(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 04 504 T2** 2004.06.24

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 165 540 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 04 504.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/00974**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 911 045.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/56727**
(86) PCT-Anmeldetag: **16.03.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **28.09.2000**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **13.08.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.06.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 309/10**
C07D 405/06, C07D 405/04, C07D 491/10, A61K 31/351, A61P 25/22

(30) Unionspriorität:

9906480	**19.03.1999**	**GB**
9924616	**18.10.1999**	**GB**

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

(73) Patentinhaber:
Merck Sharp & Dohme Ltd., Hoddesdon, Hertfordshire, GB

(72) Erfinder:
OWEN, Neil, Simon, Harlow, GB; SEWARD, Mary, Eileen, Harlow, GB; SWAIN, John, Christopher, Harlow, GB; WILLIAMS, John, Brian, Harlow, GB

(74) Vertreter:
Abitz & Partner, 81679 München

(54) Bezeichnung: **TETRAHYDROPYRANDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS THERAPEUTISCHE MITTEL**

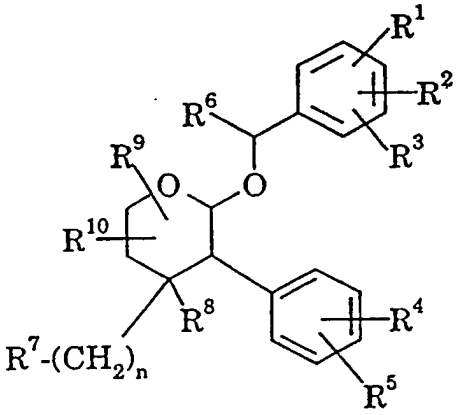
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, 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

[0001] Diese Erfindung betrifft eine Klasse von Tetrahydropyranverbindungen, welche sich als Tachykininantagonisten eignen. Insbesondere eignen sich die Verbindungen der Erfindung als Neurokinin-1-(NK-1)-Rezeptorantagonisten.

[0002] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung:



(I);

wobei

R^1 Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Fluor-C_{1-6}-alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkoxy, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl, NO_2, CN, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CO_2R^a, $CONR^aR^b$, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl oder durch C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-4}-Alkyl ist, wobei R^a und R^b jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl bedeuten,

R^2 Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkyl oder durch C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-6}-Alkoxy ist,

R^3 Wasserstoff, Halogen oder Fluor-C_{1-6}-alkyl ist,

R^4 Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Fluor-C_{1-6}-alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkoxy, Hydroxy, NO_2, CN, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CO_2R^a, $CONR^aR^b$, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl oder durch C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-4}-Alkyl ist, wobei R^a und R^b wie zuvor definiert sind,

R^5 Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkyl oder durch C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-6}-Alkoxy ist,

R^6 Wasserstoff oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

R^7 Halogen, Hydroxy, C_{2-4}-Alkenyl, C_{2-4}-Alkinyl, N_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^aCOR^b$, $-OSO_2R^a$, $-(CH_2)_pNR^a(CH_2)_qCOOR^b$, COR^a, $COOR^a$, -N=C=O oder einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring bedeutet, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome enthält, ausgewählt aus N, O und S, wobei der heteroaromatische Ring gegebenenfalls an einer beliebigen substituierbaren Position durch einen Substituenten, ausgewählt aus =O, =S, Halogen, Hydroxy, -SH, COR^a, CO_2R^a, $-ZNR^{11}R^{12}$, C_{1-4}-Alkyl, Hydroxy-C_{1-4}-alkyl, Fluor-C_{1-4}-alkyl, Chlor-C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Fluor-C_{1-4}-alkoxy oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertem C_{1-4}-Alkoxy, substituiert ist, und wobei die C_{2-4}-Alkenyl- und C_{2-4}-Alkinylgruppen gegebenenfalls durch einen Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, N_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^aCOR^b$, $-OSO_2R^a$, $-(CH_2)_pNR^a(CH_2)_qCOOR^b$, COR^a oder $COOR^a$, substituiert sind,

R^8 Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkyl, Hydroxy, C_{1-6}-Alkoxy oder Hydroxy-C_{1-6}-alkyl bedeutet,

R^9 und R^{10} jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, CH_2OR^c, Oxo, CO_2R^a oder $CONR^aR^b$ bedeuten, wobei R^a und R^b wie zuvor definiert sind und R^c Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R^{11} Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl, durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertes C_{2-4}-Alkyl ist oder R^{11} ein fünfgliedriger oder sechsgliedriger stickstoffhaltiger heteroaromatischer Ring ist, wie er zuvor definiert wurde, R^{12} Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertes C_{2-4}-Alkyl ist,

oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Gruppen, ausgewählt aus Hydroxy, COR^e, CO_2R^e, C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe, oder C_{1-4}-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe, oder einen wie zuvor definierten fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring bilden, oder der heteroaliphatische Ring gegebenenfalls durch einen spirokondensierten Lactonring substituiert ist und der heteroaliphatische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung enthält, wobei der heteroaliphatische Ring gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelringatom, eine Gruppe S(O) oder $S(O)_2$ oder ein zweites Stickstoffatom, das Teil eines NH- oder NR^d-Restes sein wird, enthalten kann, wobei R^d gegebenenfalls durch Hydroxy oder C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-4}-Alkyl ist, und wobei R^e Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl oder Benzyl ist,

oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein nichtaromatisches azabicyclisches Ringsystem aus 6 bis 12 Ringatomen bilden,
oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen bilden, an den ein Benzolring oder ein fünfgliedriger oder sechsgliedriger stickstoffhaltiger heteroaromatischer Ring, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, kondensiert ist,
Z eine Bindung, C_{1-6}-Alkylen oder C_{3-6}-Cycloalkylen bedeutet,
n null, 1 oder 2 ist,
p 1 oder 2 ist und
q 1 oder 2 ist,
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0003] Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der:
R^7 Halogen, Hydroxy, C_{2-4}-Alkenyl, N_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^aCOR^b$, $-OSO_2R^a$, $-(CH_2)_pNR^a(CH_2)_qCOOR^b$, COR^a, $COOR^a$ oder einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring bedeutet, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, wobei der heteroaromatische Ring gegebenenfalls an einer beliebigen substituierbaren Position durch einen Substituenten, ausgewählt aus =O, =S, Halogen, Hydroxy, -SH, COR^a, CO_2R^a, $-ZNR^{11}R^{12}$, C_{1-4}-Alkyl, Hydroxy-C_{1-4}-alkyl, Fluor-C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Fluor-C_{1-4}-alkoxy oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertem C_{1-4}-Alkoxy, substituiert ist.

[0004] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der:
R^7 Halogen, Hydroxy, C_{2-4}-Alkenyl, N_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^aCOR^b$, $-OSO_2R^a$, $-(CH_2)_pNR^a(CH_2)_qCOOR^b$ oder einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring bedeutet, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, wobei der heteroaromatische Ring gegebenenfalls an einer beliebigen substituierbaren Position durch einen Substituenten, ausgewählt aus =O, =S, Halogen, Hydroxy, -SH, COR^a, CO_2R^a, $-ZNR^{11}R^{12}$, C_{1-4}-Alkyl, Hydroxy-C_{1-4}-alkyl, Fluor-C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Fluor-C_{1-4}-alkoxy oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertem C_{1-4}-Alkoxy, substituiert ist,
R^{11} Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertes C_{2-4}-Alkyl ist,
R^{12} Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertes C_{2-4}-Alkyl ist,
oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Gruppen, ausgewählt aus Hydroxy, COR^a, CO_2Ra, oder C_{1-4}-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe, bilden und der Ring gegebenenfalls ein Doppelbindung enthält, wobei der Ring gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelringatom, eine Gruppe S(O) oder $S(O)_2$ oder ein zweites Stickstoffatom, das Teil eines NH- oder NR^d-Restes sein wird, enthalten kann, wobei R^d gegebenenfalls durch Hydroxy oder C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-4}-Alkyl ist,
oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein nichtaromatisches azabicyclisches Ringsystem aus 6 bis 12 Ringatomen bilden, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0005] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der R^1 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Halogen oder CF_3 ist.

[0006] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der R^2 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Halogen oder CF_3 ist.

[0007] Ebenfalls bevorzugt ist die Klasse von Verbindungen der Formel (I), bei der R^3 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder CF_3 ist.

[0008] Eine besonders bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der R^1 Fluor, Chlor oder CF_3 ist.

[0009] Eine weitere besonders bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder CF_3 ist.

[0010] Ebenfalls besonders bevorzugt ist die Klasse von Verbindungen der Formel (I), bei der R^3 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder CF_3 ist.

[0011] Vorzugsweise befinden sich R^1 und R^2 in der 3- und 5-Stellung des Phenylrings.

[0012] Besonders bevorzugt ist R^1 3-Fluor oder 3-CF_3.

[0013] Besonders bevorzugt ist R^2 5-Fluor- oder 5-CF_3. Besonders bevorzugt ist R^3 Wasserstoff.

[0014] Besonders bevorzugt ist R^1 3-F oder 3-CF_3, R^2 ist 5-CF_3 und R^3 ist Wasserstoff.

[0015] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der R^4 Wasserstoff ist.

[0016] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der R^5 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder CF_3 ist.

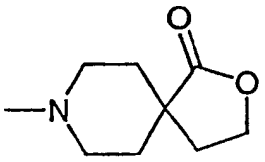
[0017] Vorzugsweise ist R^4 Wasserstoff, und R^5 ist Wasserstoff oder 4-Fluor.

[0018] R^6 ist vorzugsweise C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy. Speziell ist R^6 vorzugsweise eine Methyl- oder Hydroxymethylgruppe.

[0019] Wenn $-NR^{11}R^{12}$ als ein Substituent R^7 oder als ein Substituent an einem heteroaromatischen Ring in der Definition von R^7 definiert ist, dann kann R^{11} geeigneterweise eine C_{1-4}-Alkylgruppe oder eine durch eine Hydroxyl- oder C_{1-2}-Alkoxygruppe substituierte C_{2-4}-Alkylgruppe sein, R^{12} kann geeigneterweise eine C_{1-4}-Alkylgruppe oder eine durch eine Hydroxyl- oder C_{1-2}-Alkoxygruppe substituierte C_{2-4}-Alkylgruppe sein, oder R^{11} und R^{12} können so verknüpft sein, daß sie, zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino- oder eine am Stickstoffatom durch eine C_{1-4}-Alkylgruppe oder eine durch eine Hydroxy- oder C_{1-2}-Alkoxygruppe substituierte C_{2-4}-Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe bilden. Besonders bevorzugte heteroaliphatische Ringe, die durch $-NR^{11}R^{12}$ gebildet werden, sind Azetidin, Pyrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin und N-Methylpiperazin und insbesondere Piperidin.

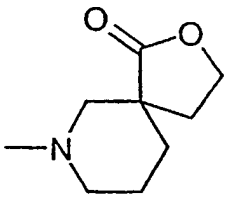
[0020] Wenn die Gruppe $NR^{11}R^{12}$ einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen, substituiert durch zwei Gruppen, bedeutet, ist der erste Substituent, wenn er vorhanden ist, vorzugsweise ausgewählt aus Hydroxy, CO_2R^e (wobei R^e Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl ist) oder durch Hydroxy substituiertes C_{1-2}-Alkyl. Wenn vorhanden, ist der zweite Substituent vorzugsweise eine Methylgruppe. Wenn zwei Substituenten vorhanden sind, sind die Substituenten vorzugsweise an dasselbe Kohlenstoffatom des heteroaliphatischen Rings gebunden.

[0021] Wenn die Gruppe $NR^{11}R^{12}$ einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen, substituiert durch einen spirokondensierten Lactonring, bedeutet, ist ein besonders bevorzugtes Beispiel:



.

[0022] Ein weiteres bevorzugtes Beispiel ist:

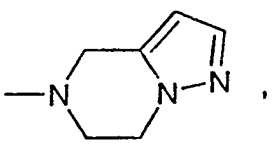


.

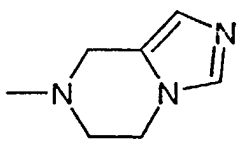
[0023] Wenn die Gruppe $NR^{11}R^{12}$ einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen bedeutet und der Ring eine Doppelbindung enthält, ist eine besonders bevorzugte Gruppe 3-Pyrrolidin.

[0024] Wenn die Gruppe $NR^{11}R^{12}$ ein nichtaromatisches azabicyclisches Ringsystem bedeutet, kann ein solches System zwischen 6 und 12 und vorzugsweise zwischen 7 und 10 Ringatome enthalten. Geeignete Ringe sind u.a. 5-Azabicyclo[2.1.1]hexyl, 5-Azabicyclo[2.2.1]heptyl, 6-Azabicyclo[3.2.1]octyl, 2-Azabicyclo[2.2.2]octyl, 6-Azabicyclo[3.2.2]nonyl, 6-Azabicyclo[3.3.1]nonyl, 6-Azabicyclo[3.3.2]decyl, 7-Azabicyclo[4.3.1]decyl, 7-Azabicyclo[4.4.1]undecyl und 8-Azabicyclo[5.4.1]dodecyl, insbesondere 5-Azabicyclo[2.2.1]heptyl und 6-Azabicyclo[3.2.1]octyl.

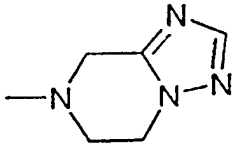
[0025] Wenn die Gruppe $NR^{11}R^{12}$ einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen bedeutet, an den ein Benzolring oder ein fünfgliedriger oder sechsgliedriger stickstoffhaltiger heteroaromatischer Ring, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, kondensiert ist, ist der heteroaromatische Ring vorzugsweise ein fünfgliedriger Ring, insbesondere ein Pyrrol-, Imidazol- oder Triazolring, wobei ein Stickstoffatom davon vorzugsweise im heteroaliphatischen Ring enthalten ist. Geeignete Beispiele für solche kondensierte Ringsysteme sind u.a.



,



und



.

[0026] Besonders geeignete Reste $NR^{11}R^{12}$ sind diejenigen, bei denen $NR^{11}R^{12}$ Amino, Methylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Azetidino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino und Piperazino ist.

[0027] Wenn R^7 einen gegebenenfalls substituierten fünf- oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzlichen Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, bedeutet, ist der heteroaromatische Ring ausgewählt aus Pyrrol, Pyridin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Iso-

xazol, Triazol, Isothiazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Triazol, Oxadiazol, Thiadiazol, Triazin und Tetrazol.

[0028] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen, bei denen R^7 eine Gruppe ist, ausgewählt aus Imidazol, 1,2,3-Triazol und 1,2,4-Triazol.

[0029] Besonders bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen, bei denen R^7 eine Gruppe ist, ausgewählt aus Imidazol-1-yl und 1,2,4-Triazol-1-yl.

