3-yl)-2-imidazolin



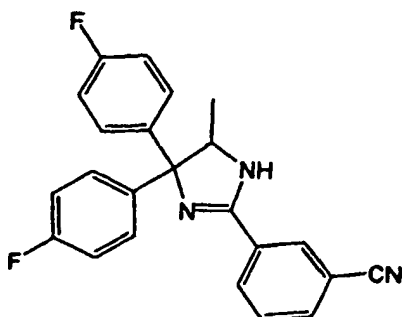
**[0216]** Zu einer Lösung von 1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-ethandiamin (17 mg) in Methanol (1 ml) wurde 3-Cyanobenzolimid säuremethylester (23 mg) gegeben und das Gemisch wurde 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Chloroform gegeben und unlösliche Stoffe wurden durch Filtration entfernt, gefolgt von Aufkonzentrierung des Filtrats im Vakuum. Der Rückstand wurde durch präparative Dünnschicht-Chromatographie (100 Essigsäureethylester) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (8,0 mg).

Massenspektrum (ESI): 394,0

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4,21–4,26 (1H, m), 4,39–4,44 (1H, m), 5,15 (1H, brs), 7,02–7,09 (2H, m), 7,45–7,51 (1H, m), 7,58 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,60–7,65 (1H, m), 7,78 (1H, dt, J = 1,4 Hz, 7,7 Hz), 8,13–8,17 (1H, m), 8,22 (1H, brs), 8,36–8,41 (2H, m), 8,95–8,97 (1H, m), 9,06 (1H, brs)

### Beispiel 4

Herstellung von 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolin



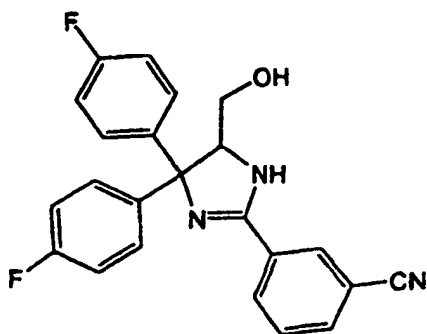
**[0217]** 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-propandiamin (50 mg) wurde in Methanol (1 ml) gelöst und zu der Lösung wurde 3-Cyanobenzolimid säuremethylester (75 mg) gegeben. Das Gemisch wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Chloroform (5 ml) zu dem Reaktionsgemisch gegeben wurde, wurden unlösliche Stoffe durch Filtration entfernt. Nach Aufkonzentrieren des Filtrats im Vakuum wurde der erhaltene Rückstand durch Kieselgel-Säulen chromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 3 : 1 → 1 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (10 mg).

Massenspektrum (ESI): 374,1

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,60–5,40 (2H, m), 7,40–7,50 (2H, m), 7,52–7,57 (1H, m), 7,72–7,76 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, s)

## Beispiel 5

Herstellung von 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin



**[0218]** 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-3-methoxymethoxy-1,2-propandiamin (218 mg) wurde in Methanol (3 ml) gelöst und zu der Lösung wurde 3-Cyanobenzolimidensäuremethylester (266 mg) gegeben und das Gemisch wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine weitere Menge 3-Cyanobenzolimidensäuremethylester (266 mg) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 6 Stunden gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Essigsäureethylester (50 ml) gegeben und die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, in dieser Reihenfolge, gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und dann wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 2 : 1) gereinigt, unter Gewinnung von 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-[(methoxymethoxy)methyl]-2-imidazolin (146 mg) als farbloses Öl. Die geschützte Verbindung (115 mg) wurde in der Mischlösung von 2 N Salzsäure (1,5 ml) und Tetrahydrofuran (1,5 ml) gelöst und die Lösung wurde für 3 Tage bei 50°C gerührt. Nach Kühlen des Gemisches auf Raumtemperatur durch Stehen desselben bei Raumtemperatur und Neutralisieren mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung wurde das Gemisch mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, unter Gewinnung der Titelverbindung (105 mg).

Massenspektrum (ESI): 390,0

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3,09, 3,30 [2H (3,09, brs), (3,30, dd, J = 4,5 Hz, 10,5 Hz)], 4,68 (1H, brs), 5,59 (1H, brs), 7,01 (4H, m), 7,23 (2H, m), 7,48 (2H, brs), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, s)

**[0219]** Gemäß einem der in dem vorstehend erwähnten Beispiel 1 bis 5 beschriebenen Verfahren wurden das entsprechende Diamin und Imidsäuremethylester umgesetzt, unter Gewinnung der nachstehenden Verbindungen.

## Beispiel 5-1

2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(3-fluorphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 360,1

## Beispiel 5-2

2-(3-Cyanophenyl)-4-(3-chinolyl)-4-(2-thienyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 381,0

## Beispiel 5-3

4-(4-Bromphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 402,0

Beispiel 5-4

4,4-Bis(4-chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 392,0

Beispiel 5-5

4-(4-Chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 358,1

Beispiel 5-6

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-chinoly)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 393,1

Beispiel 5-7

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 342,2

Beispiel 5-8

2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(4-vinylphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 350,1

Beispiel 5-9

4-(6-Chlor-3-pyridyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 377,0

Beispiel 5-10

4-(5-Chlor-2-thienyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 382,1

Beispiel 5-11

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-methylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 179–180°C

Beispiel 5-12

2-(3-Cyanophenyl)-4-(3-methylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 338,1

Beispiel 5-13

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-nitrophenyl)-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 156–158°C

Beispiel 5-14

2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(3-chinolyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 375,2

Beispiel 5-15

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 354,0

Beispiel 5-16

4-(3-Chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolinhydrochlorid

Massenspektrum (ESI): 358,1

Beispiel 5-17

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(5-methyl-2-thienyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 362,1

Beispiel 5-18

2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 392,1

Beispiel 5-19

2-(3-Cyanophenyl)-4-(3-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 354,1

Beispiel 5-20

2-(3-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 352,1

Beispiel 5-21

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-vinylphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 368,1

Beispiel 5-22

2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-naphthyl)-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 375,1

Beispiel 5-23

4-(3-Bromphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 420,1



Beispiel 5-24

4-(2-Chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 358,1

Beispiel 5-25

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-chinoly)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 393,1

Beispiel 5-26

2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(2-thienyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 330,3

Beispiel 5-27

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-dimethylaminophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 210–213°C

Beispiel 5-28

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 343,0

Beispiel 5-29

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-formylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 352,2

Beispiel 5-30

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-thienyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 348,1

Beispiel 5-31

4,4-Diphenyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 183–184°C

Beispiel 5-32

2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 384,1

Beispiel 5-33

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-formylphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 370,1

Beispiel 5-34

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-methylsulfonylphenyl)-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 209–212°C

Beispiel 5-35

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-formylphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 363,1

Beispiel 5-36

2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-methylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 338,1

Beispiel 5-37

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-hydroxymethylphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 372,1

Beispiel 5-38

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphthyridin-7-yl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 398,1

Beispiel 5-39

2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-fluorphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 343,0

Beispiel 5-40

4-(4-Biphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 400,3

Beispiel 5-41

2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 354,0

Beispiel 5-42

2-(3-Cyanophenyl)-4-cyclohexyl-4-phenyl-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 151–152°C

Beispiel 5-43

2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(4-pyridyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 343,0

Beispiel 5-44

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(5-pyrimidinyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 337,0

Beispiel 5-45

2-(3-Cyanophenyl)-4-cyclopentyl-4-phenyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 316,2

Beispiel 5-46

2-(3-Cyanophenyl)-4-cyclobutyl-4-phenyl-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 117–118°C

Beispiel 5-47

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-pyridazinyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 337,0

Beispiel 5-48

4-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-2-pyrazinyl-4-(3-chinolyl)-2-imidazolin

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 0,90 (3H, d, J = 6,4 Hz), 4,97–5,08 (1H, m), 7,06–7,16 (2H, m), 7,32–7,38 und 7,57–7,66 (3H, m), 7,72–7,80 (1H, m), 7,86–8,04 (2H, m), 8,31 (0,8H, s), 8,51 (0,2H, s), 8,64 (0,8H, s), 8,66–8,76 (2H, m), 8,88 (0,2H, s), 9,34 (0,2H, s), 9,39 (0,8H, s)

Beispiel 5-49

Das optisch aktive (5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(3-methylsulfonylphenyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 5-1 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,90 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,10 (3H, s), 4,72–4,74 (1H, m), 5,10–5,40 (1H, brs), 7,00–8,37 (11H, m) [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –263,3° (c0,9, CHCl<sub>3</sub>)

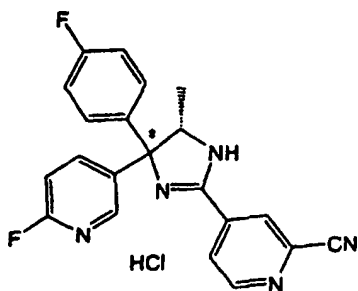
Beispiel 5-50

Das optisch aktive (5S)-2-(5-Cyano-3-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 5-1 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,90 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,75 (1H, q, J = 6,3), 5,38 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 2,9 Hz, 8,6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,20–7,30 (2H, m), 7,89 (1H, dt, J = 2,2 Hz, 7,9 Hz), 8,34 (1H, s), 8,50–8,60 (1H, m), 8,96 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,23 (1H, d, J = 2,0 Hz) [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –307,6° (c1,0, MeOH)

## Beispiel 6

Herstellung des optisch aktiven (5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolinhydrochlorids



**[0220]** Zu einer Lösung von 4-Cyanopyridin-N-oxid (100 mg) in Methanol (4 ml) wurden Natriummethoxid (13,5 mg) gegeben und das Gemisch wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Methansulfonsäure (104 mg) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu den 3,5 ml dieser Lösung wurde die Lösung (2 ml) von (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin, die in Bezugsbeispiel 5-1 beschrieben wurde, gegeben und das Gemisch wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufkonzentrieren des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde der erhaltene Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, in dieser Reihenfolge, gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Chloroform : Methanol = 9 : 1) gereinigt, unter Gewinnung von 2-(1-Oxido-pyridin-4-yl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin (172 mg) als farbloses Öl. Zu der Lösung (5 ml) der erhaltenen N-Oxidverbindung in Acetonitril wurden Trimethylsilylcyanid (140 mg) und Triethylamin (142 mg) gegeben und das Gemisch wurde 17 Stunden bei 90°C gerührt. Zu dem Gemisch wurden Trimethylsilylcyanid (140 mg) und Triethylamin (142 mg) gegeben und das Gemisch wurde bei 90°C für 2 Stunden gerührt und im Vakuum aufkonzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde in Chloroform gelöst, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, in dieser Reihenfolge, gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 1) gereinigt und mit 4 N Chlorwasserstoff-Essigsäureethylester-Lösung behandelt, unter Gewinnung der Titelverbindung (108 mg).

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 5,40 (1H, brs), 7,23–7,36 (5H, m), 8,22–8,28 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,58 (1H, s), 8,83 (1H, s), 9,12 (1H, d, J = 5,1 Hz)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -309,7° (c1,0, MeOH)

**[0221]** Durch Anwenden des in Beispiel 6 beschriebenen Verfahrens wurden das entsprechende Diamin und 4-Cyanopyridin-N-oxid Ringkondensationsreaktion unterzogen, gefolgt von Umsetzen mit Trimethylsilylcyanid, gegebenenfalls wurde die Schutzgruppe durch das Verfahren, ähnlich zu jenem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren entfernt, unter Gewinnung der nachstehenden Verbindungen.

## Beispiel 6-1

(5R)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3,09 (1H, br), 3,29 (1H, dd, J = 4,4 Hz, 10,6 Hz), 4,74 (0,9H, brs), 5,02 (0,1H, d, J = 5,1 Hz), 5,74 (1H, brs), 6,97–7,05 (4H, m), 7,19–7,23 (2H, m), 7,42–7,47 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,21 (1H, s), 8,81 (1H, d, J = 5,5 Hz)

## Beispiel 6-2

(5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,85–0,97 (3H, m), 4,70–4,78 (1H für das größere, m), 4,92–5,00 (1H für das kleinere, m), 5,02 (1H für das größere, brs), 5,32 (1H für das kleinere, brs), 6,92–7,07 (4H, m), 7,10–7,53 (4H, m), 7,87–7,92 (1H, m), 8,10–8,20 (1H, m), 8,77–8,83 (1H, m)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -300,0° (c1,0, CHCl<sub>3</sub>)

## Beispiel 6-3

Das optisch aktive (5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 7 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,93 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,71 (1H, q, J = 6,6 Hz), 5,30 (1H, brs), 6,98–7,12 (3H, m), 7,15–7,24 (3H, m), 7,94 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 1,6 Hz), 8,15–8,22 (2H, m), 8,83 (1H, d, J = 5,0 Hz)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -260,0° (c1,0, CHCl<sub>3</sub>)

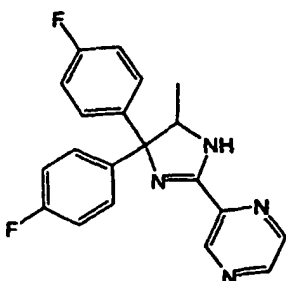
## Beispiel 6-4

(5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolinhydrochlorid

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 5,51 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,84–7,89 (1H, m), 8,09–8,12 (1H, m), 8,17 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 1,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,07 (1H, d, J = 5,2 Hz)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -239,5° (c0,8, MeOH)

## Beispiel 7

Herstellung von 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin



**[0222]** 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-propandiamin (94 mg) und Pyrazincarbonsäure (53 mg) wurden in Pyridin (1 ml) gelöst und zu der Lösung wurde 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (103 mg) gegeben. Das Gemisch wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde aufkonzentriert und der erhaltene Rückstand wurde in Chloroform gelöst, gefolgt von Waschen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten Chloroformschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der erhaltene Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 1 → 1 : 3) gereinigt, unter Gewinnung von N-[2-Amino-2,2-bis(4-fluorphenyl)-1-methylethyl]-2-pyrazincarboxamid (112 mg) als das Gemisch mit Pyrazincarbonsäuremethylester. Das Gemisch wurde in Methanol (1 ml) gelöst und zu der Lösung wurde 2 N wässrige Natriumhydroxidlösung (0,5 ml) gegeben und die Lösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform verdünnt, gefolgt von Waschen mit Wasser. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten Chloroformschichten wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, unter Gewinnung der reinen Amidverbindung (95 mg).