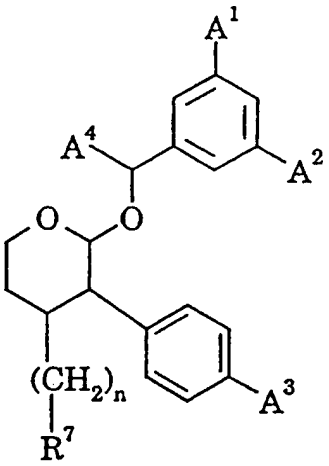
[0030] Wenn R^7 einen gegebenenfalls substituierten fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring bedeutet, sind bevorzugte Substituenten $-ZNR^{11}R^{12}$ und C_{1-2}-Alkyl (insbesondere Methyl). Was die als ein Substituent am heteroaromatischen Ring in der Definition von R^7 definierte Gruppe $ZNR^{11}R^{12}$ betrifft, so kann Z eine Bindung oder eine lineare, verzweigte oder cyclische Gruppe sein. Vorzugsweise ist Z eine Bindung oder enthält 1 bis 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt 1 bis 2 Kohlenstoffatome. Eine besonders bevorzugte Gruppe Z ist $-CH_2-$. In diesem Fall sind besonders geeignete Reste $ZNR^{11}R^{12}$ u.a. diejenigen, bei denen $NR^{11}R^{12}$ Amino, Methylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Azetidino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino und Piperazino ist. Speziell ist $-ZNR^{11}R^{12}$ als ein Substituent an einem heteroaromatischen Ring in der Definition von R^7 vorzugsweise $CH_2N(CH_3)_2$.

[0031] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der R^7 Halogen (insbesondere Iod), Hydroxy, Vinyl, N, oder $-OSO_2R^a$ (insbesondere wo R^a Methyl ist) bedeutet.

[0032] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der R^e Wasserstoff oder Methyl und insbesondere Wasserstoff ist. Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der n 1 oder 2 ist, und insbesondere die, bei der n 1 ist.

[0033] Eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel (I) ist die, bei der einer der Reste R^9 und R^{10} Wasserstoff ist, und insbesondere die, bei der R^9 und R^{10} beide Wasserstoffatome sind.

[0034] Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen der Formel (Ia) und pharmazeutisch annehmbare Salze davon:



(Ia),

wobei

A^1 Fluor oder CF_3 ist,

A^2 Fluor oder CF_3 ist,

A^3 Fluor oder Wasserstoff ist,

A^4 Methyl oder Hydroxymethyl ist und

R^7 und n wie in bezug auf Formel (I) definiert sind.

[0035] Wenn irgendeine Variable mehr als einmal in Formel (I) oder- in irgendeinem Substituenten auftritt, ist ihre Definition bei jedem Auftreten unabhängig von ihrer Definition bei jedem weiteren Auftreten.

[0036] So wie hier verwendet, bedeutet die Bezeichnung "Alkyl" oder "Alkoxy" als eine Gruppe oder Teil einer Gruppe, daß die Gruppe gerade oder verzweigt ist. Beispiele für geeignete Alkylgruppen sind u.a. Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl und t-Butyl. Beispiele für geeignete Alkoxygruppen sind u.a. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, s-Butoxy und t-Butoxy.

[0037] So wie hier verwendet, bedeuten die Bezeichnungen "Fluor-C_{1-6}-alkyl" und "Fluor-C_{1-6}-alkoxy" eine C_{1-6}-Alkyl- oder C_{1-6}-Alkoxygruppe, bei der ein oder mehrere (insbesondere 1 bis 3) Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt worden sind. Ähnlich bedeutet die Bezeichnung "Fluor-C_{1-4}-alkyl" eine C_{1-6}-Alkylgruppe, bei der ein oder mehrere (insbesondere 1 bis 3) Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt worden sind. Besonders bevorzugt sind Fluor-C_{1-3}-alkyl- und Fluor-C_{1-3}-alkoxygruppe zum Beispiel CF_3, CH_2CH_2F, CH_2CHF_2, CH_2CF_3, OCF_3, OCH_2CH_2F, OCH_2CHF_2 oder OCH_2CF_3 und insbesondere CF_3, OCF_3 und OCH_2CF_3.

[0038] Die hierin genannten Cycloalkylgruppen können zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl sein. Eine geeignete Cycloalkylalkylgruppe kann zum Beispiel Cyclopropylmethyl sein.

[0039] Ähnlich können hierin genannte Cycloalkoxygruppen zum Beispiel Cyclopropoxy oder Cyclobutoxy sein.

[0040] So wie hier verwendet, bedeuten die Bezeichnungen "Alkenyl" und "Alkinyl" als Gruppe oder Teil einer Gruppe, daß die Gruppe gerade oder verzweigt ist. Beispiele für geeignete Alkenylgruppen sind u.a. Vinyl und Allyl. Eine geeignete Alkinylgruppe ist Propargyl.

[0041] Wenn sie hier verwendet wird, bedeutet die Bezeichnung "Halogen" Fluor, Chlor, Brom und Iod. Die geeignetsten Halogene sind Fluor und Chlor, wobei, sofern nicht anders angegeben, Fluor bevorzugt ist.

[0042] Spezielle Verbindungen innerhalb des Umfangs dieser Erfindung sind u.a.:
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-hydroxymethyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(methansulfonyloxy)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,8RS)-4-Azidomethyl-2-(1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,BRS)-4-Aminomethyl-2-(1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(dimethylamino)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(pyrrolidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(1,2,4-triazol-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-hydroxyethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-methansulfonyloxy)ethyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-hydroxymethyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(methansulfonyloxy)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-hydroxyethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-methansulfonyloxy)ethyl-3-phenyltetrahydropyran und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0043] Weitere spezielle Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind u.a.:
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-iodethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(iodmethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-iodethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-formyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-formylmethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-formyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-carboxymethyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-carboxy-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-methyl-4-carboxypiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-carboxypiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R,9(3'R))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R,9(3'S))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R,9(3'R))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R,9(3'S))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(1,2,4-triazol-3-yl)methyltetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(1,2,4-triazol-3-yl)methyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(5-methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-

1-yl)ethyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl-3-phenyltetrahydropyran, und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0044] Bei einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der Formel (I) in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, insbesondere eines Säureadditionssalzes, hergestellt werden.

[0045] Für die Verwendung in der Medizin werden die Salze der Verbindungen der Formel (I) nichttoxische pharmazeutisch annehmbare Salze sein. Dennoch können andere Salze zur Herstellung der Verbindungen gemäß der Erfindung oder ihrer nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Salze geeignet sein. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen dieser Erfindung sind u.a. Säureadditionssalze, die zum Beispiel durch Mischen einer Lösung der Verbindung gemäß der Erfindung mit einer Lösung einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, wie z.B. Salzsäure, Fumarsäure, p-Toluolsulfonsäure, Maleinsäure, Succinsäure, Essigsäure, Citronensäure, Weinsäure, Kohlensäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, gebildet werden können. Salze der Amingruppen können auch quartäre Ammoniumsalze umfassen, worin das Amin-Stickstoffatom eine geeignete organische Gruppe, wie z.B. einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Arylalkylrest, trägt. Darüber hinaus können, wenn die Verbindungen der Erfindung einen sauren Rest tragen, geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze davon Metallsalze, wie z.B. Alkalimetallsalze, z.B. Naturium- oder Kaliumsalze, und Erdalkalimetallsalze, z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze, umfassen.

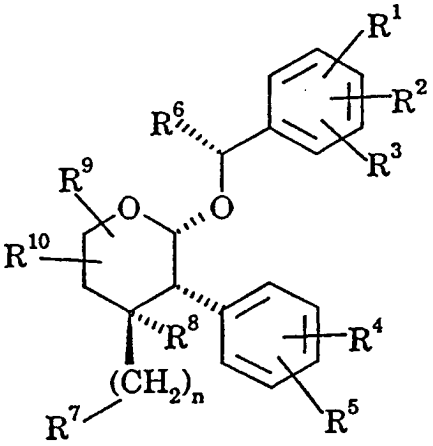
[0046] Die Salze können durch herkömmliche Mittel gebildet werden, wie z.B. durch Umsetzung des Produkts in Form der freien Base mit einem oder mehreren Äquivalenten der passenden Säure in einem Lösungsmittel oder Medium, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, das im Vakuum oder durch Gefriertrocknung entfernt wird, oder durch Austausch der Anionen eines bestehenden Salzes durch ein anderes Anion auf einem geeigneten Ionenaustauscherharz.

[0047] Die vorliegende Erfindung umfaßt in ihrem Schutzumfang Prodrugs der Verbindungen der obigen Formel (I). Im allgemeinen werden solche Prodrugs funktionelle Derivate der Verbindungen der Formel (I) sein, die leicht in vivo in die benötigte Verbindung der Formel (I) umwandelbar sind. Herkömmliche Verfahren zur Auswahl und Herstellung geeigneter Prodrug-Derivate sind beispielsweise in "Design of Prodrugs", Hrsg. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, beschrieben.

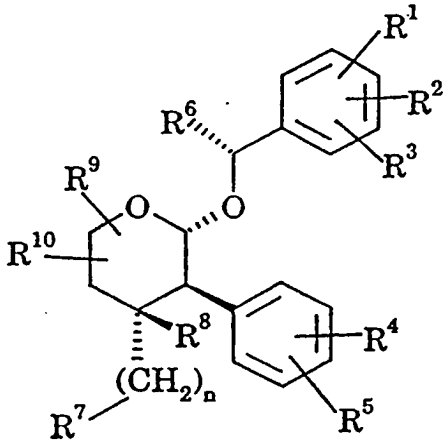
[0048] Ein Prodrug kann ein pharmakologisch unwirksames Derivat einer biologisch wirksamen Substanz (der "Stamm-Arzneistoff" oder das "Stamm-Molekül") sein, das im Körper umgewandelt werden muß, um den Wirkstoff freizusetzen, und das gegenüber dem Stamm-Arzneistoffmolekül verbesserte Freisetzungseigenschaften besitzt. Die Umwandlung in vivo kann zum Beispiel als Folge eines bestimmten metabolischen Prozesses, wie z.B. chemischer oder enzymatischer Hydrolyse eines Carbonsäure-, Phosphorsäure- oder Schwefelsäureesters, oder durch Reduktion oder Oxidation einer empfindlichen Funktionalität erfolgen.

[0049] Die vorliegende Erfindung umfaßt in ihrem Schutzumfang Solvate der Verbindungen der Formel (I) und die Salze davon, zum Beispiel Hydrate. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben wenigstens drei asymmetrische Zentren und können demzufolge sowohl als Enantiomere als auch als Diastereomere vorliegen. Man soll verstehen, daß alle solchen Isomere und Mischungen davon vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfaßt sind.

[0050] Die bevorzugten Verbindungen der Formel (I) und (Ia) werden die Stereochemie der 2-, 3-, 4- und 8-Positionen besitzen, die in den Formeln (Ib) und (Ic) gezeigt ist.



(Ib)



(Ic)

[0051] Man wird erkennen, daß die bevorzugten Definitionen der hierin genannten verschiedenen Substitu-

enten alleine und in Kombination gelten und, sofern nichts anderes angegeben ist, auf die allgemeine Formel der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sowie auf die bevorzugten Klassen von Verbindungen, die durch Formel (Ia), Formel (Ib) und Formel (Ic) dargestellt sind, zutreffen.

[0052] Die vorliegende Erfindung stellt ferner pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthalten.

[0053] Vorzugsweise liegen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Einheitsdosisformen, wie z.B. Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern, Granulaten, Lösungen oder Suspensionen oder Zäpfchen, zur oralen, parenteralen oder rektalen Verabreichung oder zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation vor. Orale Zusammensetzungen, wie z.B. Tabletten, Pillen, Kapseln oder Waffeln, sind besonders bevorzugt.

[0054] Zur Herstellung fester Zusammensetzungen, wie z.B. Tabletten, wird der Hauptwirkstoff mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. üblichen Tablettierungsbestandteilen, wie z.B. Maisstärke, Laktose, Saccharose, Sorbit, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder Gummen, und anderen pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, z.B. Wasser, zu einer festen Vorformulierungszusammensetzung vermischt, die eine homogene Mischung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder eines nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon enthält. Wenn diese Vorformulierungszusammensetzungen als homogen bezeichnet werden, bedeutet dies, daß der Wirkstoff gleichmäßig in der Zusammensetzung dispergiert ist, so daß die Zusammensetzung leicht in gleichwirksame Einheitsdosisformen, wie z.B. Tabletten, Pillen und Kapseln, unterteilt werden kann. Diese feste Vorformulierungszusammensetzung wird dann in Einheitsdosisformen des oben beschriebenen Typs unterteilt, wobei diese 0,1 mg bis etwa 500 mg des Wirkstoffes der vorliegenden Erfindung enthalten. Die Tabletten oder Pillen der neuen Zusammensetzung können überzogen oder auf andere Weise compoundiert werden, um eine Dosierungsform zu bilden, die den Vorteil einer verlängerten Wirkung besitzt. Zum Beispiel kann die Tablette oder Pille eine innere Dosierungs- und eine äußere Dosierungskomponente enthalten, wobei letztere in Form einer Hülle über der ersteren liegt. Die zwei Komponenten können durch eine magensaftresistente Schicht getrennt sein, welche die Auflösung im Magen verhindert und die es der inneren Komponente ermöglicht, intakt in den Zwölffingerdarm zu gelangen oder deren Freisetzung zu verzögern. Eine Vielfalt an Materialien kann für solche magensaftresistente Schichten oder Überzüge verwendet werden, wobei solche Materialien eine Reihe von Polymersäuren und Mischungen von Polymersäuren mit solchen Materialien wie Schellack, Cetylalkohol und Celluloseacetat umfassen.

[0055] Die flüssigen Formen, in welche die neuen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur oralen Verabreichung oder Verabreichung durch Injektion eingebracht werden können, sind u.a. wäßrige Lösungen, geeignet aromatisierte Sirupe, wäßrige oder Ölsuspensionen und aromatisierte Emulsionen mit eßbaren Ölen wie Baumwollsamenöl, Sesamöl, Kokosnußöl oder Erdnußöl, wie auch Elixiere und ähnliche pharmazeutische Vehikel. Geeignete Dispersions- oder Suspenusionsmittel für wäßrige Suspensionen sind u.a. synthetische und natürliche Gummen wie Tragantgummi, Akaziengummi, Alginat, Dextran, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine.

[0056] Bevorzugte Zusammensetzungen zur Verabreichung durch Injektion sind u.a. diejenigen, die eine Verbindung der Formel (I) als den Wirkstoff in Verbindung mit einem oberflächenaktiven Mittel (oder Benetzungsmittel oder Surfactant) oder in der Form einer Emulsion (als eine Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion) enthalten.

[0057] Zusammensetzungen zur Inhalation oder Insufflation sind u.a. Lösungen und Suspensionen in pharmazeutisch annehmbaren wäßrigen oder organischen Lösungsmitteln oder Mischungen davon und Pulver. Die flüssigen oder festen Zusammensetzungen können wie oben beschrieben geeignete pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthalten. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen durch den oralen oder nasalen Atmungsweg für die lokale oder systemische Wirkung verabreicht. Zusammensetzungen in vorzugsweise sterilen pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmitteln können durch Verwendung von Inertgasen versprüht werden. Versprühte Lösungen können direkt aus der Versprühvorrichtung eingeatmet werden, oder die Versprühvorrichtung kann mit einer Gesichtsmaske, einem Zelt oder einer Atmungsmaschine mit periodischem Überdruck verbunden sein. Lösungs-, Suspensions- oder Pulverzusammensetzungen können vorzugsweise oral oder nasal aus Vorrichtungen, welche die Formulierung in einer geeigneten Weise abgeben, verabreicht werden.