**[0223]** Zu einer Lösung der vorstehend erwähnten Amidverbindung (157 mg) in Benzol (4 ml) wurde Phosphorpentachlorid (266 mg) gegeben und das Gemisch wurde 3 Tage bei 50°C gerührt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde zu dem Reaktionsgemisch 2 N wässrige Natriumhydroxidlösung (4 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde für weitere 30 Minuten gerührt. Das erhaltene Gemisch wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 1 → 1 : 2) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (100 mg).

Massenspektrum (ESI): 351,2

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,90 (2,1H, d, J = 6,4 Hz), 0,99 (0,9H, d, J = 6,9 Hz), 4,70 (0,7H, q, J = 6,4 Hz), 5,03 (0,3H, q, J = 6,9 Hz), 5,97–6,00 (0,7H, m), 6,43–6,45 (0,3H, m), 6,95–7,08 (4H, m), 7,25–7,37 (2,6H, m), 7,51–7,56 (1,4H, m), 8,53–8,55 (1H, m), 8,66 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,42 (0,3H, d, J = 1,7 Hz), 9,54 (0,7H, d, J = 1,5 Hz)

**[0224]** Durch Anwenden des in Beispiel 7 beschriebenen Verfahrens wurden das entsprechende Diamin und Carbonsäure cyclisiert und kondensiert, gefolgt von gegebenenfalls Schutzgruppenentfernen durch das Ver-

fahren, ähnlich zu dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren, unter Gewinnung der nachstehenden Verbindungen.

## Beispiel 7-1

## 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 367,1

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 3,12, 3,30 [2H (3,12, t,  $J = 9,6$  Hz), (3,30, m)], 4,66, 5,08 [1H (4,66, dd,  $J = 3,9, 8,7$  Hz), (5,08, m)], 6,55, 6,60 [1H (6,55, s), (6,60, s)], 7,00 (4H, m), 7,14 (2H, m), 7,35, 7,54 [2H (7,35, dd,  $J = 4,5$  Hz, 5,7 Hz), (3,30, dd,  $J = 5,4$  Hz, 8,1 Hz)], 8,54 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,66 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 9,43, 9,52 [1H (9,43, s), (9,52, s)]

## Beispiel 7-2

## 5-Ethyl-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-pyrazinyl-2-imidazolin

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,95–1,35 (3H, m), 4,36–4,45 (1H für das größere, m), 4,73–4,79 (1H für das kleinere, m), 6,21–6,29 (1H für das größere, br), 6,42–6,44 (1H für das kleinere, br), 6,90–7,18 (4H, m), 7,12–7,21 (2H, m), 7,29–7,60 (2H, m), 8,50–8,58 (1H, m), 8,61–8,68 (1H, m), 9,44 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz für das kleinere), 9,55 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz für das größere)

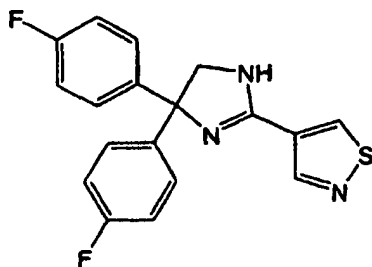
## Beispiel 7-3

## 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-5-propyl-2-pyrazinyl-2-imidazolinhydrochlorid

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 0,87 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,14–1,66 (4H, m), 5,10–5,20 (1H, m), 7,10–7,30 (6H, m), 7,54–7,65 (2H, m), 8,87–8,94 (1H, m), 8,95–9,00 (1H, m), 9,36–9,40 (1H, br)

## Beispiel 8

## Herstellung von 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(4-isothiazolyl)-2-imidazolin



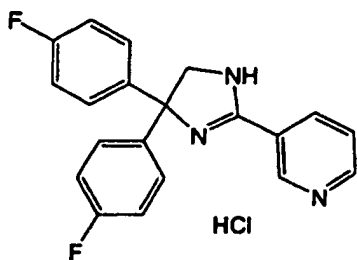
**[0225]** Unter Rühren einer Lösung von 1,1-(4-Fluorphenyl)-1,2-ethandiamin (330 mg) in wasserfreiem Toluol (8 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde 0,98 M Trimethylaluminiumhexanlösung (1,36 ml) tropfenweise zu der Lösung unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wurde 5 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. 4-Isouthiazolcarbonsäuremethylester (120 mg) wurde in Toluol (1 ml) gelöst und die Lösung wurde zu dem vorstehenden Reaktionsgemisch gegeben. Dann wurde das Gemisch 3 Stunden auf  $110^\circ\text{C}$  erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch gekühlt wurde, wurde Natriumsulfatdecahydrat zu dem Reaktionsgemisch gegeben und dann wurde das Gemisch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Wasserfreies Natriumsulfat wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde für weitere 20 Minuten gerührt. Das erhaltene Gemisch wurde durch Celite filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (116 mg).

Massenspektrum (ESI): 342,0

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 4,26 (2H, brs), 6,97–7,07 (4H, m), 7,32–7,37 (4H, m), 8,93 (1H, s), 9,03 (1H, s)

## Beispiel 9

Herstellung von 2-(3-Pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolinhydrochlorid



**[0226]** Unter Rühren einer Lösung von 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-ethandiamin (300 mg) in wasserfreiem Toluol (3 ml) bei 0°C wurde eine Lösung von 0,98 M Trimethylaluminium in Hexan (1,23 ml) tropfenweise zu der Lösung unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nicotinsäuremethylester (103 mg) wurde in Toluol (1 ml) gelöst und die Lösung wurde zu dem vorstehenden Reaktionsgemisch gegeben. Dann wurde das Gemisch 5 Stunden auf 80°C erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch gekühlt wurde, wurde Natriumsulfatdecahydrat zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Wasserfreies Natriumsulfat wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde für weitere 20 Minuten gerührt. Das erhaltene Gemisch wurde durch Celite filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 2) gereinigt, mit 4 N Chlorwasserstoff-Essigsäureethylester-Lösung behandelt und im Vakuum getrocknet, unter Gewinnung der Zielverbindung (111 mg). Schmelzpunkt: 172–176°C

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 4,70 (2H, s), 7,24–7,33 (4H, m), 7,53–7,60 (4H, m), 7,72–7,76 (1H, m), 8,60–8,65 (1H, m), 8,93–8,95 (1H, m), 9,36 (1H, s), 11,61 (1H, s), 12,29 (1H, s)

**[0227]** Durch Anwenden der in den vorstehend erwähnten Beispielen 8 und 9 beschriebenen Verfahren wurden das entsprechende Diamin und der Ester umgesetzt, unter Gewinnung der nachstehenden Verbindungen.

## Beispiel 9-1

2-(3-Chlorphenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolinhydrochlorid

Massenspektrum (ESI): 369,0

## Beispiel 9-2

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-trifluormethylphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 403,1

## Beispiel 9-3

2-(3-Fluorphenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 353,1

## Beispiel 9-4

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-trifluormethoxyphenyl)-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 114–117°C

## Beispiel 9-5

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(5-thiazolyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 342,0

Beispiel 9-6

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-methylphenyl)-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 148–149°C

Beispiel 9-7

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(2-thienyl)-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 156–160°C

Beispiel 9-8

2-(5-Brom-3-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 414,0/416,0

Beispiel 9-9

2-(3-Bromphenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin

Massenspektrum (ESI): 412,9/415,0

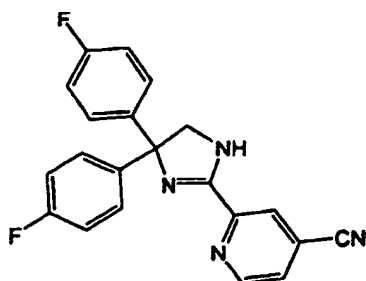
Beispiel 9-10

4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-thienyl)-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 160–163°C

Beispiel 10

Herstellung von 2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin



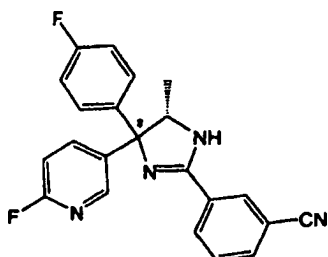
**[0228]** Das Gemisch von 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-ethandiamin (153 mg) und 4-Cyano-2-ethoxycarbonylpyridin (95 mg) wurde 2 Stunden bei 180°C gerührt. Die erhaltene ölige Verbindung wurde durch Kieselgel-Säulen chromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 3 : 2) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (103 mg).

Schmelzpunkt: 206–208°C



## Beispiel 11

Herstellung des optisch aktiven (5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolins



**[0229]** 3-Cyanobenzoesäure (84 mg), Triethylamin (159  $\mu$ l) und 2-Chlor-1,3-dimethylimidazoliumchlorid-Dichlormethan 25%ige Lösung (212  $\mu$ l) wurden zu einer Lösung von (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin (100 mg), beschrieben in Bezugsbeispiel 5-1, in Chloroform (3 ml), in dieser Reihenfolge, bei 0°C gegeben. Dann wurde die Temperatur auf Raumtemperatur erhöht und das Gemisch wurde 15 Minuten gerührt. Gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und dann wurde das Gemisch mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde für 15 Stunden bei 130°C gerührt. Das erhaltene Öl wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (140 mg).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,89 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz), 4,66–4,74 (1H, m), 5,10 (1H, brs), 6,85–6,90 (1H, m), 7,02 (2H, t,  $J = 8,4$  Hz), 7,20–7,30 (2H, m), 7,57 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,74–7,79 (1H, m), 7,85–7,95 (1H, m), 8,07–8,12 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,37–8,42 (1H, m)

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-295,6^\circ$  (c1,0,  $\text{CHCl}_3$ )

**[0230]** Durch Anwendung des in dem vorstehend erwähnten Beispiel 11 beschriebenen Verfahrens wurden das entsprechende Diamin und Carbonsäure cyclisiert und der Reaktant wurde gegebenenfalls durch das Verfahren, das ähnlich zu dem in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren ist, von den Schutzgruppen befreit, unter Gewinnung der nachstehenden Verbindungen.

## Beispiel 11-1

## 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-2-imidazolin

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1,08 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 3,54–3,72 (1H, m), 4,47–4,55 (1H für das größere, m), 4,85–4,90 (1H für das kleinere, m), 5,17 (1H für das größere, brs), 5,48 (1H für das kleinere, brs), 6,93–7,10 (4H, m), 7,15–7,28 (2H, m), 7,22–7,60 (2H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,07–8,25 (2H, m)

## Beispiel 11-2

Das optisch aktive (5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 7 beschriebene Diamin ist

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,92 (3H für das größere, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,02 (3H für das kleinere, d,  $J = 6,9$  Hz), 4,66 (1H für das größere, q,  $J = 6,6$  Hz), 4,87 (1H für das kleinere, q,  $J = 6,9$  Hz), 5,22 (1H für das größere, brs), 5,68 (1H für das kleinere, brs), 6,97–7,09 (3H, m), 7,12 (1H, s), 7,15–7,35 (3H, m), 7,54–7,61 (1H, m), 7,75–7,80 (1H, m), 8,08–8,23 (3H, m)

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-291,6^\circ$  (c1,0,  $\text{CHCl}_3$ )

## Beispiel 11-3

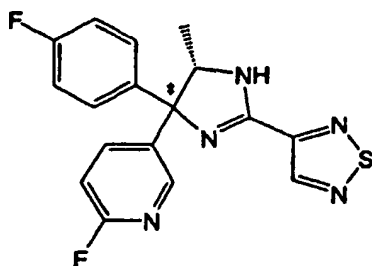
Das optisch aktive (5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 8 beschriebene Diamin ist

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0,98 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 4,74 (1H, q,  $J = 6,6$  Hz), 4,98–5,08 (1H, m), 5,07 (1H für das größere, brs), 5,30 (1H für das kleinere, brs), 6,91–7,12 (4H, m), 7,47–7,63 (3H, m), 7,78 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz)

= 7,8 Hz), 8,08–8,21 (3H, m)  
 $[\alpha]_D^{25}$ : -258,97° (c0,16, CHCl<sub>3</sub>)

## Beispiel 12

Herstellung des optisch aktiven (5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-2-imidazolin



**[0231]** Triethylamin (23 mg) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (37 mg) wurden zu einer Lösung von 1,2,5-Thiadiazol-3-carbonsäure (30 mg) in Tetrahydrofuran (3 ml) in dieser Reihenfolge gegeben und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin (50 mg), beschrieben in Bezugsbeispiel 5-1, in Tetrahydrofuran (1 ml) wurde zu dem vorstehenden Reaktionsgemisch gegeben und das erhaltene Gemisch wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann wurde der erhaltene Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Dann wurde die Lösung mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Toluol (0,5 ml) gelöst. Ytterbiumtrifluormethansulfonat (12 mg) wurde zu der Lösung gegeben und dann wurde das Gemisch 10 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und die Verdünnung wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen. Das Gemisch wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 2 : 3) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (37 mg) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,88, 0,98 (3,0H, d, J = 6,6 Hz), 4,70, 4,98 (1,0H, q, J = 6,6 Hz), 5,74, 6,06 (1H, brs), 6,88 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 8,7 Hz), 6,99–7,05 (2H, m), 7,24–7,29 (2H, m), 7,74–7,93 (2H, m), 8,26, 8,40 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,15, 9,19 (1H, s)  
 $[\alpha]_D^{25}$ : -369,2° (c1,0, MeOH)

**[0232]** Durch Anwenden des in dem vorstehend erwähnten Beispiel 12 beschriebenen Verfahrens wurden das entsprechende Diamin und Carbonsäure cyclisiert und kondensiert, und dann wurde der Reaktant gegebenenfalls durch das Verfahren, das ähnlich zu dem in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren ist, von den Schutzgruppen befreit, unter Gewinnung der nachstehenden Verbindungen.