[0058] Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verfügung, die eine Verbindung der Formel (I) enthält, wobei das Verfahren das Zusammenbringen einer Verbindung der Formel (I) mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff umfaßt.

[0059] Die Verbindungen der Formel (I) sind bei der Behandlung einer breiten Vielfalt klinischer Zustände von Bedeutung, die durch das Vorliegen eines Überschusses an Tachykinin-, speziell Substanz-P-Aktivität gekennzeichnet sind.

[0060] So hat zum Beispiel ein Überschuß an Tachykinin- und insbesondere an Substanz-P-Aktivität eine Reihe von Störungen des Zentralnervensystems zu Folge. Solche Störungen sind u.a. Störungen des Gemütszu-

stands wie Depression oder spezieller depressive Störungen, zum Beispiel einzelne episodische oder wiederkehrende große depressive Störungen und Dysthymien, oder bipolare Störungen, zum Beispiel Bipolar-I-Störung, Bipolar-II-Störung und zyklothyme Störung; Angststörungen, wie z.B. Panik, mit oder ohne Agoraphobie, Agoraphobie ohne Panik-Vorgeschichte, spezielle Phobien, zum Beispiel spezielle Tierphobien, Soziophobien, Zwangswahnvorstellung, Streßkrankheiten, einschließlich posttraumatischer Streßkrankheit und akuter Streßkrankheit, und allgemeine Angstzustände; Schizophrenie und andere Psychosen, zum Beispiel schizophreniforme Störungen, schizoaffektive Störungen, wahnhafte Störungen, kurzdauernde Psychosen, gemeinsame Psychosen und Psychosen mit Wahnzuständen oder Halluzinationen; Delirium, Demenz und amnestische und andere kognitive oder neurodegenerative Störungen, wie z.B. Alzheimer-Krankheit, seniler Demenz, Demenz vom Alzheimer-Typ, vaskulärer Demenz und anderen Demenzen, zum Beispiel aufgrund von HIV-Erkrankung, Kopftrauma, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Pick-Krankheit, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder aufgrund von multiplen Äthiologien; Parkinson-Krankheit und andere extrapyramidale Bewegungsstörungen, wie z.B. medikamentenbezogene Bewegungsstörungen, zum Beispiel durch Neuroleptika hervorgerufener Parkinsonismus, neuroleptisch malignes Syndrom, durch Neuroleptika hervorgerufene akute Dystonien, durch Neuroleptika hervorgerufene Akathisien, durch Neuroleptika hervorgerufene Spätdyskinesen und durch Medikamente hervorgerufener Lagetremor (posturaler Tremor); substanzbezogene Störungen, die durch die Einnahme von Alkohol, Amphetaminen (oder amphetaminartigen Substanzen), Koffein, Cannabis, Kokain, Halluzinogenen, Inhalationsmitteln und Aerosol-Treibmitteln, Nikotin, Opioiden, Phenylglycidinderivaten, Sedativa, Hypnotika und angstlösenden Mitteln hervorgerufen werden, wobei die substanzbezogenen Störungen Abhängigkeit und Mißbrauch, Intoxikation, Entzug, Intoxikationsdelirium, Entzugsdelirium, andauernde Demenz, Psychosen, Störungen des Gemütszustandes, Angst, sexuelle Dysfunktion und Schlafstörungen umfassen; Epilepsie; Down-Syndrom; Demyelinisierungserkrankungen, wie z.B. MS und. ALS, und andere neuropathologische Störungen, wie z.B. periphere Neuropathie, z.B. diabetische und chemotherapieinduzierte Neuropathie, und postherpetische Neuralgie, Trigeminusneuralgie, Segment- und Intercostalneuralgie und andere Neuralgien; und zerebrovaskuläre Störungen aufgrund von akuter oder chronischer zerebrovaskulärer Schädigung, wie z.B. Zerebralinfarkt, Subarachnoidalblutung und Zerebralödem.

[0061] Tachykinin- und insbesondere Substanz-P-Aktivität ist auch bei Nozizeption und Schmerz beteiligt. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden deshalb geeignet sein bei der Prävention oder Behandlung von Erkrankungen und Zuständen, bei denen Schmerz vorherrscht, einschließlich Weichgewebe- und peripherer Schädigung, wie z.B. akutem Trauma, Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, Muskuloskeletalschmerz, speziell nach einem Trauma, Rückenschmerzen, Zahnschmerzen, myofaszialen Schmerzsyndromen, Kopfschmerz, Episiotomie-Schmerz und Verbrennungen; tiefem und viszeralem Schmerz, wie z.B. Herzschmerz, Muskelschmerz, Augenschmerz, orofazialem Schmerz, zum Beispiel Zahnschmerz, Bauchschmerz, gynäkologischer Schmerz, zum Beispiel Dysmenorrhöen und Wehenschmerz; Schmerz in Verbindung mit Nerven und Wurzelschädigung, wie z.B. Schmerz in Verbindung mit peripheren Nervenstörungen, zum Beispiel Nerveneinklemmung und Plexus-Brachialis-Rissen, Amputation, peripheren Neuropathien, Tic douloureux, atypischem Gesichtsschmerz, Nervenwurzelschädigung und Arachnoiditis; Schmerz in Verbindung mit Karzinom, der oftmals als Krebsschmerz bezeichnet wird; Zentralnervensystemschmerz, wie z.B. Schmerz aufgrund von Schädigung des Rückenmarks oder Hirnstamms; Schmerzen des unteren Rückens; Ischiassyndrom; Spondylitis ankylosans, Gicht; und Narbenschmerz.

[0062] Tachykinin- und insbesondere Substanz-P-Antagonisten können auch geeignet sein bei der Behandlung von Atmungserkrankungen, insbesondere bei denjenigen, die mit einer übermäßigen Schleimabsonderung verbunden sind, wie z.B. chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung, Bronchopneumonie, chronischer Bronchitis, zystischer Fibrose und Asthma, akutes Atemnotsyndrom der Erwachsenen und Bronchospasmus; entzündliche Erkrankungen, wie z.B. entzündliche Darmerkrankung, Psoriasis, Fibrositis, Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, Pruritis und Sonnenbrand; Allergien, wie z.B. Ekzeme und Rhinitis; Überempfindlichkeitsstörungen, wie z.B. gegen Giftsumach (Rhus toxicodendron); Augenerkrankungen, wie z.B. Conjunctivitis, Conjunctivitis vernalis und dergleichen; ophthalmische Zustände in Verbindung mit Zellenproliferation, wie z.B. proliferativer Vitreoretinopathie; Hauterkrankungen, wie z.B. Kontaktdermatitis, atopischer Dermatitis, Urtikaria und anderen ekzematoiden Dermatitiden.

[0063] Tachykinin- und insbesondere Substanz-P-Antagonisten können auch geeignet sein bei der Behandlung von Neoplasien, einschließlich Brusttumoren, Neurogangliobiastomata und kleinzelligen Karzinomen, wie z.B. kleinzelligem Lungenkrebs.

[0064] Tachykinin- und insbesondere Substanz-P-Antagonisten können auch geeignet sein bei der Behandlung von gastrointestinalen (GI) Störungen, einschließlich Entzündungserkrankungen und Erkrankungen des GI-Traktes, wie z.B. Gastritis, gastroduodenalen Geschwüren, gastritischen Karzinomen, gastritischen Lymphomen, Störungen, die verbunden sind mit der neuronalen Steuerung der Eingeweide, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Colon irritable und Erbrechen, einschließlich akutem, verzögertem oder erwartetem Erbrechen, wie z.B. Erbrechen, das hervorgerufen wird durch Chemotherapie, Bestrahlung, Toxine, Viren- oder Bakterieninfektionen, Schwangerschaft, vestibulären Störungen, z.B. Reisekrankheit, Schwindel, Benommenheit und Me-

niere-Krankheit, Chirurgie, Migräne und Schwankungen des Interkranialdrucks, Gastroösophagealrefluxerkrankung, Säureverdauungsstörung, übermäßiger Genuß von Speisen oder Getränken, saurer Magen, saures Aufstoßen oder Regurgitation, Sodbrennen, zum Beispiel episodisches, nächtliches oder durch Speisenaufnahme hervorgerufenes Sodbrennen und Dyspepsien.

[0065] Tachykinin- und insbesondere Substanz-P-Antagonisten können auch geeignet sein bei der Behandlung einer Vielzahl anderer Zustände, einschließlich streßbedingten somatischen Störungen; Reflexdystrophie des Sympathikus, wie z.B. Schulter-Hand-Syndrom; Immunabwehrreaktionen, wie z.B. Abstoßung von transplantierten Geweben, und Störungen, die bedingt sind durch eine Immunverstärkung oder -suppression, wie z.B. systemischer Lupus erythematodes; Plasmaextravasation, die von zytokiner Chemotherapie hervorgerufen wird, Störungen der Blasenfunktion, wie z.B. Zystitis, Hyperreflexie des Blasen-Detrusors und Inkontinenz; Fibrose- und Kollagen-Erkrankungen, wie z.B. Sklerodermie und eosinophiler Fasciolasis; Störungen des Blutflusses, hervorgerufen durch Vasodilation und vasospastische Erkrankungen, wie z.B. Angina, vaskulärer Kopfschmerz, Migräne und Reynaud'sche Krankheit; und Schmerz oder Nozizeption, die mit irgendeinem der vorher erwähnten. Zustände, besonders mit der Schmerzübertragung bei Migräne, verbunden oder ihr zuzuordnen sind.

[0066] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch geeignet zur Behandlung einer Kombination aus den obigen Zuständen, insbesondere zur Behandlung einer Kombination aus postoperativem Schmerz und postoperativem Brechreiz und Erbrechen.

[0067] Die Verbindungen der Formel (I) sind besonders geeignet zur Behandlung von Erbrechen, einschließlich akutem, verzögertem oder erwartetem Erbrechen, wie z.B. Erbrechen, das hervorgerufen wird durch Chemotherapie, Bestrahlung, Toxine, Schwangerschaft, vestibulären Störungen, Bewegung, Chirurgie, Migräne und Schwankungen des Interkranialdrucks. Ganz besonders sind die Verbindungen der Formel (I) geeignet zur Behandlung von Erbrechen, das hervorgerufen wird durch antineoplastische (zytotoxische) Mittel, einschließlich der bei der Krebs-Chemotherapie routinemäßig verwendeten Mittel, und von Erbrechen, das durch andere pharmakologische Mittel, zum Beispiel Rolipram, hervorgerufen wird.

[0068] Beispiele für solche chemotherapeutischen Mittel sind u.a. Alkylierungsmittel, zum Beispiel Ethyleniminverbindungen, Alkylsulfonate und andere Verbindungen mit einer alkylierenden Wirkung, wie z.B. Nitrosoharnstoffe, Cisplatin und Dacarbazin; Antimetaboliten, zum Beispiel Folsäure, Purin oder Pyrimidinantagonisten; mitotische Inhibitoren, zum Beispiel Vinca-Alkaloide und Derivate von Podophyllotoxin; und cytotoxische Antibiotika.

[0069] Spezielle Beispiele für chemotherapeutische Mittel sind zum Beispiel von D. J. Stewart in Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances, Hrsg. J. Kucharczyk et al., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991), Seiten 177–203, insbesondere Seite 188, beschrieben. Üblicherweise verwendete chemotherapeutische Mittel sind u.a. Cisplatin, Dacarbazin (DTIC), Dactinomycin, Mechlorethamin (Stickstoff-Senfgas), Streptozocin, Cyclophosphamid, Carmustin (BCNU), Lomustin (CCNU), Doxorubicin (Adriamycin), Daunorubicin, Procarbazin, Mitomycin, Cytarabin, Etoposid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Vinblastin, Vincristin, Bleomycin und Chlorambucil [R. J. Gralla et al. in Cancer Treatment Reports (1984) 68(1), 163–172].

[0070] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch von Nutzen bei der Behandlung von Erbrechen, das durch Bestrahlung hervorgerufen wird, einschließlich der Bestrahlungstherapie, wie z.B. bei der Behandlung von Krebs, oder bei Bestrahlungsübelkeit und bei der Behandlung von post-operativem Brechreiz und Erbrechen.

[0071] Man wird erkennen, daß die Verbindungen der Formel (I) zusammen mit einem anderen therapeutischen Mittel als ein Kombinationspräparat zur simultanen, separaten oder sequentiellen Verwendung zur Linderung von Erbrechen dargereicht werden können. Solche Kombinationspräparate können zum Beispiel die Form einer Zwillingspackung haben.

[0072] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung umfaßt die Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit einem 5-HT_3-Antagonisten, wie z.B. Ondansetron, Granisetron oder Tropisetron, oder anderen antiemetischen Medikamenten, zum Beispiel einem Dopaminantagonisten, wie z.B. Metoclopramid oder Domperidon, oder $GABA_B$-Rezeptoragonisten, wie z.B. Baclofen. Zusätzlich kann eine Verbindung der Formel (I) entweder alleine oder in Kombination mit ein oder mehreren antiemetischen Therapeutika in Kombination mit einem antiinflammatorischen Corticosteroid, wie z.B. Dexamethason, Bexamethason, Triamcinolon, Triamcinolonacetonid, Flunisolid, Budesonid oder anderen, wie z.B. denjenigen, die in den US-Patenten mit den Nummern 2 789 118, 2 990 401, 3 048 581, 3 126 375, 3 929 768, 3 996 359, 3 928 326 und 3 749 712 offenbart sind, verabreicht werden. Dexamethason (Decadron™) ist besonders bevorzugt. Darüber hinaus kann eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem chemotherapeutischen Mittel, wie z.B. einem Alkylierungsmittel, Antimetabolit, mitotischen Inhibitor oder cytotoxischen Antibiotikum, wie sie oben beschrieben sind, verabreicht werden. Im allgemeinen werden die derzeit erhältlichen Dosisformen der bekannten therapeutischen Mittel zur Verwendung in solchen Kombinationen geeignet sein.

[0073] Geeignete Verfahren zur Ermittlung der antiemetischen Wirkungen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind im Stand der Technik gut bekannt, wobei zum Beispiel das Ferret-Modell von durch Cisplatin hervorgerufenem Erbrechen, das von F. D. Tattersall et al., in Eur. J. Pharmacol, (1993) 250, R5–R6, be-

schrieben wurde, verwendet wird.

[0074] Die Verbindungen der Formel (I) sind auch besonders zur Behandlung von Schmerz oder Nozizeption und/oder Entzündung und damit verbundenen Störungen geeignet, wie z.B. Neuropathie wie diabetische und chemotherapieinduzierte Neuropathie, postherpetischer und anderer Neuralgien, Asthma, Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und Kopfschmerz, einschließlich Migräne, akutem oder chronischem Spannungskopfschmerz, Cluster-Kopfschmerz, temporomandibulärem Schmerz und Kieferhöhlenschmerz. Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich auch speziell bei der Behandlung von Depression, einschließlich Depressionsstörungen, zum Beispiel einzelne episodische oder wiederkehrende schwere Depressionsstörungen und dysthymische Störungen, depressive Neurose und neurotische Depression; melancholischer Depression wie u.a. Anorexie, Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit und frühmorgendliches Erwachen und psychomotorische Retardierung; atypischer Depression (oder reaktiver Depression) wie u.a. gesteigerter Appetit, Schlafsucht, psychomotorische Agitation oder Reizbarkeit, Angst und Phobien; saisonaler affektiver Störung oder Bipolarstörungen oder manischer Depression, zum Beispiel Bipolar-I-Störung, Bipolar-II-Störung oder cyclothymische Störung.