## Beispiel 12-1

(5R)-4,4-Bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-2-imidazolin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3,13 (2H, ds, J = 6,6 Hz), 4,75 (1H, br), 6,68 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,95–7,00 (4H, m), 7,21–7,25 (4H, m), 7,39–7,53 (3H, m)  
 $[\alpha]_D^{25}$ : -269,6° (c0,5, MeOH)

## Beispiel 12-2

(5S)-4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,85–0,95 (3H, m), 4,68–4,95 (1H, m), 5,61 (1H, brs), 6,63–6,75 (2H, m), 6,90–7,07 (4H, m), 7,10–7,20 (2H, m), 7,30–7,51 (3H, m)  
 $[\alpha]_D^{25}$ : -305,4° (c0,7, CHCl<sub>3</sub>)

## Beispiel 12-3

Das optisch aktive (5S)-2-(2-Chlor-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 5-1 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,88 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,72–4,84 (1H, m), 5,05–5,15 (1H, brs), 6,90–6,98 (1H, m), 7,05–7,15 (2H, m), 7,25–7,30 (2H, m), 7,65–7,72 (1H, m), 7,82–7,88 (1H, m), 7,90–7,98 (1H, m), 8,41–8,45 (1H, m), 8,48–8,51 (1H, m)  
 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –294,0° (c0,5, MeOH)

## Beispiel 12-4

Das optisch aktive (5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 5-1 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 4,70–4,80 (1H, m), 5,65–5,85 (1H, br), 6,65–6,80 (2H, m), 6,86–6,92 (1H, m), 6,98–7,06 (2H, m), 7,15–7,24 (2H, m), 7,45–7,52 (1H, m), 7,80–7,88 (1H, m), 8,33 (1H, s)  
 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –258,8° (c0,7, MeOH)

## Beispiel 12-5

(5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,75 (1H, q, J = 6,6 Hz), 5,16 (1H, s), 6,89–6,93 (2H, m), 7,55–7,95 (4H, m), 8,08–8,20 (3H, m), 8,41 (1H, s)  
 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –256,1° (c0,4, MeOH)

## Beispiel 12-6

Das optisch aktive (5R)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 6-1 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3,10 (1H, br), 3,24 (1H, d, J = 4,2 Hz, 10,5 Hz), 4,67 (1H, br), 5,34, 5,83 (1H, br), 6,88 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 9,0 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,28 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,88 (1H, td, J = 2,7 Hz, 8,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,22 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 0,9 Hz)  
 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –268,6° (c1,0, CHCl<sub>3</sub>)

## Beispiel 12-7

Das optisch aktive (5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(1,5-naphthyridin-3-yl)-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 7-1 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,96 (3H, d, J = 5,9 Hz), 4,80–5,00 (1H, m), 5,42 (1H, brs), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,20–7,40 (2H, m), 7,53 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 8,6 Hz), 7,70–7,80 (1H, m), 8,10–8,20 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,97 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 4,2 Hz), 9,08 (1H, s)  
 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –363,6° (c0,5, CHCl<sub>3</sub>)

## Beispiel 12-8

Das optisch aktive (5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolinhydrochlorid, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 5-2 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1,24 (3H, d, J = 7,1 Hz), 5,42 (1H, q, J = 7,1 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,6 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 8,9 Hz, 8,5 Hz), 7,60 (2H, dd, J = 8,9 Hz, 4,9 Hz), 7,78–7,92 (2H, m), 8,13–8,29 (3H, m), 8,39–8,40 (1H, m)  
 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –283,6° (c0,5, MeOH)

## Beispiel 12-9

Das optisch aktive (5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(1,5-naphthyridin-3-yl)-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 8-1 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,02 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,82–4,91 (1H, m), 5,09–5,12 (1H, br), 7,03–7,13 (2H, m), 7,55–7,70 (4H, m), 7,79 (1H, dt, J = 7,8 Hz, 1,3 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,25 (1H, s), 8,34–8,41 (2H, m), 8,78 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,96 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 1,6 Hz)

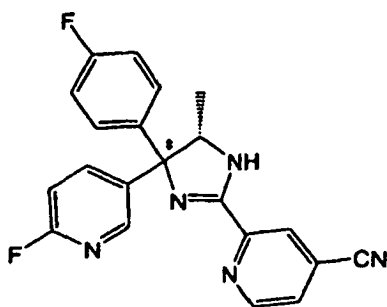
## Beispiel 12-10

(5S)-2-(5-Cyano-3-pyridyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolinhydrochlorid

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 5,49 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,85–7,90 (1H, m), 8,09–8,14 (1H, m), 8,24 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,77–8,78 (1H, m), 9,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,35 (1H, d, J = 2,0 Hz)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -252,0° (c0,1, MeOH)

## Beispiel 13

Herstellung des optisch aktiven (5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin



**[0233]** 2,4-Dicyanopyridin (46,5 mg) und Ytterbiumtrifluormethansulfonat (24 mg) wurden zu einer Lösung des optisch aktiven (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin (100 mg), beschrieben in Bezugsbeispiel 5-1, in Toluol (0,25 ml) gegeben und das Gemisch wurde 5 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, in dieser Reihenfolge, gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 2 : 3) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (106 mg) als einen weißen Feststoff.

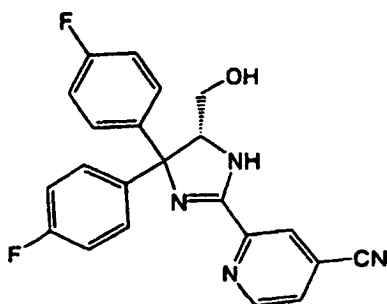
Schmelzpunkt: 177–179°C

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,87, 0,98 (3,0H, d, J = 6,7 Hz), 4,73, 4,98 (1,0H, q, J = 6,6 Hz), 6,85–6,98 (1,0H, m), 6,99–7,06 (2H, m), 7,18–7,29 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,77–7,93 (1H, m), 8,25, 8,39 (1,0H, d, J = 2,6 Hz), 8,45, 8,48 (1H, s), 8,76 (1H, dd, J = 0,9 Hz, 5,1 Hz)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -416,9° (c1,0, CHCl<sub>3</sub>)

## Beispiel 14

Herstellung von (5R)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin



**[0234]** 2,4-Dicyanopyridin (601 mg) und Ytterbiumtrifluormethansulfonat (289 mg) wurden zu einer Lösung von (2R)-1,1-Bis(4-fluorphenyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin (1,50 g) in Toluol (30 ml) gegeben und das Gemisch wurde unter Rühren für 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann wurde der Rückstand in Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst. 6 N Salzsäure (10 ml) wurde zu der Lösung gegeben und dann wurde das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann wurde der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 2 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der Zielverbindung (385 mg).

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 3,15 (2H, brs), 4,71 (1H, brs), 7,02 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,57 (2H, m), 7,83 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 10,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,87 (1H, d, J = 10,0 Hz)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -312,8° (c1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**[0235]** Durch Anwenden der in Beispiel 13 und 14 beschriebenen Verfahren wurden das entsprechende Diamin und Cyanopyridin cyclisiert, gegebenenfalls gefolgt von Abspaltung der Schutzgruppen, unter Gewinnung der nachstehenden Verbindungen.

#### Beispiel 14-1

##### 2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-imidazolin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4,16–4,26 (2H, m), 4,54–4,71 (1H, m), 6,20 (0,8H, s), 6,58 (0,2H, s), 6,86–8,78 (10H, m)

#### Beispiel 14-2

##### 2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 169–171°C

#### Beispiel 14-3

Das optisch aktive (5R)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 6-1 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1,7 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,76 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,06 (3H, m), 7,28 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,12 (1H, ddd, J = 2,8 Hz, 7,6 Hz, 7,6 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,47 (1H, s), 8,88 (1H, d, J = 4,8 Hz)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -304,7° (c0,6, CHCl<sub>3</sub>)

#### Beispiel 14-4

Das optisch aktive (5S)-2-(6-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 5-1 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,88 (2,5H, d, J = 6,5 Hz), 0,98 (0,5H, d, J = 6,8 Hz), 4,68–4,78 (0,8H, m), 4,92–5,05 (0,2H, m), 6,16 (0,8H, brs), 6,52 (0,2H, brs), 6,85–7,09 (3H, m), 7,20–7,25 (2H, m), 7,72–8,00 (3H, m), 8,30–8,55 (2H, m)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -335,35° (c0,2, MeOH)

#### Beispiel 14-5

Das optisch aktive (5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin (Epimer in der 4-Position der Verbindung von Beispiel 13), worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 5-2 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,96 (2,4H, d, J = 6,5 Hz), 1,01 (0,6H, d, J = 6,9 Hz), 4,76 (0,8H, g, J = 6,5 Hz), 5,07 (0,2H, q, J = 6,9 Hz), 6,14 (0,8H, brs), 6,54 (0,2H, brs), 6,84–6,91 (1H, m), 7,00–7,10 (2H, m), 7,30–7,37 (0,4H, m), 7,48–7,56 (1,6H, m), 7,60–7,71 (2H, m), 8,08 (0,8H, d, J = 2,6 Hz), 8,15 (0,2H, d, J = 2,6 Hz), 8,45 (0,2H, s), 8,57 (0,8H, s), 8,74–8,78 (1H, m)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -291,0° (c0,8, MeOH)

## Beispiel 14-6

Das optisch aktive (5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 7 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 0,90 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,80–4,90 (1H, m), 7,05–7,34 (4H, m), 7,23 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,44–7,47 (1H, m), 7,82–7,84 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,44 (1H, s), 8,86 (1H, m)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –332,3° (c1,1, CHCl<sub>3</sub>)

## Beispiel 14-7

(5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin

Schmelzpunkt: 160–162°C  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –332,8° (c0,5, MeOH)

## Beispiel 14-8

Das optisch aktive (5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(3-pyridyl)-2-imidazolinhydrochlorid, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 7-2 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1,15 (3H, d, J = 6,7 Hz), 5,54 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,16–7,33 (2H, m), 7,33–7,45 (2H, m), 8,08 (1H, dd, J = 5,5 Hz, 8,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 4,9 Hz), 8,56 (1H, brs), 8,65 (1H, ddd, J = 1,1 Hz, 2,3 Hz, 8,3 Hz), 8,90 (1H, dd, J = 1,1 Hz, 5,5 Hz), 9,07 (1H, dd, J = 1,1 Hz, 2,3 Hz), 9,10 (1H, dd, J = 1,0 Hz, 4,9 Hz)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –292,0° (c0,1, MeOH)

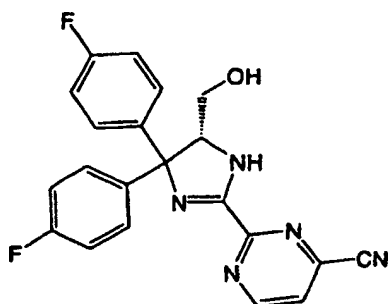
## Beispiel 14-9

Das optisch aktive (5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 8 beschriebene Diamin ist

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,74–4,90 (1H, m), 6,13 (1H, brs), 6,96 (1H, s), 6,99–7,10 (3H, m), 7,40–7,57 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 1,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,52–8,61 (1H, m), 8,76 (1H, d, J = 4,2 Hz)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: –278,8° (c0,5, CHCl<sub>3</sub>)

## Beispiel 15

Herstellung von (5R)-2-(4-Cyano-2-pyrimidyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin



**[0236]** 2-Cyano-4-ethoxycarbonylpyrimidin (207,3 mg) und Scandiumtrifluormethansulfonat (48,8 mg) wurden zu einer Lösung von (2R)-1,1-Bis(4-fluorphenyl)-3-methoxymethoxy-1,2-propandiamin (303,5 mg) in Toluol (2,0 ml) gegeben und das Gemisch wurde 4 Stunden bei 110°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann wurde der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 1 → 1 : 2) gereinigt, unter Gewinnung von (5R)-2-(4-Ethoxycarbonyl-2-pyrimidyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-[(methoxymethoxy)methyl]-2-imidazolin (279 mg). Die erhaltene Esterverbindung wurde in Methanol (2 ml) gelöst und Ammoniakgas wurde durch die Lösung für 20 Minuten bei –78°C geleitet. Dann wurde die Lösung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert, und dann wurde der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 1 → Chloroform : Methanol = 9 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der entsprechenden

Amidverbindung (273 mg). Triethylamin (0,75 ml) und Trifluoressigsäureanhydrid (0,26 ml) wurden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung der erhaltenen Amidverbindung in Tetrahydrofuran (2 ml) gegeben und die Temperatur des Gemisches wurde auf bis zu Raumtemperatur erhöht, gefolgt von Rühren für 7 Stunden. Wasser wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann wurde Natriumsulfat durch Filtration entfernt. Dann wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 1 : 1  $\rightarrow$  1 : 2) gereinigt, unter Gewinnung der entsprechenden Cyanoverbindung (178 mg). Die erhaltene Cyanoverbindung wurde in Tetrahydrofuran (6 ml) gelöst und 6 N Salzsäure (6 ml) wurden zu der Lösung gegeben. Dann wurde das Gemisch 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung wurde zu dem Reaktionsgemisch vorsichtig gegeben und das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann wurde Natriumsulfat durch Filtration entfernt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Chloroform : Essigsäureethylester = 2 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der Titelverbindung (74,7 mg).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 3,10–3,40 (2H, br), 4,62–4,90 (1H, br), 6,50–6,80 (1H, br), 6,95–7,08 (4H, m), 7,21–7,32 (2H, m), 7,39–7,57 (2H, br), 7,32 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz), 9,13 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ :  $-295,1^{\circ}$  ( $c_{0,49}$ , MeOH)

**[0237]** Durch Anwenden des in Beispiel 15 beschriebenen Verfahrens wurden das entsprechende Diamin und 2-Cyano-4-ethoxycarbonylpyrimidin cyclisiert und kondensiert, und die Estergruppe des Produkts wurde in eine Cyanogruppe umgewandelt, unter Gewinnung der nachstehenden Verbindungen.

#### Beispiel 15-1

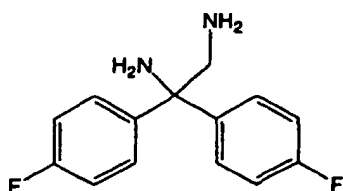
Das optisch aktive (5S)-2-(4-Cyano-2-pyrimidyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin, worin das Ausgangsmaterial das in Bezugsbeispiel 5-1 beschriebene Diamin ist

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 0,85 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz), 4,80–4,93 (1H, m), 6,95–7,13 (3H, m), 7,26–7,35 (2H, m), 7,88–8,10 (1H, m), 8,0 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,13–8,40 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 9,18 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ :  $-351,3^{\circ}$  ( $c_{1,0}$ , MeOH)

#### Bezugsbeispiel 1

Herstellung von 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-ethandiamin



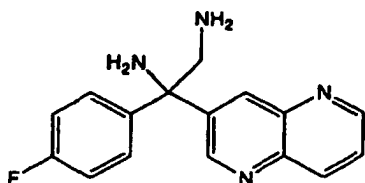
**[0238]** 4,4'-Difluorbenzophenon (25 g) wurde in wasserfreiem Toluol (800 ml) gelöst und die Lösung wurde auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Titan-tetrachlorid (21,4 ml) wurde tropfenweise zu der Lösung unter Stickstoff gegeben und Ammoniakgas wurde für etwa 20 Minuten durch das Gemisch geleitet. Dann wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Gesättigte wässrige Kaliumcarbonatlösung (400 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde für 1 weitere Stunde gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Wasser bzw. gesättigter Salzlösung einmal gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, unter Gewinnung von Rohprodukt von 1,1-Bis(4-fluorphenyl)methanimin (31,7 g). Das Rohprodukt wurde in wasserfreiem Toluol (80 ml) gelöst und Trimethylsilylcyanid (171,86 ml) und Zinkjodid (1,83 g) wurden zu der Lösung gegeben. Dann wurde das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Salzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, unter Gewinnung von Rohprodukt von 2-Amino-2,2-bis(4-fluorphenyl)acetonitril (30,84 g). Das Rohprodukt wurde in wasserfreiem Toluol (100 ml) gelöst und dann wurde tropfenweise 1 M Diisobutylaluminiumhydrid-Toluol-Lösung (500 ml) zu der Lösung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben. Dann wurde die Temperatur des Gemisches durch Stehen auf Raumtemperatur erhöht und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Natriumsulfat-decahydrat wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde gerührt. Darüber hinaus wurde wasserfreies Magnesiumsulfat zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch

wurde eine Stunde gerührt. Dann wurden unlösliche Stoffe durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann wurde der erhaltene Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; 100% Essigsäureethylester → 100% Methanol) gereinigt, unter Gewinnung der Titelverbindung (8,55 g).

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3,32 (2H, s), 6,96–7,00 (4H, m), 7,26–7,33 (4H, m)

#### Bezugsbeispiel 2

##### Herstellung von 1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-ethandiamin

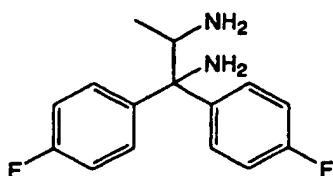


**[0239]** 4-Fluorphenyl-1,5-naphthyridin-3-yl-ke-ton (108 mg) wurde in wasserfreiem Toluol (5 ml) gelöst und die Lösung wurde auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Titanchlorid (0,08 ml) wurde tropfenweise zu der Lösung unter Stickstoff gegeben und Ammoniakgas wurde durch das Gemisch für etwa 20 Minuten geleitet. Dann wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Gesättigte wässrige Kaliumcarbonatlösung (1 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde für eine weitere Stunde gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser bzw. gesättigter Salzlösung einmal gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum verdampft, unter Gewinnung von Rohprodukt von (4-Fluorphenyl)(1,5-naphthyridin-3-yl)-methanimin (103 mg). Das Rohprodukt wurde in wasserfreiem Toluol (2 ml) gelöst und Trimethylsilylcyanid (0,21 ml) und 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Tetrahydrofuran-Lösung (0,01 ml) wurden zu der Lösung gegeben. Das Gemisch wurde 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung bzw. gesättigter Salzlösung einmal gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, unter Gewinnung von Rohprodukt von 2-Amino-2-(4-fluorphenyl)-2-(1,5-naphthyridin-3-yl)-acetonitril. Das Rohprodukt wurde in wasserfreiem Toluol (2 ml) gelöst. 1 M Diisobutylaluminiumhydrid-Toluol-Lösung (1,85 ml) wurde tropfenweise zu der Lösung bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben und das Gemisch wurde 30 Minuten auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Natriumsulfatdecahydrat wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde eine Stunde gerührt. Darüber hinaus wurde wasserfreies Magnesiumsulfat zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde eine Stunde gerührt. Dann wurden unlösliche Stoffe durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann wurde der erhaltene Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Chloroform : Methanol = 20 : 1 → 10 : 1 → 2 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der Titelverbindung (17 mg).

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 3,52 (2H, s), 6,99–7,10 (2H, m), 7,34–7,44 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 4,4 Hz, 8,5 Hz), 8,35–8,40 (1H, m), 8,41–8,43 (1H, m), 8,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,98 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz)

#### Bezugsbeispiel 3

##### Herstellung von 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-propandiamin



**[0240]** Jodmonochlorid (0,40 g) wurde zu der Suspension von Natriumazid (1,01 g) in Acetonitril (6 ml) bei  $0^{\circ}\text{C}$  gegeben. Nachdem die Suspension 10 Minuten gerührt wurde, wurde die Lösung von 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1-propen (1,43 g) in Acetonitril (6 ml) zu der Suspension gegeben und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 38 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert. Der Extrakt wurde mit 10%iger wässriger Natriumthiosulfatlösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und dann wurde der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 10 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der gewünschten Verbindung, 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-2-jodpropylazid (2,16 g).

**[0241]** Die vorstehend erwähnte Jodazidverbindung (40 mg) wurde in Diethylether (1 ml) gelöst und Lithiumaluminiumhydrid (8 mg) wurde zu der Lösung bei Raumtemperatur gegeben. Dann wurde das Gemisch 2 Stun-



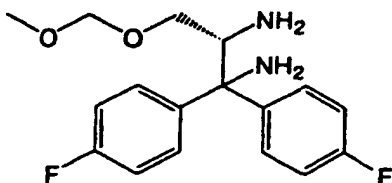
den bei Raumtemperatur gerührt. Natriumsulfatdecahydrat wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Darüber hinaus wurde wasserfreies Magnesiumsulfat zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Unlösliche Stoffe wurden durch Filtration entfernt und dann wurde das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 2 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der gewünschten Verbindung, 2,2-Bis(4-fluorphenyl)-3-methylaziridin (9 mg).

**[0242]** Die vorstehend erwähnte Aziridinverbindung (342 mg) wurde in einem Gemisch von Methanol (10 ml) und Wasser (2 ml) gelöst und Natriumazid (439 mg) und Ammoniumchlorid (155 mg) wurden zu der Lösung gegeben. Das Gemisch wurde 40 Stunden bei 60°C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch durch Stehen gekühlt wurde, wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester verdünnt und die Verdünnung wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 2 : 1 → 1 : 1) gereinigt, unter Gewinnung der gewünschten Verbindung, 1-Azido-1,1-bis(4-fluorphenyl)-2-propanamin (251 mg). Die vorstehend erwähnte Azidverbindung (8 mg) wurde in Gegenwart von 10%igem Palladium-Kohlenstoff-Katalysator (5 mg) in Methanol unter 1 Atmosphäre Wasserstoff bei Raumtemperatur reduziert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und dann wurde das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert, unter Gewinnung der Titelverbindung (7 mg).

<sup>1</sup>HNMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1,14 (3H, d, J = 6,5 Hz), 4,17 (1H, q, J = 6,5 Hz), 7,00–7,13 (4H, m), 7,42–7,55 (4H, m)

#### Bezugsbeispiel 4

Herstellung von (2R)-1,1-Bis(4-fluorphenyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin



**[0243]** Unter Rühren einer Lösung von (2S)-2-[[[Benzyloxy]carbonyl]amino]-3-(methoxymethoxy)-propan säuremethylester (35,70 g) in Tetrahydrofuran (500 ml) unter Stickstoff bei 0°C wurde 1,0 M 4-Fluorphenylmagnesiumbromid-Tetrahydrofuran-Lösung tropfenweise zu der Lösung gegeben. Die Temperatur des Gemisches wurde auf Raumtemperatur erhöht und dann wurde das Gemisch 4 Stunden gerührt. Gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (100 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und dann wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum aufkonzentriert. Gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung wurde zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und dann wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 9 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1) gereinigt, unter Gewinnung von N-[(1S)-2,2-Bis(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-1-[(methoxymethoxy)methyl]ethyl]carbaminsäurebenzylester (49,97 g) als farbloses Öl. Das Produkt (49,80 g) wurde in Gegenwart von 10%igem Palladium-Kohlenstoff-Katalysator (2,00 g) in Methanollösungsmittel (500 ml) unter 1 atm Wasserstoff für zwei Tage gerührt und das Reaktionsgemisch wurde auf bis zu 50°C erhitzt und 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite filtriert und dann wurde das erhaltene Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 2 : 1 → Chloroform : Methanol = 5 : 1) gereinigt, unter Gewinnung von (2S)-2-Amino-1,1-bis(4-fluorphenyl)-3-(methoxymethoxy)-1-propanol (33,30 g) als gelbes Öl. Unter Rühren einer Lösung von Triphenylphosphin (40,56 g) in Toluol (400 ml) wurde bei 0°C 1,0 M Brom-Benzol-Lösung tropfenweise zu der Lösung gegeben und das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Eine Lösung der vorstehend erwähnten Hydroxyaminverbindung (20,00 g) in Toluol (50 ml) und Triethylamin (43,11 g) wurde tropfenweise bei 0°C in dieser Reihenfolge zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei 0°C 20 Stunden gerührt, und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und dann wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 4 : 1 → 2 : 1) gereinigt, unter Gewinnung von (3R)-2,2-Bis(4-fluorphenyl)-3-[(methoxymethoxy)methyl]aziridin (7,72 g) als gelbes Öl. Was-

ser (40 ml), Natriumazid (7,45 g) und Ammoniumchlorid (2,70 g) wurden in dieser Reihenfolge zu einer Lösung der Aziridinverbindung (7,70 g) in N,N-Dimethylformamid (80 ml) gegeben und das Gemisch wurde 16 Stunden bei 100°C gerührt. Darüber hinaus wurde Natriumazid (7,45 g) zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde 24 Stunden bei 120°C gerührt. Anschließend wurde Wasser zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und dann wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 3 : 1) gereinigt, unter Gewinnung von (2R)-1-Azido-1,1-bis(4-fluorphenyl)-3-(methoxymethoxy)-2-propanamin (7,68 g) als gelbes Öl. Die erhaltene Azidverbindung (7,62 g) wurde in Gegenwart von 5% Palladium-Kohlenstoff-Katalysator (0,80 g) in Methanol-Lösungsmittel (80 ml) unter 1 atm Wasserstoff für 17 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite filtriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das erhaltene Filtrat wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und dann wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Essigsäureethylester → Chloroform : Methanol = 5 : 1) gereinigt, unter Gewinnung des Titeldiamins (5,70 g) als schwach gelbes Öl.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3,26–3,33 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 2,6 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 2,6 Hz), 4,57 (2H, dd, J = 7,8 Hz, 6,5 Hz), 6,92–7,04 (4H, m), 7,38–7,53 (4H, m)  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -44,3° (c1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**[0244]** Die nachstehenden Verbindungen wurden durch das Verfahren, das ähnlich zu dem in dem vorstehend erwähnten Bezugsbeispiel 4 beschriebenen Verfahren ist, hergestellt.