[0075] Die vorliegende Erfindung stellt darüber hinaus eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Therapie zur Verfügung.

[0076] Gemäß einem weiteren oder alternativen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung physiologischer Störungen, die mit einem Überschuß an Tachykininen, insbesondere Substanz P, verbunden sind, zur Verfügung.

[0077] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von physiologischen Störungen in Zusammenhang mit einem Überschuß an Tachykininen, insbesondere Substanz P, zur Verfügung, wobei dieses Verfahren die Verabreichung einer tachykininverringernden Menge einer Verbindung der Formel (I) oder einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel (I) enthält, an einen Patienten, der diese benötigt, umfaßt.

[0078] Gemäß eines weiteren Aspekts der Erfindung kann es wünschenswert sein, irgendeinen der oben genannten Zustände mit einer Kombination aus einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung und einem oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Mitteln, die zur Behandlung des speziellen Zustandes geeignet sind, zu behandeln. Die Verbindung der Formel (I) und das/die andere(n) pharmazeutisch wirksamen Mittel können gleichzeitig, der Reihe nach oder in Kombination an einen Patienten verabreicht werden. Zum Beispiel kann zur Behandlung von Atmungserkrankungen, wie z.B. Asthma, eine Verbindung der Formel (I) in Verbindung mit einem Bronchodilator, wie z.B. einem β_2-adrenergen Rezeptoragonisten oder Tachykininantagonisten, der auf NK-2-Rezeptoren wirkt, verwendet werden. Die Verbindung der Formel (I) und der Bronchodilator können an einen Patienten gleichzeitig, der Reihe nach oder in Kombination verabreicht werden.

[0079] Ebenso kann eine Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem Leukotrienantagonisten, wie z.B. einem Leukotrien-D_4-Antagonisten, wie einer Verbindung, ausgewählt aus denjenigen, die in den Europäischen Patentanmeldungen mit den Nummern 0 480 717 und 0 604 114 und in den US-Patenten mit den Nummern 4 859 692 und 5 270 324 beschrieben sind, eingesetzt werden. Diese Kombination ist besonders zur Behandlung von Atmungserkrankungen, wie z.B. Asthma, chronische Bronchitis und Husten, geeignet.

[0080] Die vorliegende Erfindung stellt demgemäß ein Verfahren zur Behandlung einer Atmungserkrankung, wie z.B. Asthma, zur Verfügung, wobei das Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) und einer wirksamen Menge Bronchodilator an einen Patienten, der diese benötigt, umfaßt.

[0081] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Zusammensetzung zur Verfügung, die eine Verbindung der Formel (I), einen Bronchodilator und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0082] Man wird erkennen, daß zur Behandlung oder Prävention von Migräne eine Verbindung der vorliegenden Erfindung in Verbindung mit anderen Antimigränemitteln, wie z.B. Ergotaminen oder 5-HT_1-Agonisten, insbesondere Sumatriptan, Naratriptan, Zolmatriptan oder Rizatriptan, verwendet werden kann.

[0083] Ebenso kann zur Behandlung von Verhaltenshyperalgesie eine Verbindung der vorliegenden Erfindung in Verbindung mit einem N-Methyl-D-aspartat(NMDA)-Antagonisten, wie z.B. Dizocilpin, verwendet werden.

[0084] Zur Behandlung oder Prävention von Entzündungszuständen im unteren Harntrakt, insbesondere Zystitis, kann eine Verbindung der vorliegenden Erfindung in Verbindung mit einem Antiphlogistikum, wie z.B. einem Bradykininrezeptorantagonisten, verwendet werden.

[0085] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Zusammensetzung zur Verfügung, die eine Verbindung der Formel (I), einen Bronchodilator und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

[0086] Man wird erkennen, daß zur Behandlung oder Prävention von Schmerz oder Nozizeption eine Verbindung der vorliegenden Erfindung in Verbindung mit anderen Analgetika, wie z.B. Acetaminophen (Paracetamol), Aspirin und anderen NSAIDs und insbesondere opioiden Analgetika, insbesondere Morphin, verwendet werden kann. Spezielle Antiphlogistika sind u.a. Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Naproxen, Piroxicam und Sulindac. Geeignete opioide Analgetika zur Verwendung in Verbindung mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung sind u.a. Morphin, Codein, Dihydrocodein, Diacetylmorphin, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Oxymorphon, Alfentanil, Buprenorphin, Butorphanol, Fentanyl, Sufentanyl, Meperidin,

Methadon, Nalbuphin, Propoxyphen und Pentazocin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0087] Deshalb wird in einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein Analgetikum zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

[0088] In einem weiteren oder alternativen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Produkt zur Verfügung gestellt, das eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein Analgetikum als ein Kombinationspräparat zur simultanen, getrennten oder sequentiellen Verwendung zur Behandlung oder Prävention von Schmerz oder Nozizeption enthält.

[0089] Man wird erkennen, daß zur Behandlung von Depression oder Angst eine Verbindung der vorliegenden Erfindung in Verbindung mit anderen Antidepressions- oder Antiangstmitteln verwendet werden kann.

[0090] Geeignete Klassen von Antidepressionsmitteln sind u.a. Norepinephrin-Wiederaufnahmeinhibitoren, selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SSRIs), Monoaminoxidaseinhibitoren (MAOIs), reversible Inhibitoren von Monoaminoxidase (RIMAs), Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SNRIs), Corticotropin-Freisetzungsfaktor(CRF)-Antagonisten, α-Adrenorezeptor-Antagonisten und atypische Antidepressionsmittel.

[0091] Geeignete Norepinephrin-Wiederaufnahmeinhibitoren sind u.a. tert.-Amin-Tricyclen und sek.-Amin-Tricyclen. Geeignete Beispiele für tert.-Amin-Tricyclen sind u.a.: Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin und Trimipramin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon. Geeignete Beispiele für sekundäre Amin-Tricyclen sind u.a.: Amoxapin, Desipramin, Maprotilin, Nortriptylin und Protriptylin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0092] Geeignete selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren sind u.a.: Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0093] Geeignete Monoaminoxidaseinhibitoren sind u.a.: Isocarboxazid, Phenelzin, Tranylcypromin und Selegilin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0094] Geeignete reversible Inhibitoren von Monoaminoxidase sind u.a.: Moclobemid und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0095] Geeignete Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung sind u.a.: Venlafaxin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0096] Geeignete CRF-Antagonisten sind u.a. diejenigen Verbindungen, die in den Internationalen Patentschriften mit den Nummern WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 und WO 94/13677 beschrieben sind.

[0097] Geeignete atypische Antidepressionsmittel sind u.a.: Bupropion, Lithium, Nefazodon, Trazodon und Viloxazin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0098] Geeignete Klassen von Antiangstmitteln sind u.a. Benzodiazepine und 5-HT_{1A}-Agonisten und -Antagonisten, insbesondere 5-HT_{1A}-Teilagonisten, und Corticotropinfreisetzungsfaktor(CRF)-Antagonisten.

[0099] Geeignete Benzodiazepine sind u.a.: Alprazolam, Chlordiazepoxid, Clonazepam, Chlorazepat, Diazepam, Halazepam, Lorazepam, Oxazepam und Prazepam und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0100] Geeignete 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten sind u.a. insbesondere die 5-HT_{1A}-Rezeptor-Teilagonisten Buspiron, Flesinoxan, Gepiron und Ipsaperon und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0101] Deshalb wird in einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein Antidepressions- oder Antiangstmittel zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

[0102] In einem weiteren oder alternativen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Produkt zur Verfügung gestellt, das eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und ein Antidepressions- oder Antiangstmittel als ein Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, separaten oder sequentiellen Verwendung zur Behandlung oder Prävention von Depression und/oder Angst enthält.

[0103] Man wird erkennen, daß zur Behandlung oder Prävention von Eßstörungen, einschließlich Fettleibigkeit, Bulimia nervosa und zwanghafter Eßstörungen, eine Verbindung der vorliegenden Erfindung in Verbindung mit anderen Anorektika verwendet werden kann.

[0104] Die vorliegende Erfindung stellt demgemäß die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) und eines Anorektikums zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Eßstörungen zur Verfügung.

[0105] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Eßstörungen zur Verfügung, wobei das Verfahren die Verabreichung einer derartigen Menge einer Verbindung der Formel (I) und einer derartigen Menge eines Anorektikums an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, umfaßt, daß sie zusammen eine wirksame Linderung ergeben.

[0106] Bei einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die eine Verbindung der Formel (I) und ein Anorektikum zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

[0107] Man wird erkennen, daß die Verbindung der Formel (I) und das Anorektikum als ein Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, separaten oder sequentiellen Verwendung zur Behandlung oder Prävention von Eßstörungen vorliegen können. Solche Kombinationspräparate können zum Beispiel die Form einer Zwillingspackung besitzen.

[0108] Bei einem weiteren oder alternativen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird daher ein Produkt zur Verfügung gestellt, das eine Verbindung der Formel (I) und ein Anorektikum als ein Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, separaten oder sequentiellen Verwendung bei der Behandlung oder Prävention von Eßstörungen enthält.

[0109] Geeignete Anorektika zur Verwendung in Kombination mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Aminorex, Amphechloral, Amphetamin, Benzphetamin, Chlorphentermin, Clobenzorex, Cloforex, Clominorex, Clortermin, Cyclexedrin, Dexfenfluramin, Dextroamphetamin, Diethylpropion, Diphemethoxidin, N-Ethylamphetamin, Fenbutrazat, Fenfluramin, Fenisorex, Fenproporex, Fludorex, Fluminorex, Furfurylmethylamphetamin, Levamfetamin, Levophacetoperan, Mazindol, Mefenorex, Metamfepramon, Methamphetamin, Norpseudoephedrin, Pentorex, Phendimetrazin, Phenmetrazin, Phentermin, Phenylpropanolamin, Picilorex und Sibutramin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0110] Eine besonders geeignete Klasse von Anorektika sind die halogenierten Amphetaminderivate, einschließlich Chlorphentermin, Cloforex, Clortermin, Dexfenfluramin, Fenfluramin, Picilorex und Sibutramin, und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0111] Besonders bevorzugte halogenierte Amphetaminderivate zur Verwendung in Kombination mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung sind u.a. Fenfluramin und Dexfenfluramin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0112] Man wird erkennen, daß zur Behandlung oder Prävention von Fettleibigkeit die Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitor (SSRI) verwendet werden können.

[0113] Die vorliegende Erfindung stellt demgemäß die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) und eines SSRI zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Fettleibigkeit zur Verfügung.

[0114] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Fettleibigkeit zur Verfügung, wobei das Verfahren die Verabreichung einer derartigen Menge einer Verbindung der Formel (I) und einer derartigen Menge an SSRI an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, umfaßt, daß sie zusammen eine wirksame Linderung ergeben.

[0115] In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prävention von Fettleibigkeit zur Verfügung gestellt, welche eine Verbindung der Formel (I) und einen SSRI zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

[0116] Man wird erkennen, daß die Verbindung der Formel (I) und SSRI als ein Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder sequentiellen Verwendung zur Behandlung oder Prävention von Fettleibigkeit vorliegen können. Solche Kombinationspräparate können zum Beispiel in Form einer Zwillingspackung vorliegen.

[0117] Bei einem weiteren oder alternativen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird daher ein Produkt zur Verfügung gestellt, das eine Verbindung der Formel (I) und einen SSRI als ein Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder sequentiellen Verwendung bei der Behandlung oder Prävention von Fettleibigkeit enthält.

[0118] Geeignete selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren zur Verwendung in Kombination mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung sind u.a.: Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0119] So wie hier verwendet, bedeutet "Fettleibigkeit" einen Zustand, bei dem ein Säugetier einen Body Mass Index (BMI), der als Gewicht pro Höhe zum Quadrat (kg/m^2) errechnet wird, von wenigstens 25,9 besitzt. Herkömmlicherweise haben jene Personen mit Normalgewicht einen BMI von 19,9 bis weniger als 25,9.

[0120] Die Fettleibigkeit hierin kann eine beliebige Ursache haben, genetisch oder umweltbedingt. Beispiele für Störungen, die zu Fettleibigkeit führen können oder die die Ursache für Fettleibigkeit sein können, sind u.a. übermäßiges Essen und Bulimie, polyzystische Ovarien, Kraniopharyngenom, das Prader-Willi-Syndrom, Fröhlich-Syndrom, Typ-II-Diabetes, GH-defiziente Subjekte, Kleinwüchsigkeit in der Normalform, Turner-Syndrom und andere pathologische Zustände, die eine verringerte metabolische Aktivität oder eine Abnahme des Ruheenergieverbrauchs als ein Prozentsatz der gesamten fettfreien Masse aufweisen, z.B. Kinder mit akuter lymphoblastischer Leukämie.

[0121] "Behandlung" (von Fettleibigkeit) bedeutet die Verringerung des BMI des Säugetiers auf weniger als etwa 25,9 und Beibehaltung dieses Gewichts wenigstens 6 Monate lang. Die Behandlung führt geeigneterweise zu einer Verringerung der Nahrungs- oder Kalorienaufnahme seitens des Säugetiers.

[0122] "Prävention" (von Fettleibigkeit) bedeutet, das Auftreten von Fettleibigkeit zu verhindern, wenn die Behandlung vor dem Beginn des fettleibigen Zustandes verabreicht wird. Darüber hinaus wird erwartet, daß,

wenn die Behandlung bei bereits fettleibigen Subjekten begonnen wird, eine solche Behandlung medizinische Folgeerscheinungen oder das Fortschreiten medizinischer Folgeerscheinungen von Fettleibigkeit, wie z.B. Arteriosklerose, Typ-II-Diabetes, polyzystische Ovarien, kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoarthritis, dermatologische Störungen, Hypertension, Insulinresistenz, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Gallensteine, verhindert.

[0123] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung umfaßt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), um eine chronobiologische (tagesrhythmusphasenverschiebende) Wirkung zu erzielen und Tagesrhythmusstörungen bei einem Säugetier zu mindern. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Blockierung der Phasenverschiebungswirkungen von Licht bei einem Säugetier.

[0124] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Erhöhung oder Verbesserung der Schlafqualität, insbesondere durch Erhöhung der Schlafeffizienz und durch Steigerung der Schlaferhaltung, sowie zur Prävention und Behandlung von Schlafstörungen und Schlafunruhen bei einem Säugetier.

[0125] Bei einer bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Phasenbeschleunigung oder Phasenverzögerung im Tagesrhythmus eines Subjekts zur Verfügung, wobei das Verfahren die Verabreichung einer geeigneten Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon an ein Subjekt umfaßt.

[0126] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Erhöhung oder Verbesserung der Schlafqualität sowie zur Prävention und Behandlung von Schlafstörungen und Schlafunruhen bei einem Säugetier. Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Erhöhung oder Verbesserung der Schlafqualität durch Erhöhung der Schlafeffizienz und Steigerung der Schlaferhaltung zur Verfügung. Zusätzlich stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prävention und Behandlung von Schlafstörungen und Schlafunruhen bei einem Säugetier zur Verfügung, wobei das Verfahren die Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) oder eines phamarzeutisch annehmbaren Salzes davon umfaßt. Die vorliegende Erfindung eignet sich zur Behandlung von Schlafstörungen, einschließlich Störungen des Beginns und der Erhaltung von Schlaf (Schlaflosigkeiten) ("DIMS"), welche auftreten können aufgrund von psychophysiologischen Ursachen, als Folge psychiatrischer Störungen (insbesondere angstbezogen), durch Arzneimittel- und Alkoholeinnahme und -mißbrauch (insbesondere während Entzugsstadien), DIMS bei Kindern, nächtlichen Muskelzuckungen (nocturnal myoclonus) und Bewegungsunruhe (restless legs) und nichtspezifischen REM-Störungen, wie sie beim Altern auftreten.

[0127] So wie hier verwendet, bedeutet die Bezeichnung "Säugetiere" Tiere mit wirtschaftlicher Bedeutung, wie z.B. Rinder, Schafe und Schweine, insbesondere diejenigen, die Fleisch erzeugen, sowie Haustiere, Sporttiere, Zootiere und Menschen, wobei letztere bevorzugt sind.

[0128] Man wird erkennen, daß, wenn irgendeine hierin beschriebene Kombination verwendet wird, sowohl die Verbindung der Formel (I) als auch der/die andere(n) Wirkstoff(e) innerhalb einer angemessenen Zeit an einen Patienten verabreicht werden. Die Verbindungen können in dem gleichen pharmazeutisch annehmbaren Träger vorliegen und daher gleichzeitig verabreicht werden. Sie können in separaten pharmazeutischen Trägern, wie z.B. herkömmlichen oralen Dosierungsformen, vorliegen, die gleichzeitig eingenommen werden. Die Bezeichnung "Kombination" bedeutet auch den Fall, bei dem die Verbindungen in separaten Dosierungsformen zur Verfügung gestellt und der Reihe nach verabreicht werden. Daher kann zum Beispiel eine wirksame Komponente als eine Tablette verabreicht werden, und anschließend, innerhalb eines angemessenen Zeitraums, kann die zweite wirksame Komponente entweder als eine orale Dosierungsform, wie z.B. eine Tablette, oder als eine schnellauflösende orale Dosierungsform verabreicht werden. Mit "schnellauflösende orale Formulierung" ist eine orale Abgabeform gemeint, die, wenn sie auf die Zunge eines Patienten gegeben wird, sich in etwa 10 Sekunden auflöst.

[0129] Mit "angemessener Zeitraum" ist ein Zeitraum gemeint, der nicht über etwa 1 Stunde liegt. Das heiß zum Beispiel, daß, wenn die erste wirksame Komponente als eine Tablette bereitgestellt wird, die zweite wirksame Komponente dann innerhalb einer Stunde entweder in der selben Art von Dosierungsform oder in einer anderen Dosierungsform, die eine effektive Zufuhr des Medikaments gewährleistet, verabreicht werden soll.

[0130] Das ausgezeichnete pharmakologische Profil der Verbindungen der vorliegenden Erfindung bietet die Möglichkeit für deren Verwendung in der Therapie in niedrigen Dosen, wodurch das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen minimiert wird.

[0131] Bei der Behandlung der Zustände, die in Verbindung mit einem Überschuß an Tachykininen stehen, beträgt eine geeignete Dosiskonzentration etwa 0,001 bis 50 mg/kg pro Tag, insbesondere etwa 0,01 bis etwa 25 mg/kg, wie z.B. von etwa 0,05 bis etwa 10 mg/kg pro Tag.

[0132] Zum Beispiel ist bei der Behandlung von Zuständen, welche die Neurotransmission von Schmerzempfindungen betreffen, eine geeignete Dosiskonzentration etwa 0,001 bis 25 mg/kg pro Tag, vorzugsweise etwa 0,005 bis 10 mg/kg pro Tag, und insbesondere etwa 0,005 bis 5 mg/kg pro Tag. Die Verbindungen können nach einem Regime ein- bis viermal pro Tag, vorzugsweise ein- oder zweimal pro Tag, verabreicht werden.

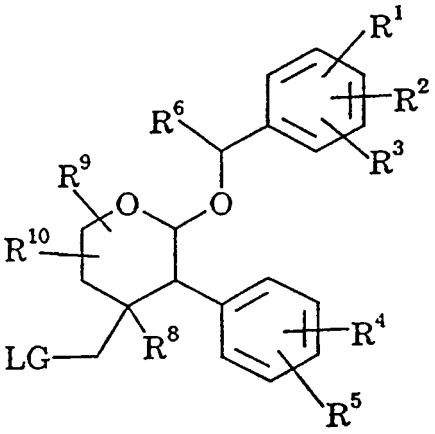
[0133] Bei der Behandlung von Erbrechen ist eine geeignete Dosiskonzentration etwa 0,001 bis 10 mg/kg pro

Tag, vorzugsweise etwa 0,005 bis 5 mg/kg pro Tag, und insbesondere 0,01 bis 3 mg/kg pro Tag. Die Verbindungen können nach einem Regime ein- bis viermal pro Tag, vorzugsweise ein- oder zweimal pro Tag, verabreicht werden.

[0134] Bei der Behandlung von psychiatrischen Störungen ist eine geeignete Dosiskonzentration etwa 0,001 bis 10 mg/kg pro Tag, vorzugsweise etwa 0,005 bis 5 mg/kg pro Tag und insbesondere 0,01 bis 3 mg/kg pro Tag. Die Verbindungen können nach einem Regime ein- bis viermal pro Tag, vorzugsweise ein- oder zweimal pro Tag, verabreicht werden.

[0135] Man wird erkennen, daß die Menge einer Verbindung der Formel (I), die zur Verwendung bei einer beliebigen Behandlung erforderlich ist, nicht nur mit den speziellen ausgewählten Verbindungen oder der speziell ausgewählten Zusammensetzung variieren wird, sondern auch mit dem Verabreichungsweg, der Art des behandelten Zustandes und dem Alter und Zustand des Patienten, und wird letztendlich im Ermessen des behandelnden Arztes liegen.

[0136] Gemäß einem allgemeinen Verfahren (A) können die Verbindungen der Formel (I), worin n 1 ist, durch die Umsetzung einer Verbindung der



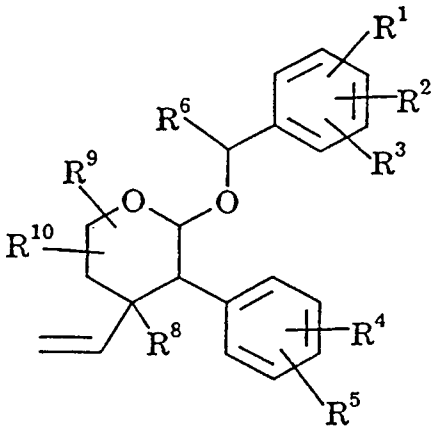
(II),

wobei LG eine geeignete Abgangsgruppe ist, wie z.B. eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe (z.B. Mesylat oder Tosylat) oder ein Halogenatom (z.B. Brom, Chlor oder Iod), durch Umsetzung mit einem geeigneten Amin der Formel $HN^{11}R^{12}$ oder einer heteroaromatischen Verbindung, die sich zur Addition eines fünf- oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Rings, wie in bezug auf Formel (I) definiert, oder einem Azid, wie z.B. Natriumazid, hergestellt werden.

[0137] In jedem Fall wird die Reaktion vorzugsweise bei einer erhöhten Temperatur, zum Beispiel zwischen 40°C und 80°C, insbesondere zwischen 50°C und 60°C, durchgeführt. Die Reaktion mit einer heteroaromatischen Verbindung wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels, wie z.B. Dimethylformamid, durchgeführt. Die Reaktion mit einem Azid wird vorzugsweise in Gegenwart von Dimethylsulfoxid durchgeführt.

[0138] Eine besonders bevorzugte Verbindung der Formel (II) ist die, bei der die Gruppe LG Mesylat ist, d.h. eine Verbindung der Formel (I), bei der R^7 die Gruppe $-OSO_2CH_3$ ist.

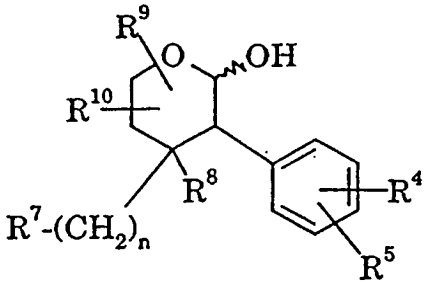
[0139] Gemäß einem weiteren allgemeinen Verfahren (B) können Verbindungen der Formel (I), bei denen R^7 Hydroxy ist und n 1 oder 2 ist, durch die Umwandlung einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), bei der n null ist und R^7 Vinyl ist, nachfolgend als Formel (III) bezeichnet



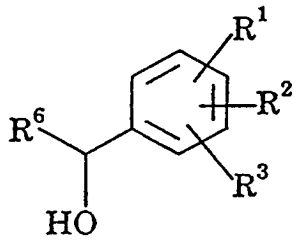
(III),

durch Reaktion mit Ozon, gefolgt von einer Reaktion mit einem Reduktionsmittel, wie z.B. Natriumborhydrid (n ist 1), oder durch Reaktion mit einem Reduktionsmittel, wie z.B. Boran·Tetrahydrofuran-Komplex, gefolgt von Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Base, wie z.B. Natriumhydroxid, hergestellt werden.

[0140] Gemäß einem weiteren allgemeinen Verfahren (C) können Verbindungen der Formel (I) durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V)



(IV)

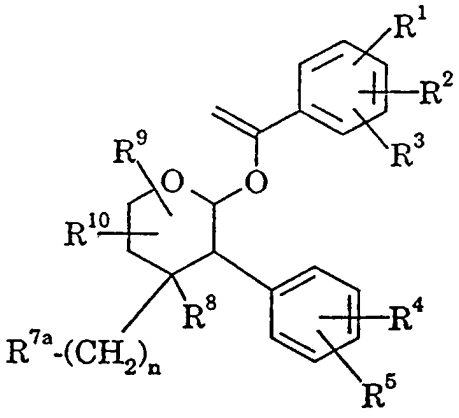


(V)

vorzugsweise in Gegenwart eines Harzkatalysators, wie z.B. Amberlyst™ 15, und 3-Angström-Molekularsieben hergestellt werden.

[0141] Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, zum Beispiel Dichlormethan, zweckmäßigerweise bei Raumtemperatur durchgeführt.

[0142] Gemäß einem weiteren allgemeinen Verfahren (D) können Verbindungen der Formel (I), bei denen R^6 entweder Methyl oder Hydroxymethyl ist, durch die Reaktion einer Verbindung der Formel (VI)



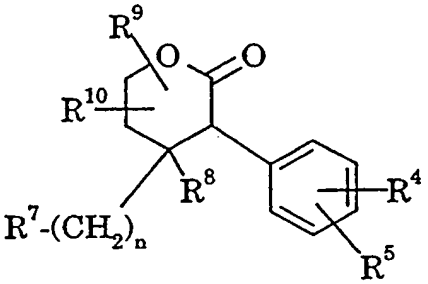
(VI),

wobei R^{7a} wie für R^7 in bezug auf Formel (I) definiert ist, oder vorzugsweise eines Vorläufers davon, entweder unter:

(a) (wenn R^6 Methyl ist) den Bedingungen einer katalytischen Hydrierung (z.B. H_2, $Pd(OH)_2$ auf Kohle) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. einem Ester, zum Beispiel Ethylacetat, oder (b) (wenn R^6 Hydroxymethyl ist) reduzierenden Bedingungen (z.B. Boran oder BH_3·THF), gefolgt von der Behandlung mit Wasserstoffperoxid und einer Base, wie z.B. Natriumhydroxid, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie

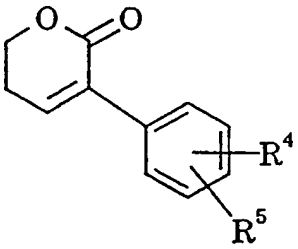
z.B. einem Ether, zum Beispiel Tetrahydrofuran, hergestellt werden.

[0143] Wenn R^{7a} eine Vorläufergruppe ist (wie z.B. eine TBDMS-geschützte Hydroxylgruppe), wird die Entfernung der Schutzgruppe zweckmäßigerweise durch Behandlung mit einer organischen Säure, wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid, bewirkt.
[0144] Weitere Details für geeignete Verfahren können in den begleitenden Beispielen gefunden werden.
[0145] Verbindungen der Formel (II) können durch herkömmliche Verfahren zum Beispiel aus einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), bei der R^7 eine Hydroxylgruppe ist, hergestellt werden. Daher kann zum Beispiel, wenn LG eine Mesylatgruppe ist, eine entsprechende Verbindung der Formel (I), bei der R^7 Hydroxyl ist, mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart einer Base, wie z.B. Triethylamin, umgesetzt werden. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, zum Beispiel Dichlormethan, durchgeführt.
[0146] Verbindungen der Formel (III) können zum Beispiel durch das obige allgemeine Verfahren (C) hergestellt werden.
[0147] Verbindungen der Formel (IV) können durch Reduktion einer Verbindung der Formel (VII)



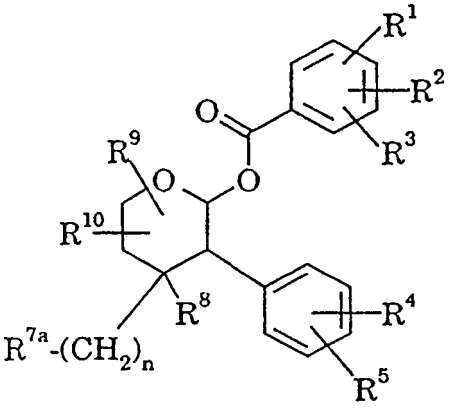
(VII)

durch Anwendung herkömmlicher Bedingungen, wie z.B. Natriumborhydrid in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, wie z.B. Cerchlorid-Hexahydrat, in einem Lösungsmittel, wie z.B. einem Alkohol, zum Beispiel Ethanol, oder durch Verwendung von DIBAL in einem Lösungsmittel, wie z.B. halogeniertem Kohlenwasserstoff, zum Beispiel Dichlormethan, hergestellt werden.
[0148] Verbindungen der Formel (VII), bei denen R^7 Vinyl ist, R^8 Wasserstoff ist und n 1 ist, können aus einer Verbindung der Formel (VIII)



(VIII)

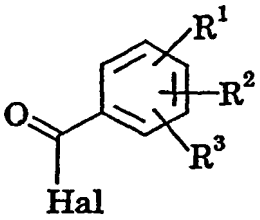
durch Umsetzung mit einem Vinyl-Grignardreagenz, wie z.B. Vinyl-MgBr, vorzugsweise in Gegenwart von Kupfer(I)iodid und eines geeigneten Lösungsmittels, wie z.B. einem Ether, zum Beispiel Tetrahydrofuran, hergestellt werden. Diese Reaktion wird zweckmäßigerweise bei verringerter Temperatur, zum Beispiel unter –40°C und vorzugsweise bei –78°C, durchgeführt.
[0149] Verbindungen der Formel (VI) können durch die Reaktion einer Verbindung der Formel (X)



(X)

mit Dimethyltitanocen in einem Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, Pyridin oder Tetrahydrofuran oder einer Mischung davon, hergestellt werden.