#### Bezugsbeispiel 4-1

##### (2S)-1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-propandiamin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz), 4,01 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,92–7,03 (4H, m), 7,38–7,52 (4H, m)

#### Bezugsbeispiel 4-2

##### (2S)-1,1-Bis(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,09 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,88 (2H, dd, J = 8,5 Hz, 3,1 Hz), 7,88 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 8,0 Hz, 2,5 Hz), 7,96 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 8,0 Hz, 2,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,5 Hz)

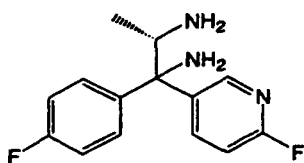
#### Bezugsbeispiel 4-3

##### (2S)-1,1-Bis(2-fluor-4-pyridyl)-1,2-propandiamin

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,10 (1H, q, J = 6,3 Hz), 7,12 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,17 (1H, d, J = 5,4 Hz)

#### Bezugsbeispiel 5

##### Herstellung von (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin

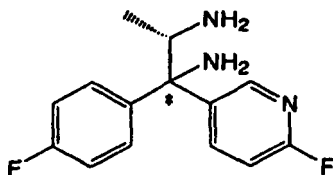


**[0245]** Die Lösung von N-[(1S)-2-(Methoxy(methyl)amino)-1-methyl-2-oxoethyl]-carbaminsäure-t-butylester (50 g) in Tetrahydrofuran (700 ml) wurde tropfenweise langsam bei 0°C zu 2,5 M 4-Fluorphenylmagnesiumbromid-Tetrahydrofuran-Lösung (300 ml), getrennt hergestellt, gegeben und dann wurde das Reaktionsgemisch 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt wurde, wurde ge-

sättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung zu dem Reaktionsgemisch gegeben und dann wurde das Gemisch zweimal mit Ether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und dann wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 4 : 1) gereinigt, unter Gewinnung von N-[(1S)-2-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsäure-t-butylester (57,75 g) als schwach gelben Feststoff. Die Lösung der erhaltenen Ketonverbindung (61,20 g) in Ethylenglycoldimethylether-Lösung (500 ml) wurde tropfenweise zu der Lösung von 6-Fluor-3-pyridyllithium in Diethylether (hergestellt durch die Reaktion von 5-Brom-2-fluorpyridin (59 ml) und 1,6 M Butyllithium-Hexan-Lösung (358 ml) in Diethylether-(1,5 Liter)-Lösungsmittel bei  $-78^{\circ}\text{C}$ ) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei  $-78^{\circ}\text{C}$  30 Minuten gerührt und die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde auf  $0^{\circ}\text{C}$  erhöht. Gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch wurde für weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die wässrige Schicht entfernt wurde, wurde die organische Schicht mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Natriumsulfat wurde durch Filtration entfernt und dann wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in ein wenig Essigsäureethylester gelöst und überschüssiger Diisopropylether wurde zu der Lösung zum Ausfällen von N-[(1S)-2-(4-Fluorphenyl)-2-(6-fluor-3-pyridyl)-2-hydroxy-1-methylethyl]carbaminsäure-t-butylester gegeben. Der Niederschlag wurde filtriert (Ausbeute 74,35 g). Der Niederschlag wurde mit 4 N Chlorwasserstoff-Essigsäureethylester-Lösung behandelt, unter Gewinnung von (2S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1-propanol (32,8 g). Die erhaltene Hydroxyaminverbindung wurde in Aziridin durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 4 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, umgewandelt, unter Gewinnung von 2-Fluor-5-[(3S)-2-(4-fluorphenyl)-3-methyl-2-aziridinyl]pyridin. Die erhaltene Aziridinverbindung wurde in Azid durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 4 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, umgewandelt, und dann wurde die Azidverbindung durch die Zugabe von Wasserstoff reduziert, unter Gewinnung des Titel-Diamins. Außerdem ist das Verhältnis der Diastereomeren in der zweiten Position des Aziridinrings etwa 3 : 2, und die Diastereomeren können durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 6 : 4  $\rightarrow$  4 : 6) getrennt werden.

#### Bezugsbeispiel 5-1

Herstellung des optisch aktiven (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamins

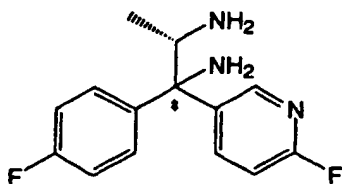


**[0246]** Das Gemisch der Diastereomeren von 2-Fluor-5-[(3S)-2-(4-fluorphenyl)-3-methyl-2-aziridinyl]pyridin, erhalten in Bezugsbeispiel 5, wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie getrennt. Die Aziridinverbindung, die zuerst eluierte, wurde durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 4 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, behandelt, unter Gewinnung des optisch aktiven Titeldiamins.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1,00 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 4,65 (1H, q,  $J = 6,3$  Hz), 6,85 (1H, dd,  $J = 3,0$  Hz, 8,7 Hz), 7,00 (2H, t,  $J = 8,4$  Hz), 7,43 (2H, dd,  $J = 5,4$  Hz, 9,0 Hz), 7,97 (1H, t,  $J = 8,4$  Hz), 8,40 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz)

#### Bezugsbeispiel 5-2

Herstellung des optisch aktiven (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamins (Epimer in 1. Position von Bezugsbeispiel 5-1)

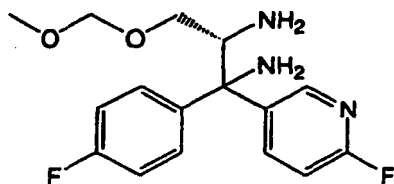


**[0247]** Das Gemisch von Diastereomeren von 2-Fluor-5-[(3S)-2-(4-fluorphenyl)-3-methyl-2-aziridinyl]pyridin, erhalten in Bezugsbeispiel 5, wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie getrennt. Die als Zweites eluierte Aziridinverbindung wurde durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 4 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, behandelt, unter Gewinnung des optisch aktiven Titeldiamins.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,02 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,05 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 3,1 Hz), 7,01 (2H, dd, J = 8,9 Hz, 8,5 Hz), 7,49 (2H, dd, J = 8,9 Hz, 5,2 Hz), 7,87 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 8,0 Hz, 2,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,6 Hz)

## Bezugsbeispiel 6

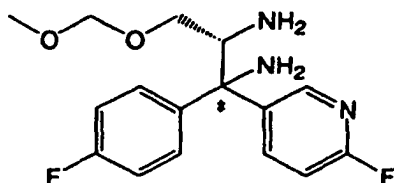
Herstellung von (2R)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin



[0248] Die Titelverbindung wurde durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 5 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, über 2-Fluor-5-[(3R)-2-(4-fluorphenyl)-3-[(methoxymethoxy)methyl]-2-aziridinyl]pyridin hergestellt. Das Zwischenprodukt, Aziridin, kann durch Kieselgel-Säulenchromatographie abgetrennt werden.

## Bezugsbeispiel 6-1

Herstellung des optisch aktiven (2R)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamins

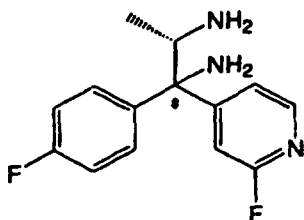


[0249] Das Gemisch von Diastereomeren von 2-Fluor-5-[(3R)-2-(4-fluorphenyl)-3-[(methoxymethoxy)methyl]-2-aziridinyl]pyridin, das in Bezugsbeispiel 6 erhalten wurde, wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (eluiert mit gemischtem Lösungsmittel von Hexan und Essigsäureethylester) abgetrennt. Die zuerst eluierte Aziridinverbindung wurde durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 4 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, behandelt, unter Gewinnung des optisch aktiven Titeldiamins.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3,31 (4H, m), 3,56 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 9,8 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 7,9 Hz), 4,56 (2H, s), 6,85 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 6,5 Hz), 7,00 (2H, m), 7,39 (2H, m), 7,94 (1H, dt, J = 2,7 Hz, 7,8 Hz), 8,39 (1H, s)

## Bezugsbeispiel 7

Herstellung des optisch aktiven (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(2-fluor-4-pyridyl)-1,2-propandiamins



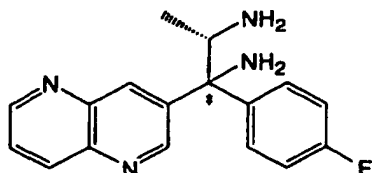
[0250] Das Zwischenprodukt von Bezugsbeispiel 5, N-[(1S)-2-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsäure-t-butylester und 2-Methyl-2-propansulfonamid, wurden in Gegenwart eines Entwässerungsmittels kondensiert, unter Gewinnung von N-[(1S)-2-[(t-Butylsulfonyl)imino]-2-(4-fluorphenyl)-1-methylethyl]carbaminsäure-t-butylester. 1,0 M Trimethylaluminium-Hexan-Lösung (0,43 ml) wurde zu der Lösung der Sulfonyliminverbindung (80 mg) in Toluol (2 ml) bei -78°C gegeben und das Gemisch wurde 5 Minuten gerührt. Die erhaltene Lösung wurde tropfenweise langsam zu der 2-Fluor-4-pyridyllithiumlösung (hergestellt durch die Reaktion von 4-Fluor-2-brompyridin (114 mg) und 1,56 M Butyllithium-Hexan-Lösung (0,46 ml) in Diethyletherlösungsmittel (3 ml) bei -78°C) bei -78°C gegeben. Anschließend wurde Tetrahydrofuran (3 ml) zu dem Reaktionsgemisch gegeben und dann wurde das Reaktionsgemisch 2,5 Stunden bei -78°C gerührt. Gesättigte wässrige Natriumchloridlösung wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde auf Raumtemperatur erhöht. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde durch Celite filtriert und dann wurde die organische Schicht des Filtrats über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Magnesiumsulfat wurde durch

Filtration entfernt und dann wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (C-300; Hexan : Essigsäureethylester = 2 : 1) gereinigt, unter Gewinnung des optisch aktiven N-[(1S)-2-[(t-Butylsulfinyl)amino]-2-(4-fluorphenyl)-2-(2-fluor-4-pyridyl)-1-methylethyl]carbaminsäure-t-butylesters (49 mg). Das Produkt wurde mit 4 N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung behandelt, unter Gewinnung des optisch aktiven Titeldiamins (31 mg).

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,91 (4H, brs), 4,10 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,98–7,48 (6H, m), 8,12 (1H, d, J = 5,1 Hz)

#### Bezugsbeispiel 7-1

Herstellung des optisch aktiven (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-propandiamins

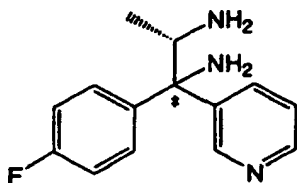


**[0251]** 1,5-Naphthyridin-3-yllithium wurde mit N-[(1S)-2-[(t-Butylsulfinyl)imino]-2-(4-fluorphenyl)-1-methylethyl]carbaminsäure-t-butylester durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 7 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, umgesetzt und die Schutzgruppen des Produkts wurden unter saurer Bedingung entfernt, unter Gewinnung des optisch aktiven Titeldiamins.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,25 (1H, q, J = 6,3 Hz), 7,00 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,45–7,55 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 8,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,95 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 4,2 Hz), 9,13 (1H, d, J = 2,2 Hz)

#### Bezugsbeispiel 7-2

Herstellung des optisch aktiven (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-propandiamins

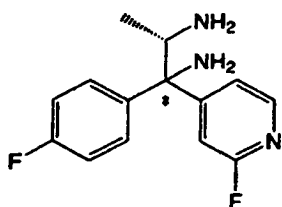


**[0252]** 3-Pyridyllithium wurde mit N-[(1S)-2-[(t-Butylsulfinyl)imino]-2-(4-fluorphenyl)-1-methylethyl]carbaminsäure-t-butylester durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 7 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, umgesetzt und die Schutzgruppen des Produkts wurden unter saurer Bedingung entfernt, unter Gewinnung des optisch aktiven Titeldiamins.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,01 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,08 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,99 (2H, dd, J = 8,6 Hz, 9,0 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 8,1 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 5,3 Hz, 9,0 Hz), 7,86 (1H, ddd, J = 1,6 Hz, 2,5 Hz, 8,1 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 4,7 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,5 Hz)

#### Bezugsbeispiel 8

Herstellung des optisch aktiven (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(2-fluor-4-pyridyl)-1,2-propandiamins (Epimer in 1. Position der in Bezugsbeispiel 7 beschriebenen Verbindung)

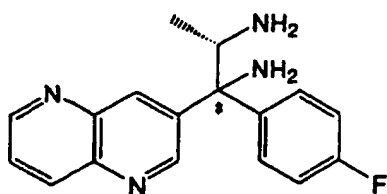


**[0253]** 4-Fluorphenyllithium wurde mit N-[(1S)-2-[(t-Butylsulfinyl)imino]-2-(2-fluor-4-pyridyl)-1-methylethyl]carbaminsäure-t-butylester durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 7 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, umgesetzt und die Schutzgruppen des Produkts wurden unter saurer Bedingung entfernt, unter Gewinnung des optisch aktiven Titeldiamins.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,98 (3H, d, J = 6,4 Hz), 6,98–7,07 (2H, m), 7,10 (1H, s), 4,07 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,24 (1H, dt, J = 5,4 Hz, 1,7 Hz), 7,48–7,58 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 5,3 Hz)

## Bezugsbeispiel 8-1

Herstellung des optisch aktiven (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-propandiamins (Epimer in 1. Position der in Bezugsbeispiel 7-1 beschriebenen Verbindung)



[0254] 4-Fluorphenyllithium wurde mit N-[(1S)-2-[(t-Butylsulfinyl)imino]-2-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1-methyl-ethyl]carbaminsäure-t-butylester durch das Verfahren, das zu dem in Bezugsbeispiel 7 beschriebenen Verfahren ähnlich ist, umgesetzt und die Schutzgruppen des Produkts wurden unter saurer Bedingung entfernt, unter Gewinnung des optisch aktiven Titeldiamins.

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,09 (1H, d, J = 6,3 Hz), 1,85–2,45 (4H, br), 4,26 (1H, q, J = 6,3 Hz), 7,01 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,46–7,65 (3H, m), 8,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,96 (1H, dd, J = 4,1 Hz, 1,5 Hz), 9,07 (1H, d, J = 2,2 Hz)

## Herstellungsbeispiel 1

[0255] Die Verbindung von Beispiel 1, 20,0 g, Lactose, 417 g, kristalline Cellulose, 80 g, und teilweise vorgegelatinisierte Stärke, 80 g, wurden unter Anwendung eines Mischers vom V-Typ vermischt und Magnesiumstearat, 3,0 g, wurde zu dem Gemisch gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde weiter vermischt. Das Gemisch wurde in einer gewöhnlichen Weise verdichtet, unter Gewinnung von 3000 Tabletten; der Durchmesser von jeder Tablette war 7,0 mm und das Gewicht von jeder Tablette war 150 mg.

Gehalt pro Tablette (150 mg)	
Verbindung von Beispiel 1	5,0 mg
Lactose	104,25 mg
Kristalline Cellulose	20,0 mg
Teilweise vorgelatinisierte Stärke	20,0 mg
Magnesiumstearat	0,75 mg

## Herstellungsbeispiel 2

[0256] Hydroxypropylcellulose 2910, 10,8 g, und Polyethylenglycol 6000, 2,1 g, wurden in gereinigtem Wasser, 172,5 g, gelöst und Titandioxid, 2,1 g, wurde in der Lösung dispergiert, um eine Beschichtungslösung herzustellen. 2500 Tabletten, die getrennt in Herstellungsbeispiel 1 hergestellt wurden, wurden mit der Beschichtungslösung, unter Verwendung von HYCOATERMINI sprühbeschichtet, unter Gewinnung von filmbeschichteten Tabletten, wobei das Gewicht von jeder Tablette 155 mg war.

Gehalt pro Tablette (155 mg)	
Verbindung von Beispiel 1	150 mg
Hydroxypropylcellulose 2910	3,6 mg
Polyethylenglycol 6000	0,7 mg
Titandioxid	0,7 mg

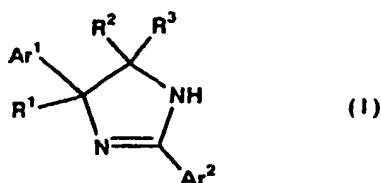
## Industrielle Anwendbarkeit

[0257] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Mittel für die Behandlung von verschiedenen Erkrankungen verwendbar, die NPY betreffen; das heißt beispielsweise, cardiovaskuläre Störungen, beispielhaft angegeben durch Bluthochdruck, Nephropathie, Herzerkrankungen, Vasospasmus und Arteriosklerose, Störungen

gen des zentralen Nervensystems, beispielhaft angegeben durch Bulimie, Depression, Angstzustand, Anfall, Epilepsie, Demenz, Schmerz, Alkoholismus und Drogenentzug, metabolische Erkrankungen, beispielhaft angegeben durch Fettsucht, Diabetes, Hormonabnormalität, Hypercholesterolämie und Hyperlipidämie, sexuelle und reproduktive Fehlfunktion, gastrointestinale Störung, wie die Inhibierung von gastrointestinaler Motilität, Atmungsstörung, Entzündung oder Glaukom und dergleichen, da sie NPY-antagonistische Wirksamkeiten zeigen und ausgezeichnet in der Pharmakokinetik sind, wie dem Eindringen zum Hirn und cerebrospinaler Flüssigkeit.

### Patentansprüche

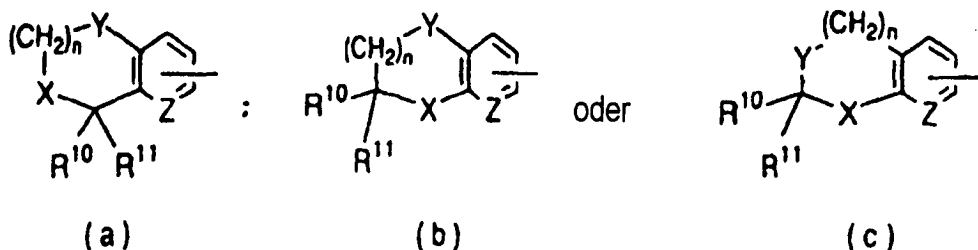
1. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (I):



worin Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und Ar<sup>3</sup> unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Carboxyl, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl, wiedergeben;

n 0, 1 oder 2 wiedergibt;

R<sup>1</sup> Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl wiedergibt oder R<sup>1</sup> Ar<sup>3</sup> darstellt; oder



R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoyl und Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, wiedergeben;

sowohl R<sup>10</sup> als auch R<sup>11</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um Oxo wiederzugeben;

R<sup>12</sup> Wasserstoffatom oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl wiedergibt;

X und Y unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

Z Methin oder Stickstoffatom wiedergibt (jedoch im Fall, dass sowohl R<sup>2</sup> als auch R<sup>3</sup> Wasserstoffatom wiedergeben, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> nicht gleichzeitig eine unsubstituierte Phenylgruppe wiedergeben);

ein Salz oder Ester davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> Ar<sup>3</sup> darstellt.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin Ar<sup>2</sup> Phenyl, das Substituent(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, darstellt.

4. Verbindung nach Anspruch 2, worin Ar<sup>2</sup> 5- oder 6-gliedrige monocyclische heteroaromatische Gruppe, enthaltend 1 oder nicht weniger als 2 Heteroatome, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoffatom, Stickstoffatom und Schwefelatom, die Substituent(en) aufweisen kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, darstellt.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin eine 5- oder 6-gliedrige monocyclische heteroaromatische Gruppe, enthaltend 1 oder nicht weniger als 2 Heteroatome, gleich oder verschieden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoffatom, Stickstoffatom und Schwefelatom, Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl, darstellt.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 3 bis 5, worin Ar<sup>1</sup> Phenyl darstellt, das Substituent(en), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl und Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, aufweist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 3 bis 5, worin Ar<sup>1</sup> Thienyl oder Pyridyl darstellt, die Substituent(en) aufweisen können, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl und Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 6 und 7, worin sowohl R<sup>2</sup> als auch R<sup>3</sup> Wasserstoffatom darstellen.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 6 und 7, worin entweder R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> Wasserstoffatom darstellt und der andere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl darstellt, das Substituent(en) aufweisen kann, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-carbamoyl und Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-carbamoyl.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 und 9, worin Ar<sup>3</sup> Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Pyridyl, Chinolyl oder 1,5-Naphthyridinyl darstellt, die Substituent(en) aufweisen können, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl und Aryl.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 3 bis 5, worin Ar<sup>1</sup> 4-Fluorphenyl, 6-Fluor-3-pyridyl oder 2-Fluor-4-pyridyl darstellt und Ar<sup>3</sup> 6-Fluor-3-pyridyl oder 2-Fluor-4-pyridyl darstellt, und entweder R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> Wasserstoffatom darstellt und der andere Methyl darstellt.

12. Verbindung nach Anspruch 11, worin Ar<sup>1</sup> 4-Fluorphenyl darstellt und Ar<sup>3</sup> 6-Fluor-3-pyridyl darstellt.

13. Verbindung nach Anspruch 11, worin Ar<sup>1</sup> 4-Fluorphenyl darstellt und Ar<sup>3</sup> 2-Fluor-4-pyridyl darstellt.

14. Verbindung nach Anspruch 11, worin sowohl Ar<sup>1</sup> als auch Ar<sup>3</sup> 6-Fluor-3-pyridyl darstellen.

15. Verbindung nach Anspruch 11, worin sowohl Ar<sup>1</sup> als auch Ar<sup>3</sup> 2-Fluor-4-pyridyl darstellen.

16. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-pyridinyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(1,5-naphthyridin-3-yl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(3-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(3-chinolyl)-4-(2-thienyl)-2-imidazolin,  
 4-(4-Bromphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-2-imidazolin,  
 4-(4-Chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(3-chinolyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(4-vinylphenyl)-2-imidazolin,  
 4-(6-Chlor-3-pyridyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 4-(5-Chlor-2-thienyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-methylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(3-methylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(3-nitrophenyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(3-chinolyl)-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 4-(3-Chlorphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(5-methyl-2-thienyl)-2-imidazolin,



2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(3-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(3-vinylphenyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-naphthyl)-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
4-(3-Bromophenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-imidazolin,  
4-(2-Chlorophenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(6-chinolyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-phenyl-4-(2-thienyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-dimethylaminophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-formylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(2-thienyl)-2-imidazolin,  
4,4-Diphenyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(3-formylphenyl)-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(3-methylsulfonylphenyl)-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(3-formylphenyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-methylphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(3-hydroxymethylphenyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphthyridin-7-yl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-fluorophenyl)-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
4-(4-Biphenyl)-2-(3-cyanophenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-cyclohexyl-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(4-pyridyl)-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(5-pyrimidinyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-cyclopentyl-4-phenyl-2-imidazolin,  
2-(3-Cyanophenyl)-4-cyclobutyl-4-phenyl-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(3-pyridazinyl)-2-imidazolin,  
4-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-2-pyrazinyl-4-(3-chinolyl)-2-imidazolin,  
(4S,5S)-4-(4-Fluorophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(3-methylsulfonylphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
(4R,5S)-4-(4-Fluorophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(3-methylsulfonylphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
(4S,5S)-2-(5-Cyano-3-pyridyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
(4R,5S)-2-(5-Cyano-3-pyridyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
(4S,5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
(4R,5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
(5R)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
(5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorophenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
(4S,5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
(4R,5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
(5S)-2-(2-Cyano-4-pyridyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-5-methyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
5-Ethyl-4,4-bis(4-fluorophenyl)-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-5-propyl-2-pyrazinyl-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(4-isothiazolyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Pyridyl)-4,4-bis(4-fluorophenyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Chlorophenyl)-4,4-bis(4-fluorophenyl)-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(3-trifluoromethylphenyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Fluorophenyl)-4,4-bis(4-fluorophenyl)-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(3-trifluoromethoxyphenyl)-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(5-thiazolyl)-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(3-methylphenyl)-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(2-thienyl)-2-imidazolin,  
2-(5-Brom-3-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorophenyl)-2-imidazolin,  
2-(3-Bromophenyl)-4,4-bis(4-fluorophenyl)-2-imidazolin,  
4,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(3-thienyl)-2-imidazolin,  
2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorophenyl)-2-imidazolin,  
(4S,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,

(4R,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)-2-imidazolin,  
 (5R)-4,4-Bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-2-imidazolin,  
 (5S)-4,4-Bis(4-fluorphenyl)-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(2-Chlor-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(2-Chlor-4-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-4-(4-Fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-(6-hydroxy-2-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5R)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4R,5R)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(1,5-naphthyridin-3-yl)-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(1,5-naphthyridin-3-yl)-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(3-Cyanophenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5S)-2-(5-Cyano-3-pyridyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5R)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-2-imidazolin,  
 2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-2-imidazolin,  
 (4S,5R)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4R,5R)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(6-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(6-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(2-fluor-4-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4,4-bis(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
 (4R,5S)-2-(4-Cyano-2-pyridyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-4-(3-pyridyl)-2-imidazolin,  
 (5R)-2-(4-Cyano-2-pyrimidyl)-4,4-bis(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolin,  
 (4S,5S)-2-(4-Cyano-2-pyrimidyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin  
 oder  
 (4R,5S)-2-(4-Cyano-2-pyrimidyl)-4-(4-fluorphenyl)-4-(6-fluor-3-pyridyl)-5-methyl-2-imidazolin.