[0150] Verbindungen der Formel (X) können durch die Reaktion einer Verbindung der Formel (VII) mit L-Selectride™ (Lithiumtri-sek.-butylborhydrid), gefolgt von der Behandlung mit einer Verbindung der Formel (XI)



(XI),

wobei Hal ein Halogenatom ist, vorzugsweise Chlor, hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (V), (VII) und (XI) sind entweder bekannte Verbindungen oder können durch Verfahren hergestellt werden, die analog zu den hierin beschriebenen Verfahren sind.

[0151] Man wird erkennen, daß die oben beschriebene allgemeine Methodik angepaßt werden kann, wobei Verfahren verwendet werden, die dem Durchschnittsfachmann leicht ersichtlich sind, um weitere Verbindungen der vorliegenden Erfindung herzustellen.

[0152] Während irgendeiner der obigen Synthesesequenzen kann es notwendig und/oder wünschenswert sein, empfindliche oder reaktive Gruppen an irgendwelchen der betroffenen Moleküle zu schützen. Dies kann mittels konventioneller Schutzgruppen erreicht werden, wie z.B. durch diejenigen, die in Protective Groups in Organic Chemistry, Hrsg. J.F.W. Mc.Omie, Plenum Press, 1973; und T.W. Greene und P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, beschrieben sind. Die Schutzgruppen können in einem geeigneten späteren Stadium unter Verwendung aus dem Stand der Technik bekannter Verfahren entfernt werden.

[0153] Die veranschaulichten Verbindungen dieser Erfindung wurden durch die auf den Seiten 36 bis 39 der Internationalen Patentschrift Nr. WO 93/01165 beschriebenen Verfahren getestet. Eine allgemeine Beschreibung eines solchen Verfahrens ist folgende:

ASSAY 1: NK-1-Rezeptorbindung

[0154] Die NK-1-Rezeptorbindungsassays werden in intakten Ovarienzellen chinesischer Hamster (CHO), die den menschlichen NK-1-Rezeptor exprimieren, unter Verwendung einer Modifikation der Assaybedingungen, die von Cascieri et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 42, 458, beschrieben wurden, durchgeführt. Typischerweise wird der Rezeptor bei einer Konzentration von 3×10^5 Rezeptoren pro Zelle exprimiert. Die Zellen werden in Monoschichtkulturen kultiviert, mit enzymfreier Dissoziationslösung (Speciality Media Inc.) von der Platte gelöst und gewaschen, bevor sie in dem Assay verwendet werden. ^{125}I-Tyr^8-Substanz P (0,1 nM, 2000 Ci/mmol; New England Nuclear) wird in Gegenwart oder Abwesenheit von Testverbindungen (gelöst in 5 µl Dimethylsulfoxid, DMSO) mit 5×10^4 CHO-Zellen inkubiert. Die Ligandenbindung wird in 0,25 ml 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, das 5 mM $MnCl_2$, 150 mM NaCl, 0,02 Rinderserumalbumin (Sigma), 50 µg/ml Chymostatin (Peninsula), 0,1 nM Phenylmethylsulfonylfluorid, 2 µg/ml Pepstatin, 2 µg/ml Leupeptin und 2,8 µg/ml Furoylsaccharin enthält, durchgeführt. Die Inkubation verläuft bei Raumtemperatur, bis ein Gleichgewicht erreicht ist (>40 Minu-

ten), und der Rezeptor-Ligand-Komplex wird durch Filtration über GF/C-Filter, die in 0,1%igem Polyethylenimin vorgeweicht worden waren, unter Verwendung eines Tomtek-96-Vertiefungen-Ernters geerntet. Die nichtspezifische Bindung wird durch Verwendung eines Überschusses an Substanz P (1 μM) ermittelt und stellt <10% der Gesamtbindung dar.

[0155] Es wurde gefunden, daß die hierin veranschaulichten Verbindungen bei diesem Testverfahren mit einem IC_{50}-wert am NK_1-Rezeptor von weniger als 100 nM wirksam waren.

[0156] Die folgenden nichtlimitierenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung der Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung:

BESCHREIBUNG 1

3-Phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-on

[0157] Vinylmagnesiumbromid (77 ml, 1M THF) wurde zu einer Aufschlämmung von Kupfer(I)iodid (7,37 g) in Tetrahydrofuran (80 ml) bei –78°C unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Diese Mischung wurde 30 Minuten lang bei –40°C gerührt, dann wieder auf –78°C abgekühlt. Eine Lösung von 3-Phenyl-5,6-dihydro-2-pyron (J. Org. Chem. 1967, 32, 2354) (4,6 g) und Chlortrimethylsilan (3,28 ml) in THF (80 ml) wurde zu der gerührten Mischung hinzugegeben. Die Dünnschichtchromatographie zeigte, daß sämtliches Ausgangsmaterial reagiert hatte. Die Mischung wurde bei –78°C mit Ammoniumchlorid (gesättigte wäßrige Lösung) gequencht, und man ließ die resultierende Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte sie 2 Stunden lang, bis die wäßrige Schicht dunkelblau wurde. Die Mischung wurde durch Celite™ filtriert, um alle unlöslichen organischen Bestandteile zu entfernen, und die Lösung wurde mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt, um ein gelbes Öl zu ergeben. Dieses wurde auf Silica unter Verwendung von 30–40% Ether in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung (4,9 g, kristallisierte beim Stehen aus) als eine Mischung aus cis- und trans-Isomeren (2:1) zu erhalten. Die Umkristallisation dieser Mischung aus Ether-Hexan ergab das reine cis-Isomer als weiße Prismen.

Signale für das cis-Lacton: ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,95–2,15 (2H, m), 2,91–3,00 (1H, m), 3,51 (1H, d, J 5,8 Hz), 4,59–4,65 (2H, m), 4,93–5,00 (2H, m), 5,48–5,58 (1H, m), 7,17–7,19 (2H, m), 7,26–7,35 (3H, m).

Signale für das trans-Lacton: ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,89–1,99 (1H, m), 2,10–2,18 (1H, m), 2,79–2,85 (1H, m), 3,51 (1H, d, J 10,3 Hz), 4,43–4,57 (2H, m), 4,90–5,01 (2H, m), 5,66 (1H, hept, J 17,2, 10,4, 7,0 Hz), 7,16–7,20 (2H, m), 7,23–7,36 (3H, m).

BESCHREIBUNG 2

(2RS,3SR,4SR)-2-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzoyloxy)-3-phenyl-4-vinyltetra-hydropyran

[0158] Die Verbindung von Beschreibung 1 (1,8 g, Isomerengemisch) wurde in THF (30 ml) gelöst und die Lösung unter einer Stickstoffatmosphäre auf –78°C abgekühlt. L-Selectride™ (9,8 ml, 1M in THF) wurde tropfenweise zugegeben, um eine klare gelbe Lösung zu ergeben; diese Lösung wurde 30 Minuten lang bei –78°C gerührt. 3,5-Bis(trifluormethyl)benzoylchlorid (1,7 ml) wurde zu der Lösung hinzugegeben, und die DC-Analyse zeigte, daß sämtliches Ausgangsmaterial reagiert hatte. Die Reaktionsmischung wurde bei niedriger Temperatur gequencht (Ammoniumchlorid) und anschließend mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, um ein gelbes Öl zu ergeben. Dieses wurde auf Silica unter Verwendung von 5% Ether in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72–1,77 (1H, m), 2,00–2,10 (1H, m), 2,84–2,96 (1H, m), 3,33 (1H, dd, J 3,1, 3,0 Hz), 3,88 (1H, ddd, J 12,1, 12,0, 3,3), 4,30 (1H, ddd, J 12,1, 4,5, 4,5), 5,02–5,07 (2H, m), 5,72 (1H, hept, J 17,2, 10,1, 7 Hz), 6,32 (1H, d, 3,1 Hz), 7,25–7,33 (3H, m), 7,40–7,43 (2H, m), 7,99 (1H, s), 8,19 (2H, s).

BESCHREIBUNG 3

(2RS,3SR,4RS)-2-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)benzoyloxy)-4-formyl-3-phenyltetrahydropyran

[0159] Die Verbindung von Beschreibung 2 (5,1 g) wurde in einer Mischung aus Dichlormethan (75 ml) und Methanol (50 ml) gelöst. Diese Lösung wurde unter einer inerten Atmosphäre auf –78°C abgekühlt. Ozon wurde durch die farblose Lösung geleitet, bis eine blaue Färbung bestehen blieb; die Lösung wurde anschließend mit Sauerstoff gespült, um überschüssiges Ozon zu entfernen. Dimethylsulfid (20 ml) wurde zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat dispergiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet

($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben. Diese Verbindung wurde zu diesem Zeitpunkt nicht weiter gereinigt. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,95–2,02 (1H, m), 2,36–2,46 (1H, m), 3,15 (1H, q, J 5,5 Hz), 3,80–3,87 (2H, m), 4,16–4,23 (1H, m), 6,60 (1H, d, J 2,6 Hz), 7,20–7,39 (5H, m), 8,05 (1H, s), 8,35 (2H, s), 9,75 (1H, s).

BESCHREIBUNG 4

(2RS,3SR,4SR)-2-(3,5-Bis(trifluozmethyl)phenyl)benzoyloxy)-4-formyl-3-phenyltetrahydropyran

[0160] Die Verbindung von Beschreibung 3 (1,8 g) wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit Diazabicycloundecan (0,15 ml) versetzt. Diese Lösung wurde 2 Stunden lang gerührt und die Mischung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde auf Silica gereinigt, wobei 10–20% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel verwendet wurde, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben, das beim Stehen auskristallisierte (1,59 g). ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,92–2,13 (2H, m), 3,43–3,57 (2H, m), 4,02 (2H, dd, J 12,3, 3,4 Hz), 6,41 (1H, d, 4,2 Hz), 7,22–7,31 (5H, m), 8,07 (1H, s), 8,36 (2H, s), 9,57 (1H, d, J 3,0 Hz).

BESCHREIBUNG 5

(2RS,3SR,4SR)-2-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)benzoyloxy)-4-hydroxymethyl-3-phenyltetrahydropyran

[0161] Die Verbindung von Beschreibung 4 (1,96 g) wurde in Dichlorethan (20 ml) gelöst und portionsweise mit Triacetoxyborhydrid (1,86 g) versetzt. Die Mischung wurde 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Dünnschichtchromatographieanalyse zeigte, daß noch etwas Ausgangsmaterial verblieben war; daher wurden zusätzliche Aliquote Reduktionsmittel portionsweise zugegeben (3 × 500 mg), bis eine vollständige Reduktion stattgefunden hatte. Die Mischung wurde auf Natriumhydrogencarbonat (gesättigte wäßrige Lösung) gegossen und gerührt, bis alle Trübung verschwunden war. Die organische Schicht wurde mit zusätzlicher Natriumhydrogencarbonatlösung, Salzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (2 g) zu ergeben. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,82–1,97 (1H, m), 2,04–2,10 (1H, m), 2,60–2,74 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J 12,2, 3,2 Hz), 3,38–3,46 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,98–4,05 (2H, m), 6,33 (1H, d, J 3,2 Hz), 7,20–7,31 (5H, m), 8,07 (1H, s), 8,42 (2H, s).

BESCHREIBUNG 6

(2RS,3SR,4SR)-2-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)benzoyloxy)-4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0162] Die Verbindung von Beschreibung 5 (2,0 g) wurde in Dimethylformamid (3 ml) gelöst und mit Imidazol (758 mg) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (807 mg) versetzt. Die resultierende Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, bis die DC-Analyse bestätigte, daß das gesamte Ausgangsmaterial reagiert hatte. Die Lösung wurde mit Wasser (30 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, um ein farbloses Öl zu ergeben. Dieses wurde auf Silica unter Verwendung von 3% Ether in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung (2 g) zu ergeben. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ –0,13 (3H, s), –0,06 (3H, s), 0,86 (9H, s), 1,86–2,02 (2H, m), 2,52–2,71 (1H, m), 3,15 (1H, dd, 12,1, 3,2 Hz), 3,32 (1H, dd, 10,0, 6,0 Hz), 3,54 (1H, dd, 10,0, 2,8 Hz), 3,93–4,09 (2H, m), 6,32 (1H, d, J 3,2 Hz), 7,17–7,27 (5H, m), 8,07 (1H, s), 8,43 (2H, s).

BESCHREIBUNG 7

(2RS,3SR,4SR)-2-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethylenoxy)-4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0163] Die Verbindung von Beschreibung 6 (1,0 g) wurde in Toluol (1 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und mit einer Dimethyltitanocenlösung (12 ml, 0,3M) versetzt. Die resultierende rote Lösung wurde mit einem Firestone-Ventil entgast und mit Stickstoff gespült (3mal) und 1 Stunde lang bei 80°C gerührt. Eine weitere Portion Dimethyltitanocen (15 ml) wurde zugegeben und das Rühren 3 Stunden lang fortgesetzt. Die Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum eingeengt; Hexan wurde zugegeben, um anorganische Salze auszufällen, und diese wurden durch Filtration durch Celite™ entfernt. Die Hexanlösung wurde eingeengt und der Rückstand auf Silica unter Verwendung von 0,5% Triethylamin in Hexan auf 2% Ether in Hexan gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl (0,65 g) zu ergeben. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ –0,16 (3H, s), –0,09 (3H, s), 0,84 (9H,

s), 1,87–1,90 (2H, m), 2,55–2,67 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J 12,1, 3,3 Hz), 3,32 (1H, dd, J 10,0, 6,0 Hz), 3,50 (1H, dd, J 10,0, 2,7 Hz), 3,80–3,97 (2H, m), 4,80 (2H, dd, J 16,8, 2,9 Hz), 5,41 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,22–7,27 (2H, m), 7,32–7,34 (3H, m), 7,78 (1H, s), 7,90 (2H, s).

BESCHREIBUNG 8

(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy)-4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0164] Die Verbindung von Beschreibung 7 (600 mg) wurde in Ethylacetat (50 ml) gelöst und mit Palladiumhydroxid (10% auf Kohle) versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei 40 psi Wasserstoff hydriert. Die Lösung wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und eingeengt, um ein klares Öl zu ergeben. Dieses wurde auf Silica unter Verwendung von 30–40% Dichlormethan in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein klares Öl zu ergeben (543 g). ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ –0,16 (3H, s), –0,10 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,68–1,82 (1H, m), 1,86–1,94 (1H, m), 2,50–2,63 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J 12,0, 3,1 Hz), 3,20 (1H, dd, J 9,8, 6,5 Hz), 3,42 (1H, dd, J 9,8, 2,8 Hz), 3,74–3,78 (1H, m), 4,01–4,10 (1H, m), 4,45 (1H, d, J 3,2 Hz), 4,88 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,21–7,27 (7H, m), 7,59 (1H, s).

BESCHREIBUNG 9

5,6-Dihydro-3-phenylpyran-2-on

[0165] Eine Lösung von 3-Brom-5,6-dihydropyran-2-on (Org. Syn., 1996, 73, 231) (74,9 g), Phenylboronsäure (51,8 g), Kaliumcarbonat (294 g) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (3,4 g) in Toluol wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 24 Stunden lang erhitzt (100°C). Die abgekühlte Lösung wurde durch Zugabe von Ethylacetat (1000 ml) und Wasser (1000 ml) verdünnt und die Mischung durch Hiflo™ filtriert. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$), im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol und anschließend Toluol kristallisiert, um die Titelverbindung zu ergeben, 43 g. Schmp. 100–101°C.

BESCHREIBUNG 10

trans-3-Phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-on

[0166] Eine Mischung aus cis- und trans-3-Phenyl-4-vinyl-5,6-dihydropyran-2-on (Beschreibung 1, 5,25 g, Verhältnis 2:1) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde in einem Ölbad (80°C) mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,2 g) 30 Minuten lang erwärmt. Die abgekühlte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und eine Lösung des Rückstandes in Dichlormethan (50 ml) durch ein Kieselgelkissen filtriert. Nach dem Waschen des Kieselgels mit Dichlormethan (50 ml) wurde das vereinte Filtrat zur Trockene eingedampft (4,8 g, cis:trans-Verhältnis 1:19) und ohne weitere Reinigung verwendet. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,99–1,89 (1H, m), 2,18–2,10 (1H, m), 2,88–2,79 (1H, m), 3,50 (1H, d, J 10,3 Hz), 4,57–4,443 (2H, m), 5,03–4,90 (2H, m), 5,71–5,63 (1H, m), 7,36–7,16 (5H, m).

BESCHREIBUNG 11

trans-3-Phenyl-4-vinyltetrahydropyran-2-ol

[0167] Zu einer gekühlten (–30°C) Lösung von Irans-3-Phenyl-4-vinyl-5,6-dihydropyran-2-on (Beschreibung 10, 0,97 g) in Ethanol (21 ml) wurde eine Lösung von Cerchlorid-Hexahydrat (1,79 g) in Wasser (7 ml) zugegeben, gefolgt von einer langsamen Zugabe von Natriumborhydrid (0,18 g) (so daß eine Innentemperatur von –20°C bis –30°C beibehalten wurde). Nach 30minütigem Rühren der Lösung bei –30°C wurde Aceton (2 ml) zugegeben. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und zur Trockene eingedampft (0,92 g), wobei eine Mischung aus 2,3-cis:trans-Lactolisomeren (etwa 30:70, gemäß NMR) erhalten wurde. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,67–1,80 (m), 2,35 (d, J 2,0 Hz), 2,38 (1,6H, dd, J 11,4 Hz und 8,3 Hz), 2,6 (1,9H, m), 2,8 (dd, J 12,0 Hz und 2,7 Hz), 3,2 (m), 3,75 (m), 4,15 (m), 4,24 (dd, J 12,2 Hz und 3,0 Hz), 4,78–4,87 (m), 4,95 (dt, J 17,2 und 1,36 Hz), 5,20 (dd, J 5,8 Hz und 2,9 Hz), 5,46–5,57 (m), 7,18–7,34 (m).

BESCHREIBUNG 12

3,5-Bis(trifluormethyl)styroloxid

[0168] Eine Lösung von 3,5-Bis(trifluormethyl)styrol (13,3 g) und m-Chlorperbenzoesäure (21 g) in Dichlormethan (100 ml) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde mit Wasser (100 ml) und Dichlormethan (100 ml) verdünnt und die organische Phase weiter mit Wasser (2 × 100 ml) und gesättigter Salzlösung (100 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie auf Silica (Elution mit Isohexan, gefolgt von 10% Ethylacetat in Isohexan) gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,79 (1H, dd, J 6,0 Hz und 2,7 Hz), 3,23 (1H, dd, J 5,9 Hz und 4,5 Hz), 3,99 (1H, dd, J 4,4 Hz und 2,7 Hz), 7,74 (2H, s), 7,82 (1H, s).

BESCHREIBUNG 13

2-Benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)-1-hydroxyethan

[0169] Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von 3,5-Bis(trifluormethyl)styroloxid (Beschreibung 12, 0,5 g) und Benzylalkohol (1 g) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde Natriumhydrid (50%ig in Mineralöl, 48 mg) zugegeben. Die Lösung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Weiteres Natriumhydrid (20 mg) wurde zugegeben und die Lösung 2 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie auf Silica (Elution mit steigenden Konzentrationen an Ethylacetat in Isohexan, 0–20%) gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 3,22 (1H, d, J 3,1 Hz), 3,48 (1H, dd, J 8,2 Hz und 9,6 Hz), 3,67 (1H, dd, J 9,7 Hz und 3,5 Hz), 4,57 (1H, s), 4,98 (1H, m), 7,23–7,37 (5H, m), 7,80 (1H, s), 7,83 (2H, s).

BESCHREIBUNG 14

(2RS,3SR,4RS,8SR)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran und
(2RS,3RS,4SR,8SR)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran

[0170] Eine Lösung des Produkts von Beschreibung 11 (2 g) und des Produkts von Beschreibung 13 (3,73 g) in Dichlormethan (10 ml) wurde 5 Tage lang mit Amberlyst™ 15 (0,5 g) und 3Å-Molekularsieben (2 g) bei Raumtemperatur gerührt. Die filtrierte Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie auf Silica (Elution mit steigenden Anteilen an Dichlormethan in Isohexan (5–100%)) gereinigt.

Isomer 1

(schneller eluierend, als Mischung aus Haupt- und Nebenisomeren, etwa 10:4): ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53–1,80 (4,1H, m), 2,72 (1H, dd, J 12,0 Hz und 3,2 Hz), 2,82 (0,4H, dd, J 12,2 Hz und 3,2 Hz), 3,1–3,3 (2,8H, m), 3,52 (1H, dd, J 10,3 Hz und 4,7 Hz), 3,60 (1H, m), 3,73 (1H, dd, J 10,2 Hz und 6,8 Hz), 4,117 (1H, dd, J 16,9 Hz und 2,7 Hz), 4,20 (1H, td, J 12,5 Hz und 2,8 Hz), 4,53 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,58 (2H, ABd, J 12,2 Hz), 4,75–5,0 (7H, m), 5,52 (1,5H, m), 6,98 (0,7H, m), 7,06 (0,7H, dd, J 7,7 Hz und 2,1 Hz), 7,17–7,4 (17H, m), 7,62 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,8 (0,4H, s), 7,83 (0, 8H, s).

Isomer 2

(langsamer eluierendes Hauptisomer): ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,71 (2H, m), 2,44–2,58 (2H, m), 3,43 (1H, dd, J 10,2 Hz und 6,0 Hz), 3,58 (1H, m), 3,70 (1H, dd, J 10,1 Hz und 5,5 Hz), 4,15 (1H, dt, J 11,8 Hz und 3,6 Hz), 4,29 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,44 (1H, ABd, J 12,2 Hz), 4,49 (1H, ABd, J 12,1 Hz), 4,78 (1H, d, J 1,7 Hz), 4,82 (1H, d, J 3,1 Hz), 5,02 (1H, t, J 5,8 Hz), 5,49 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,14 (2H, dd, J 7,7 Hz und 2,1 Hz), 7,24–7,35 (8H, m), 7,68 (1H, s).

BESCHREIBUNG 15

Benzyl-4-methylpiperidin-4-carboxylat

(i) N-Butoxycarbonylpiperidin-4-carbonsäure

[0171] Isonipecotinsäure (6,42 g) wurde in einer 4:1-Mischung aus Tetrahydrofuran:Wasser (100 ml) gelöst, Kaliumcarbonat (10,3 g) und Di-tert.-butyldicarbonat (11,4 g) wurden zugegeben, und man rührte über Nacht. Das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (100 ml) und Ethylacetat (100 ml) dispergiert, die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 75 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die Lösung wurde filtriert, zur Trockene eingedampft, um N-Butoxycarbonylpiperidin-4-carbonsäure (11,6 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (9H, s), 1,58–1,71 (2H, m), 1,87–1,95 (2H, m), 2,45–2,53 (1H, m), 2,81–2,90 (2H, m), 3,97–4,04 (2H, m).

(ii) Benzyl-N-butoxycarbonylpiperidin-4-carboxylat

[0172] N-Butoxycarbonyl-4-piperidincarbonsäure (4,6 g) wurde in Dimethylformamid (20 ml) gelöst und unter eine Stickstoffatmosphäre gegeben. Benzylbromid (2,9 ml) und Kaliumcarbonat (8,3 g) wurden zugegeben und 3 Stunden lang auf 60°C erwärmt. Das Dimethylformamid wurde im Vakuum entfernt, und es wurde mit Toluol azeotrop destilliert (dreimal). Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser dispergiert und die wäßrige Phase mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die Lösung wurde filtriert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie auf Kieselgel (Elution mit Isohexan, das steigende Konzentrationsmengen an Ethylacetat (5–30%) enthielt) gereinigt, um Benzyl-N-butoxycarbonylpiperidin-4-carboxylat als ein klares Öl zu ergeben (7,68 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (9H, s), 1,61–1,70 (2H, m), 1,87–1,94 (2H, m), 2,45–2,53 (1H, m), 2,77–2,87 (2H, m), 23,96–4,06 (2H, m), 5,13 (2H, s), 7,28–7,38 (5H, m).

(iii) Benzyl-N-butoxycarbonyl-4-methylpiperidin-4-carboxylat

[0173] Der Benzylester (5,18 g) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran (40 ml) gelöst und auf –78°C abgekühlt, Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (32,5 ml, 0,5M in Toluol) wurde tropfenweise zugegeben, wobei die Innentemperatur unter –60°C gehalten wurde. Die Reaktion wurde 15 Minuten lang bei –78°C gerührt, Methyliodid (2,5 ml) wurde zugegeben, und man ließ die Temperatur auf Raumtemperatur steigen. Wasser (5 ml) wurde zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (100 ml) und Wasser (100 ml) dispergiert. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 60 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie auf Kieselgel (Elution mit Isohexan, das steigende Konzentrationen an Ethylacetat (2,5–5%) enthielt) gereinigt, um ein klares Öl zu ergeben (3,4 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, s), 1,33–1,42 (2H, m), 1,44 (9H, s), 2,05–2,12 (2H, m), 2,95–3,03 (2H, m), 3,68–3,78 (2H, m), 5,14 (2H, s), 7,30–7,39 (5H, m).

(iv) Benzyl-4-methylpiperidin-4-carboxylat

[0174] Das Boc-geschützte Amin (2,8 g) wurde in Dichlormethan (4 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt, Trifluoressigsäure (2 ml) wurde tropfenweise zugegeben, und man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 1 Stunde wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (50 ml) und gesätt. K_2CO_3 (50 ml) dispergiert. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, zur Trockene eingedampft, um einen weißen Feststoff zu ergeben (1,91 g). MS m/z (ES^+) 234 (M+H).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, s), –1,40 (2H, ddd, J 10 Hz, 10 Hz, 3,9 Hz), 1,98 (1H, s), 2,10 (2H, dm, J 16,5 Hz), 2,67 (2H, ddd, J 10,3 Hz, 10,3 Hz, 2,8 Hz), 2,91 (2H, m), 5,14 (2H, s), 7,28–7,39 (5H, m).

BESCHREIBUNG 16

(±)-Ethyl-3-methylpiperidin-3-carboxylat

(i) Ethyl-N-(t-butyloxycarbonyl)nipecotat

[0175] Di-t-butyldicarbonat (138,8 g, 0,63 mol) wurde in Dichlormethan (500 ml) gelöst und die resultierende Lösung in einem Eisbad gekühlt. Ethylnipecotat (100 g, 0,64 mol) in Dichlormethan (100 ml) wurde tropfenweise zu der gerührten Lösung hinzugegeben, was zu einer starken Trübung führte. Diese Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und wurde anschließend eingedampft, wobei ein farbloses Öl zurückblieb, das beim Stehen kristallisierte (161 g). Schmp. 39–40°C.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,55–1,76 (3H, m), 2,02–2,09 (1H, m), 2,40–2,49 (1H, m), 2,81 (1H, dt), 2,85–3,11 (1H, s. br. m), 3,86–3,95 (1H, m), 4,14 (2H, q, J 7,1 Hz), 4,12–4,16 (1H, br. m). MS (ES^+) m/z 258 (MH^+, 15%), 202 (MH^+ –56, 80%), 184 (MH^+ –74, 10%), 158 (MH^+ –100, 10%).

(ii) Ethyl-N-t-butyloxycarbonyl-3-methylpiperidin-3-carboxylat

[0176] Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (1200 ml, 0,5M in Toluol, 0,6 mol) wurde in einen 3-Hals-3-Liter-Kolben, der mit einem darüber angebrachten Rührer ausgestattet war, gegeben, gefolgt von Tetrahydrofuran (90 ml), und die Lösung wurde auf –78°C abgekühlt. Ethyl-N-(t-butyloxycarbonyl)nipecotat (100 g, 0,39 ml) in Tetrahydrofuran (90 ml) wurde tropfenweise zugegeben, und man ließ die resultierende Lösung 15 Minuten lang altern. Iodmethan (37,4 ml, 85,2 g, 0,6 mol) wurde tropfenweise zu der gerührten Lösung zugegeben, wobei die Temperatur unter –70°C gehalten wurde. Die resultierende Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt und die organische Schicht mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und eingedampft, um ein gelbes Öl zu ergeben. Dieses wurde auf einem Silicapfropfen unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, um das Produkt (94 g, 90%) als ein blaßgelbes Öl zu ergeben.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 (3H, s), 1,25 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,45 (9H, br. s), 1,52–1,62 (3H, m), 1,98–2,06 (1H, m), 3,13 (1H, d, J 13,3 Hz), 3,19–3,30 (1H, m), 3,39–3,47 (1H, m), 3,83 (1H, d, J 13,3 Hz), 4,08–4,16 (2H, m).
MS (ES^+) m/z 272 (MH^+, 15%), 216 (MH^+ –56, 100%), 198 (MH^+ –74, 80%), 172 (MH^+ –100, 10%).

(iii) Ethyl-3-methylpiperidinium-3-carboxylat-Hydrochlorid

[0177] Durch eine gekühlte (0°C) Lösung von Ethyl-N-t-butyloxycarbonyl-3-methylpiperidin-3-carboxylat (94,1 g) in Ethylacetat (2500 ml) wurde Chlorwasserstoffgas geleitet, bis die Lösung gesättigt war. Man ließ die Lösung 16 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen und dampfte sie dann unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat auskristallisiert, um die erste Ausbeute der Titelverbindung, 59 g, (zusammen mit weiteren 12,9 g Material aus der zweiten Ausbeute) zu ergeben, Schmp. 143–144°C.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (3H, s), 1,27 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,32–1,49 (2H, m), 1,50–1,60 (1H, m), 2,12–2,21 (1H, m), 2,41 (1H, d, J 13,0 Hz), 2,57–2,62 (1H, m), 2,90–2,95 (1H, m), 3,32 (1H, d, J 13,0 Hz), 4,11–4,23 (2H, m).
MS (ES^+) m/z 172 (MH^+, 100).