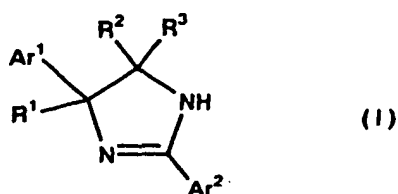
17. Verbindung nach einem beliebigen der Ansprüche 1–16 zur Verwendung als einen therapeutischen Stoff.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung wie in einem der Ansprüche 1–16 definiert.

19. Verwendung einer Verbindung nach einem beliebigen der Ansprüche 1–6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von kardiovaskulären Störungen, Störungen des zentralen Nervensystems, metabolischen Erkrankungen, Sexual- und Reproduktionsdysfunktion, Gastrointestinalstörung, Atmungsorganstörung, Entzündung oder Glaukom.

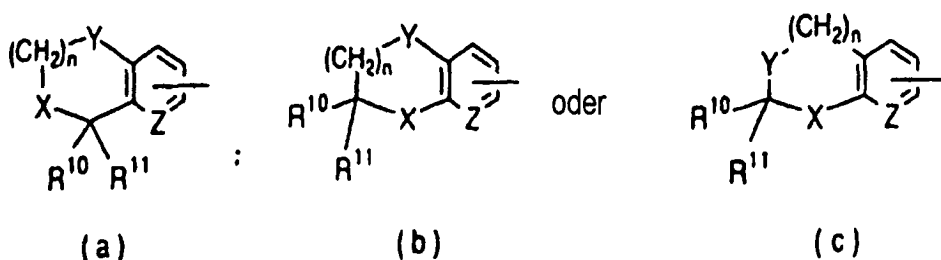
20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei das Arzneimittel zur Prävention und/oder Behandlung von Hypertension, Nephropathie, Herzkrankheit, Vasospasmus, Arteriosklerose, Bulimie, Depression, Angstzustand, Anfall, Epilepsie, Demenz, Schmerz, Alkoholismus, Drogenentzug, Fettsucht, Diabetes, Hormonanormalität, Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder der Inhibierung von Gastrointestinalmotilität dient.

21. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der allgemeinen Formel (I):



worin  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  und  $Ar^3$  unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Halogen- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, Cyclo- $C_3$ - $C_6$ -alkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino,  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen- $C_1$ - $C_6$ -alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio, Carboxyl, Formyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbamoyl, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylcarbamoyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl, wiedergeben;

$R^1$  Cyclo- $C_3$ - $C_6$ -alkyl wiedergibt oder  $R^1$   $Ar^3$  darstellt; oder



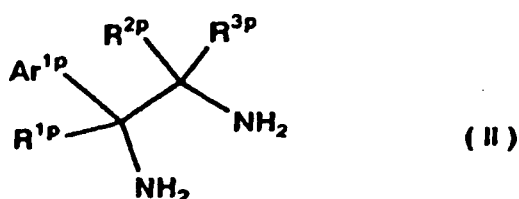
$R^2$  und  $R^3$  unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo- $C_3$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino,  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoylamino, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Formyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbamoyl und Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylcarbamoyl, wiedergeben;

sowohl  $R^{10}$  als auch  $R^{11}$  Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um Oxo wiederzugeben;

$R^{12}$  Wasserstoffatom oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl wiedergibt;

X und Y unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel  $-NR^{12}$ - wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

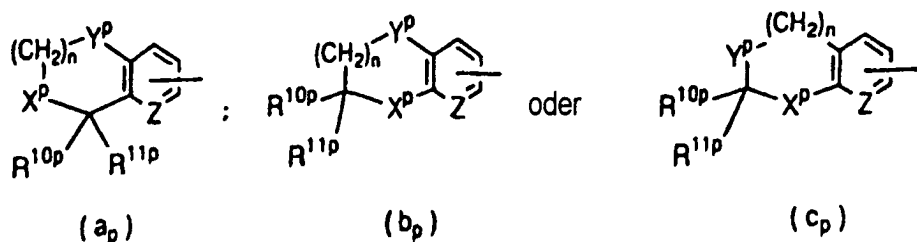
n und Z dieselben, wie nachstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen (jedoch im Fall, dass sowohl  $R^2$  als auch  $R^3$  Wasserstoffatom wiedergeben,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  und  $R^1$  nicht gleichzeitig eine unsubstituierte Phenylgruppe wiedergeben); eines Salzes oder Esters davon, umfassend das Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



worin  $Ar^{1p}$  und  $Ar^{3p}$  unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Halogen- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, Cyclo- $C_3$ - $C_6$ -alkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen- $C_1$ - $C_6$ -alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio, Formyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkoxy-carbonyl, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylcarbamoyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino-,  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoylamino-,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbamoylgruppe, wiedergeben;

n 0, 1 oder 2 wiedergibt;

$R^{1p}$  Cyclo- $C_3$ - $C_6$ -alkyl wiedergibt oder  $R^{1p}$   $Ar^{3p}$  darstellt; oder



R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-carbamoyl, und einer gegebenenfalls geschützten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, Hydroxy- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-carbamoylgruppe, wiedergeben;

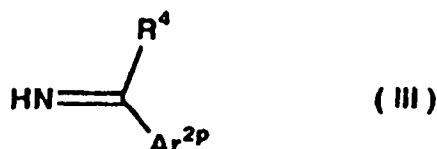
sowohl R<sup>10p</sup> als auch R<sup>11p</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um eine gegebenenfalls geschützte Oxogruppe wiederzugeben;

R<sup>12p</sup> Wasserstoffatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder eine Schutzgruppe für eine Iminogruppe wiedergibt;

X<sup>p</sup> und Y<sup>p</sup> unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12p</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

Z Methin oder ein Stickstoffatom wiedergibt;

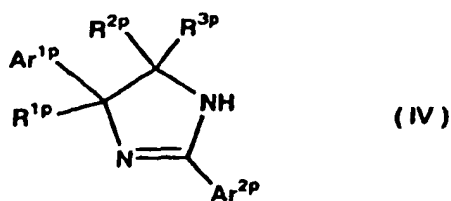
mit einem Säureadditionssalz der durch die allgemeine Formel (III) wiedergegebenen Verbindung



worin Ar<sup>2p</sup> Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-carbamoylgruppe, wiedergibt;

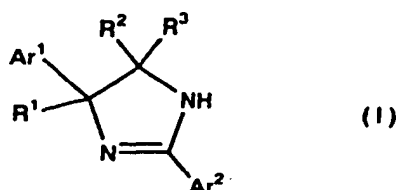
R<sup>4</sup> Amino oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy wiedergibt;

zur Bereitstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV):



worin Ar<sup>1p</sup>, Ar<sup>2p</sup>, R<sup>1p</sup>, R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen; gegebenenfalls gefolgt von Abspaltung einer Schutzgruppe.

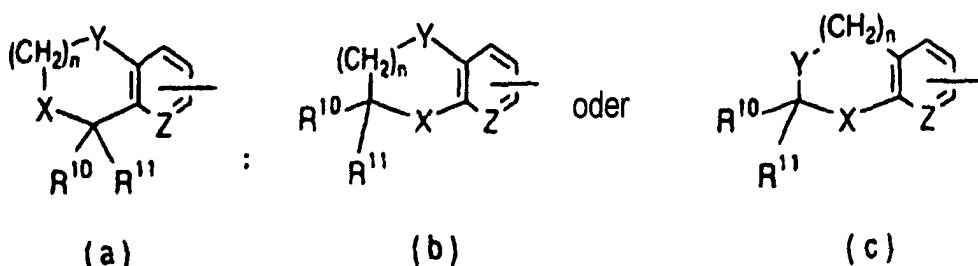
## 22. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der allgemeinen Formel (I):



worin Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und Ar<sup>3</sup> unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, worin der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Carboxyl, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-car-

bonyl, Carbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl, wiedergeben;

R<sup>1</sup> Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl wiedergibt oder R<sup>1</sup> Ar<sup>3</sup> darstellt; oder



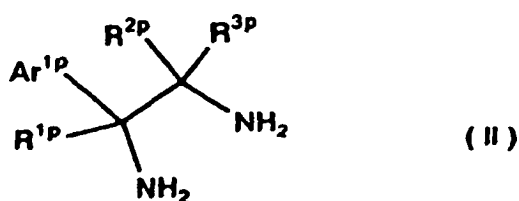
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoyl und Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, wiedergeben;

sowohl R<sup>10</sup> als auch R<sup>11</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um Oxo wiederzugeben;

R<sup>12</sup> Wasserstoffatom oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl wiedergibt;

X und Y unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

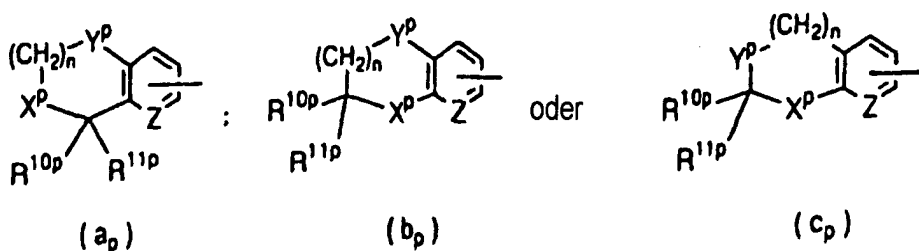
n und Z dieselben, wie nachstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen (jedoch im Fall, dass sowohl R<sup>2</sup> als auch R<sup>3</sup> Wasserstoffatom wiedergeben, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> nicht gleichzeitig eine unsubstituierte Phenylgruppe wiedergeben); eines Salzes oder Esters davon, umfassend das Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



worin Ar<sup>1p</sup> und Ar<sup>3p</sup> unabhängig Aryl oder Heteroaryl wiedergeben, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoylgruppe, wiedergeben;

n 0, 1 oder 2 wiedergibt;

R<sup>1p</sup> Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl wiedergibt oder R<sup>1p</sup> Ar<sup>3p</sup> darstellt; oder



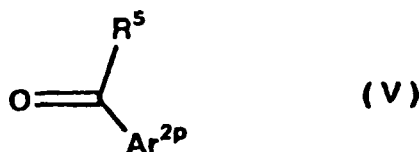
R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl und einer gegebenenfalls geschützten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, Hydroxy- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoylgruppe, wiedergeben;

sowohl R<sup>10p</sup> als auch R<sup>11p</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um eine gegebenenfalls geschützte Oxogruppe wiederzugeben;

R<sup>12p</sup> Wasserstoffatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder eine Schutzgruppe für eine Iminogruppe wiedergibt;

X<sup>p</sup> und Y<sup>p</sup> unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12p</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

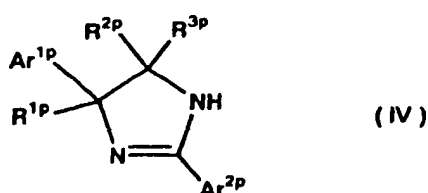
Z Methin oder Stickstoffatom wiedergibt;  
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) in Gegenwart von Tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylaluminium:



worin Ar<sup>2p</sup> Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoylgruppe, wiedergibt;

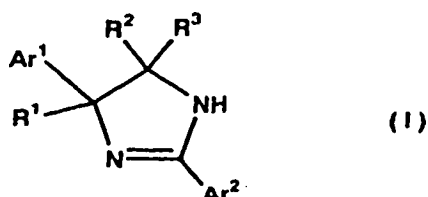
R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy wiedergibt;

zur Bereitstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV):



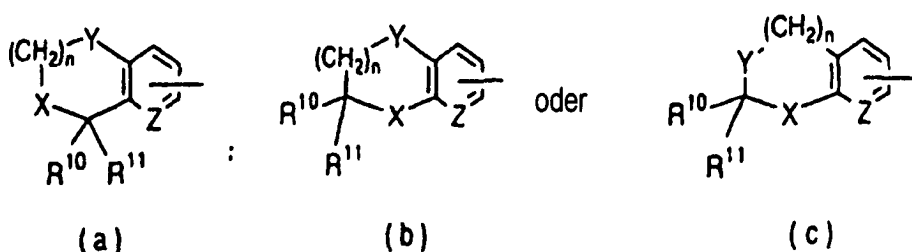
worin Ar<sup>1p</sup>, Ar<sup>2p</sup>, R<sup>1p</sup>, R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen; gegebenenfalls gefolgt von Abspaltung einer Schutzgruppe.