BESCHREIBUNG 17

4-(4-Methyltriazol-3-yl)piperidin-Hydrochlorid

N-Benzyloxycarbonyl-4-(N^4-methyl(thiosemicarbazido)carbonyl)piperidin

[0178] N-Benzyloxycarbonyl-4-(hydrazinocarbonyl)piperidin (231 g) wurde in Toluol (500 ml) gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von Methylisothiocyanat (90 g) in Toluol (50 ml) versetzt. Nach 1 Stunde wurde der resultierende Niederschlag abgetrennt, mit Ether gewaschen und getrocknet, um die Titelverbindung (280 g) zu ergeben.

ii) N-Benzyloxycarbonyl-4-(5-mercapto-4-methyltriazol-3-yl)piperidin

[0179] Natrium (54 g) wurde in Methanol (785 ml) gelöst, indem Portionen mit 4–5 g unter Kühlung in einem Eisbad zugegeben wurden. Zu der erhaltenen methanolischen NaOMe-Lösung wurde die Verbindung von Schritt (i) (270 g) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Kühler 1 Stunde lang refluxiert. An-

schließend wurde sie in einem Eisbad unter Rühren mit wäßriger Essigsäure (400 ml), die 135 ml (141 g) Säure enthielt, verdünnt. Bei der Zugabe der letzten Portion Säure fiel ein Feststoff aus. Er wurde abgetrennt, mit Ether gewaschen und getrocknet, um die Titelverbindung (230 g) zu ergeben.

iii) N-Benzyloxycarbonyl-4-(4-methyltriazol-3-yl)piperidin

[0180] Die Verbindung von Schritt (ii) (225 g) wurde gelöst, indem 15–20-g-Portionen zu konzentrierter Salpetersäure (10M, 500 ml) in einem Eisbad unter Rühren zugegeben wurden. Die Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt und unter kontinuierlicher Zugabe von Eis auf eine eiskalte KOH-Lösung (600 g) gegossen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in 4 Teile aufgetrennt, und jeder 500 ml große Teil wurde mit 300 ml Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung zu ergeben.

iv) 4-(4-Methyltriazol-3-yl)piperidin-Hydrochlorid

[0181] Die Verbindung von Schritt (iii) wurde bis zu einem Volumen von 400 ml wieder in Methanol gelöst. Anschließend wurden 5% Pd/C und konzentrierte HCl (50 ml) zu der Lösung hinzugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden lang bei einem Wasserstoffdruck von 100 atm und einer Temperatur von 90°C hydriert. Die Mischung wurde abgekühlt, filtriert und eingedampft. Der resultierende ölige Rückstand wurde am Rückfluß in Isopropanol (100 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde konzentrierte HCl (50 ml) zugegeben. Man ließ die Mischung bei 5°C 3 Tage lang kristallisieren und filtrierte sie dann, um die Titelverbindung (135 g) zu ergeben.
^{1}H-NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 1,90–2,15 (4H, m), 2,88–3,10 (2H, m), 3,20–3,50 (3H, m), 3,77 (3H, s), 9,30 (1H, s). MS (Cl^+) m/z 167 (MH^+, 100).

BESCHREIBUNG 18

3-(4-Fluor)phenyl-5,6-dihydro-2-pyranon

[0182] Die Titelverbindung wurde durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beschreibung 9 beschriebenen Verfahren war, wobei 3-Brom-5,6-dihydropyran-2-on und 4-Fluorphenylboronsäure verwendet wurden.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 2,60–2,65 (2H, m), 4,47–4,51 (2H, m), 6,98 (1H, t, J 4,5 Hz), 7,02–7,08 (2H, m), 7,42–7,47 (2H, m).

BESCHREIBUNG 19

trans-3-(4-Fluor)phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyranon

[0183] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beschreibung 18 durch ein Verfahren, das analog zu dem in Beschreibung 1 beschriebenen Verfahren war, gefolgt von einem Verfahren analog zu Beschreibung 10, hergestellt.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,88–2,07 (1H, m), 2,10–2,19 (1H, m), 2,72–2,83 (1H, m), 3,47 (1H, d, J 10,7 Hz), 4,41–4,58 (2H, m), 4,88 (1H, d, J 10,3 Hz), 4,99 (1H, d, J 10,3 Hz), 5,57–5,68 (1H, m), 6,94–7,08 (2H, m), 7,09–7,18 (2H, m).

BESCHREIBUNG 20

3,4-trans-3-(4-Fluor)phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-2-ol

[0184] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beschreibung 19 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beschreibung 11 beschriebenen Verfahren war.
Diastereomerenmischung: ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55–1,81 (m), 2,36 (1H, dd, J 11,4, 8,3 Hz, H-$3_{Isomer\ 1}$), 2,44–2,57 (m), 2,58–2,67 (m), 2,75 (1H, dd, J 11,8, 2,6 Hz, H-$3_{Isomer\ 2}$), 2,92–3,08 (m), 3,10 (1H, d, J 4,9 Hz), 3,51–3,76 (m), 3,79–3,91 (m), 4,03–4,23 (m), 4,70–4,78 (m), 4,79–5,07 (m), 5,11–5,20 (m), 5,40–5,52 (m), 6,91–7,05 (m), 7,08–7,18 (m), 7,19–7,28 (m).

BESCHREIBUNG 21

(S)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethan-1,2-diol

[0185] 3,5-Bis(trifluormethyl)styrol (13 g) wurde in einer Mischung aus Wasser (270 ml) und 2-Methylpropan-2-ol (270 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. AD-Mix-α (76 g) wurde in einer Portion zugegeben, und man ließ die Reaktion innerhalb von 72 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde die Mischung auf 0°C abgekühlt, Natriumsulfit (81 g) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung in Ethylacetat (3 × 250 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Salzlösung, $MgSO_4$) und unter vermindertem Druck eingeengt, um das Produkt als einen rohen orangen Feststoff zu ergeben, der auf Silica mit 35% Ethylacetat/Isohexan als Elutionsmittel gereinigt wurde, um das Produkt als einen kristallinen weißen Feststoff (chirale HPLC, Enantiomerenüberschuß 92,2% zu ergeben. Dieser wurde aus Toluol umkristallisiert, um die Titelverbindung als weiße Fasern zu ergeben (chirale HPLC, Enantiomerenüberschuß 96,2%.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,98–2,04 (1H, m), 2,81 (1H, d, J 2,44 Hz), 3,62-3,69 (1H, m), 3,84-3,90 (1H, m), 4,92-4,98 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,86 (1H, s).

BESCHREIBUNG 22

(S)-2-Benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethanol

[0186] (S)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethan-1,2-diol (11,45 g) und Di-n-butylzinnoxid (10,40 g) wurden in Toluol (200 ml) gelöst und in einer Dean-und-Stark-Apparatur 16 Stunden lang refluxiert. Das Toluol wurde unter vermindertem Druck entfernt, in N,N-Dimethylformamid (200 ml) suspendiertes Cäsiumfluorid (12,70 g) wurde zugegeben und die Reaktion 1 Stunde lang gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser verdünnt und durch Hyflo™ filtriert, bevor sie unter vermindertem Druck eingeengt und in Ethylacetat extrahiert wurde. Die organische Phase wurde getrocknet (Salzlösung, $MgSO_4$) und unter vermindertem Druck zu einem rohen braunen Öl eingeengt. Dieses wurde auf Silica mit 20% Ethylacetat/Isohexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl zu ergeben.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3,04 (1H, d, J 2,6 Hz), 3,50 (1H, t, J 9,0 Hz), 3,69 (1H, dd, J 9,6, 7,2 Hz), 4,60 (1H, s), 4,98–5,03 (1H, s), 7,29–7,38 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,85 (2H, s).

BESCHREIBUNG 23

(2R,3S,4R,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran und
(2R,3R,4S,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0187] Die Titelverbindungen wurden aus dem Produkt von Beschreibung 22 und dem Produkt von Beschreibung 11 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beschreibung 14 beschriebenen Verfahren war.

Isomer 1 (2,3-cis-3,4-trans)

(schneller eluierend, als eine Mischung aus Haupt- und Nebenisomeren, etwa 10:4): ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53–1,80 (4,1H, m), 2,72 (1H, dd, J 12,0 Hz und 3,2 Hz), 2,82 (0,4H, dd, J 12,2 Hz und 3,2 Hz), 3,1–3,3 (2,8H, m), 3,52 (1H, dd, J 10,3 Hz und 4,7 Hz), 3,60 (1H, m), 3,73 (1H, dd, J 10,2 Hz und 6,8 Hz), 4,117 (1H, dd, J 16,9 Hz und 2,7 Hz), 4,20 (1H, td, J 12,5 Hz und 2,8 Hz), 4,53 (1H, d, 3,1 Hz), 4,58 (2H, ABd, J 12,2 Hz), 4,75–5,0 (7H, m), 5,52 (1,5H, m), 6,98 (0,7H, m), 7,06 (0,7H, dd, J 7,7 Hz und 2,1 Hz), 7,17–7,4 (17H, m), 7,62 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,8 (0,4H, s), 7,83 (0,8H, s).

Isomer 2 (2,3-trans-3,4-trans)

(langsamer eluierendes Hauptisomer): ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,71 (2H, m), 2,44–2,58 (2H, m), 3,43 (1H, dd, J 10,2 Hz und 6,0 Hz), 3,58 (1H, m), 3,70 (1H, dd, J 10,1 Hz und 5,5 Hz), 4,15 (1H, dt, J 11,8 Hz und 3,6 Hz), 4,29 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,44 (1H, ABd, J 12,2 Hz), 4,49 (1H, ABd, J 12,1 Hz), 4,78 (1H, d, J 1,7 Hz), 4,82 (1H, d, J 3,1 Hz), 5,02 (1H, t, J 5,8 Hz), 5,49 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,14 (2H, dd, J 7,7 Hz und 2,1 Hz), 7,24–7,35 (8H, m), 7,68 (1H, s).

BESCHREIBUNG 24

(2R,3S,4S,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(hydroxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0188] Die Titelverbindung wurde aus Isomer 1 (Beschreibung 23) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (1H, t, J 5,3 Hz), 1,73 (1H, td, J 11,8, 5,1 Hz), 1,91 (1H, br. d, J 13,2 Hz), 2,58–2,71 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J 12,1, 3,1 Hz), 3,27–3,36 (1H, m), 3,46–3,58 (2H, m), 3,70–3,81 (2H, m), 4,19 (1H, td, J 11,4, 2,6 Hz), 4,50 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,56 (1H, d, J 12,3 Hz), 4,59 (1H, d, J 12,3 Hz), 4,99 (1H, dd, J 6,6, 4,7 Hz), 7,20–7,36 (12H, m), 7,62 (1H, s).

BESCHREIBUNG 25

(2R,3S,4S,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(2-hydroxyethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0189] Die Titelverbindung wurde aus Isomer 1 (Beschreibung 23) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 20 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12–1,21 (1H, m), 1,48–1,64 (2H, m), 1,95 (1H, br. d, J 13,5 Hz), 3,52 (1H, dd, J 10,2, 4,8 Hz), 3,58–3,64 (1H, m), 3,68–3,75 (1H, m), 4,11–4,19 (1H, m), 4,48 (1H, d, J 1,9 Hz), 4,56 (1H, dd, J 14,5, 11,3 Hz), 4,97 (1H, dd, J 6,6, 4,8 Hz), 7,18–7,37 (12H, m), 7,61 (1H, s).

BESCHREIBUNG 26

(2R,3R,4R,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(hydroxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0190] Die Titelverbindung wurde aus Isomer 2 (Beschreibung 23) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (1H, t, J 5,1 Hz), 7,58–1,72 (1H, m), 1,78–1,84 (1H, m), 1,91–2,03 (1H, m), 2,59 (1H, dd, J 11,6, 8,4 Hz), 3,23–3,31 (1H, m), 3,37–3,45 (2H, m), 3,56 (1H, td, J 12,0, 2,4 Hz), 3,69 (1H, dd, J 10,2, 5,5 Hz), 4,18 (1H, ddd, J 11,7, 4,6, 1,7 Hz), 4,31 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,44 (1H, d, J 12,2 Hz), 4,48 (1H, d, J 12,2 Hz), 5,02 (1H, t, J 5,8 Hz), 7,03–7,15 (4H, m), 7,19–7,30 (9H, m), 7,68 (1H, s).

BESCHREIBUNG 27

(2R,3R,4R,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(2-hydroxyethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0191] Die Titelverbindung wurde aus Isomer 2 (Beschreibung 23) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 20 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19–1,29 (1H, m), 1,41–1,55 (2H, m), 1,80 (1H, dt, 13,5, 1,9 Hz), 1,90–2,02 (1H, m), 2,45 (1H, dd, J 11,4, 8,4 Hz), 3,38–3,56 (4H, m), 3,68 (1H, dd, J 10,1, 5,5 Hz), 4,09–4,15 (1H, m), 4,26 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,46 (1H, dd, J 20,0, 12,1 Hz), 5,00 (1H, t, J 5,7 Hz), 7,01–7,07 (2H, m), 7,09–7,13 (2H, m), 7,17–7,28 (8H, m), 7,67 (1H, s).

BESCHREIBUNG 28

(2R,3S,4S,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(methansulfonyloxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0192] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beschreibung 24 durch Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,62–1,35 (1H, m), 1,91–1,98 (1H, m), 2,77 (3H, s), 2,80 (1H, d, J 3,0 Hz), 2,83–2,93 (1H, m), 3,53 (1H, dd, J 10,2, 4,5 Hz), 3,68–3,86 (3H, m), 4,08 (1H, dd, J 9,8, 3,0 Hz), 4,15–4,24 (1H, m), 4,49–4,62 (2H, m), 4,98 (1H, dd, J 6,8, 4,5 Hz), 7,18–7,38 (12H, m), 7,62 (1H, s).

BESCHREIBUNG 29

(2R,3S,4R,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(2-methansulfonyloxy ethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0193] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beschreibung 25 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22–1,39 (1H, m), 1,49–1,58 (1H, m), 1,72–1,83 (1H, m), 1,92 (1H, br. d, J 12,7 Hz), 2,59–2,68 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,53 (1H, dd, J 10,2, 4,7 Hz), 3,72 (1H, dd, J 10,2, 6,6 Hz), 4,12–4,22 (3H, m), 4,49 (1H, d, J 1,5 Hz), 4,58 (2H, s), 4,97 (1H, dd, J 6,6, 4,7 Hz), 7,18–7,39 (12H, m), 7,62 (1H, s).

BESCHREIBUNG 30

(2R,3R,4R,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluomnethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(methansulfonyloxy methyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0194] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beschreibung 26 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,66–1,88 (2H, m), 2,15–2,28 (1H, m), 2,63 (1H, dd, J 11,6, 8,2 Hz), 2,83 (3H, s), 3,41 (1H, dd, J 10,2, 5,9 Hz), 3,56 (1H, td, J 11,9, 2,4 Hz), 3,68 (1H, dd, J 10,2, 5,6 Hz), 3,81 (1H, dd, J 9,8, 6,8 Hz), 3,96 (1H, dd, J 9,8, 3,4 Hz), 4,18 (1H, ddd, J 11,8, 4,6, 1,8 Hz), 4,31 (1H, d, J 8,2 Hz), 4,44 (1H, d, J 12,2 Hz), 4,50 (1H, d, J 12,2 Hz), 5,02 (1H, t, J 5,7 Hz), 7,03–7,15 (4H, m), 7,19–7,32 (9H, m), 7, 68 (1H, s).

BESCHREIBUNG 31

(2R,3R,4S,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(2-methansulfonyloxy ethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0195] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beschreibung 27 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32–1,56 (2H, m), 1,59–1,72 (1H, m), 1,81 (1H, dd, J 13,4, 1,6 Hz), 1,69–2,02 (1