### 23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I):



worin Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und Ar<sup>3</sup> unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Carboxyl, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl, wiedergeben;

R<sup>1</sup> Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl wiedergibt oder R<sup>1</sup> Ar<sup>3</sup> darstellt; oder



R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoyl und Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, wiedergeben;

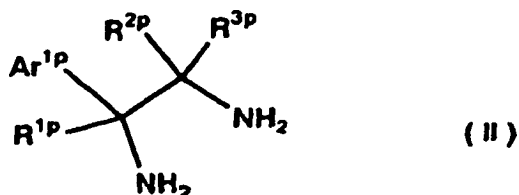
sowohl R<sup>10</sup> als auch R<sup>11</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um Oxo wiederzugeben;

R<sup>12</sup> Wasserstoffatom oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl wiedergibt;

X und Y unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoff-

atom oder Schwefelatom wiedergeben;

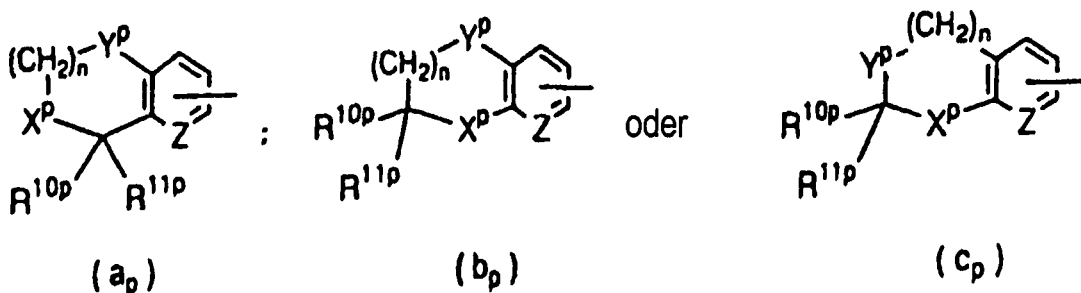
n und Z dieselben, wie nachstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen (jedoch im Fall, dass sowohl R<sup>2</sup> als auch R<sup>3</sup> Wasserstoffatom wiedergeben, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> nicht gleichzeitig eine unsubstituierte Phenylgruppe wiedergeben); eines Salzes oder Esters davon, umfassend das Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



worin Ar<sup>1p</sup> und Ar<sup>3p</sup> unabhängig Aryl oder Heteroaryl wiedergeben, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-carbamoylgruppe, wiedergeben;

n 0, 1 oder 2 wiedergibt;

R<sup>1p</sup> Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl wiedergibt oder R<sup>1p</sup> Ar<sup>3p</sup> darstellt; oder



R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-carbamoyl, und einer gegebenenfalls geschützten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, Hydroxy- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-carbamoylgruppe, wiedergeben;

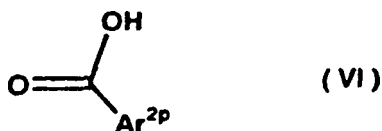
sowohl R<sup>10p</sup> als auch R<sup>11p</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um eine gegebenenfalls geschützte Oxogruppe wiederzugeben;

R<sup>12p</sup> Wasserstoffatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder eine Schutzgruppe für die Iminogruppe wiedergibt;

X<sup>p</sup> und Y<sup>p</sup> unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12p</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

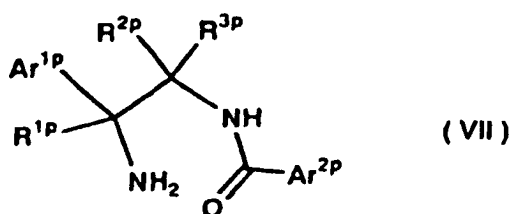
Z Methin oder Stickstoffatom wiedergibt;

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI):

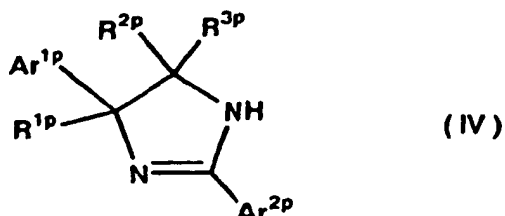


worin Ar<sup>2p</sup> Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-carbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-carbamoylgruppe, wiedergibt;

zur Bereitstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII):

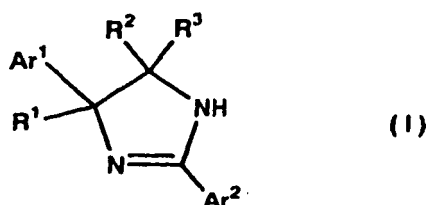


worin  $Ar^{1p}$ ,  $Ar^{2p}$ ,  $R^{1p}$ ,  $R^{2p}$  und  $R^{3p}$  die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen; gefolgt von Ausführen von intramolekularer Cyclo-Kondensationsreaktion der allgemeinen Formel (VII), zur Bereitstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV):



worin  $Ar^{1p}$ ,  $Ar^{2p}$ ,  $R^{1p}$ ,  $R^{2p}$  und  $R^{3p}$  die gleichen wie vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen; gegebenenfalls gefolgt von Abspaltung einer Schutzgruppe.

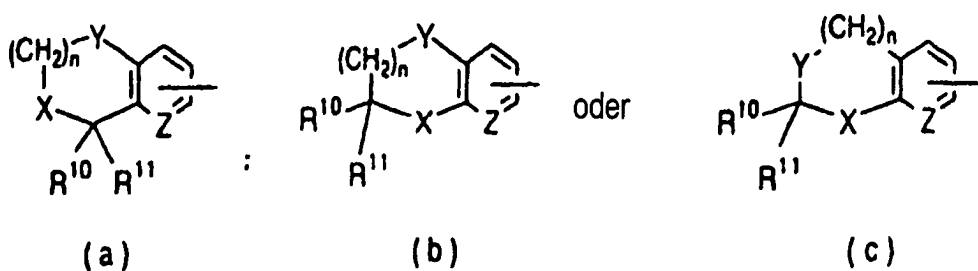
24. Neuropeptid-Y-Rezeptor-Antagonist, der eine Verbindung der allgemeinen Formel (I):



worin  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  und  $Ar^3$  unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Halogen- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, Cyclo- $C_3$ - $C_6$ -alkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino,  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen- $C_1$ - $C_6$ -alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio, Carboxyl, Formyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbamoyl, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylcarbamoyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl, wiedergeben;

$n$  0, 1 oder 2 wiedergibt;

$R^1$  Cyclo- $C_3$ - $C_6$ -alkyl wiedergibt oder  $R^1$   $Ar^3$  darstellt; oder



$R^2$  und  $R^3$  unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo- $C_3$ - $C_6$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino,  $C_2$ - $C_7$ -Alkanoylamino, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Formyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbamoyl und Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylcarbamoyl, wiedergeben;

sowohl  $R^{10}$  als auch  $R^{11}$  Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um Oxo wiederzugeben;

$R^{12}$  Wasserstoffatom oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl wiedergibt;

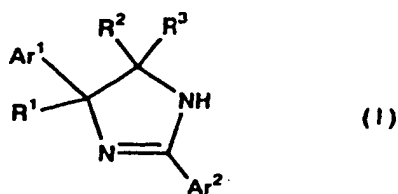
X und Y unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel  $-NR^{12}$ - wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

Z Methin oder Stickstoffatom wiedergibt (jedoch im Fall, dass sowohl  $R^2$  als auch  $R^3$  Wasserstoffatom wiedergeben,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  und  $R^1$  nicht gleichzeitig eine unsubstituierte Phenylgruppe wiedergeben);

ein Salz oder Ester davon enthält.



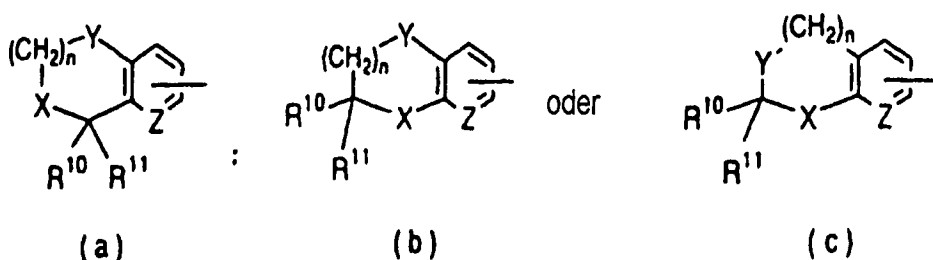
25. Mittel zur Behandlung von Bulimie, Fettsucht oder Diabetes, das eine Verbindung der allgemeinen Formel (I):



worin Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und Ar<sup>3</sup> unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Carboxyl, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl und Heteroaryl, wiedergeben;

n 0, 1 oder 2 wiedergibt;

R<sup>1</sup> Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl wiedergibt oder R<sup>1</sup> Ar<sup>3</sup> darstellt; oder



R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoyl und Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, wiedergeben;

sowohl R<sup>10</sup> als auch R<sup>11</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um Oxo wiederzugeben;

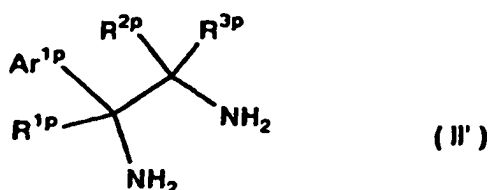
R<sup>12</sup> Wasserstoffatom oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl wiedergibt;

X und Y unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

Z Methin oder Stickstoffatom wiedergibt (jedoch im Fall, dass sowohl R<sup>2</sup> als auch R<sup>3</sup> Wasserstoffatom wiedergeben, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> nicht gleichzeitig eine unsubstituierte Phenylgruppe wiedergeben);

ein Salz oder Ester davon enthält.

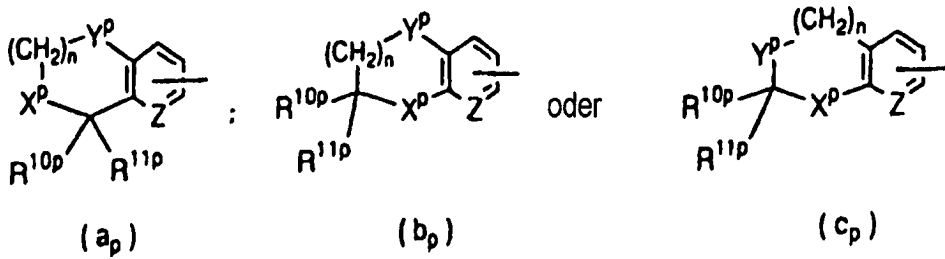
26. Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel (II')



worin Ar<sup>1p</sup> und Ar<sup>3p</sup> unabhängig Aryl oder Heteroaryl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogenatom, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylcarbamoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, und einer gegebenenfalls geschützten Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Hydroxy-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbamoylgruppe, wiedergeben;

n 0, 1 oder 2 wiedergibt;

R<sup>1p</sup> Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl wiedergibt oder R<sup>1p</sup> Ar<sup>3p</sup> wiedergibt; oder



R<sup>2p</sup> und R<sup>3p</sup> unabhängig Wasserstoffatom, Cyclo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, die substituiert sein können, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-carbamoyl, und einer gegebenenfalls geschützten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoylamino-, Hydroxy- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-carbamoylgruppe, wiedergeben;

sowohl R<sup>10p</sup> als auch R<sup>11p</sup> Wasserstoffatom wiedergeben oder sie sich vereinigen, um eine gegebenenfalls geschützte Oxogruppe wiederzugeben;

R<sup>12p</sup> Wasserstoffatom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder eine Schutzgruppe für eine Iminogruppe wiedergibt;

X<sup>p</sup> und Y<sup>p</sup> unabhängig Methylen, Ethenylen, eine durch die Formel -NR<sup>12p</sup>- wiedergegebene Gruppe, Sauerstoffatom oder Schwefelatom wiedergeben;

Z Methin oder Stickstoffatom wiedergibt; (jedoch (a) im Fall, dass sowohl R<sup>2p</sup> als auch R<sup>3p</sup> Wasserstoffatom wiedergeben, Ar<sup>1p</sup> und R<sup>1p</sup> nicht gleichzeitig eine unsubstituierte Phenylgruppe wiedergeben, und (b), im Fall, dass R<sup>2p</sup> Wasserstoffatom darstellt und R<sup>3p</sup> Methyl, Isopropyl, Isobutyl oder tert-Butyl darstellt, Ar<sup>1p</sup> und R<sup>1p</sup> nicht gleichzeitig 4-Methoxyphenyl wiedergeben).

27. Verbindung nach Anspruch 26, nämlich

1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-ethandiamin,  
 1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-ethandiamin,  
 1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-propandiamin,  
 (2R)-1,1-Bis(4-fluorphenyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin,  
 (2S)-1,1-Bis(4-fluorphenyl)-1,2-propandiamin,  
 (2S)-1,1-Bis(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (2S)-1,1-Bis(2-fluor-4-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (1R,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (2R)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2R)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin,  
 (1R,2R)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(6-fluor-3-pyridyl)-3-(methoxymethoxy)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(2-fluor-4-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (1R,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(2-fluor-4-pyridyl)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-propandiamin,  
 (1R,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(1,5-naphthyridin-3-yl)-1,2-propandiamin,  
 (1S,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-propandiamin  
 oder  
 (1R,2S)-1-(4-Fluorphenyl)-1-(3-pyridyl)-1,2-propandiamin.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen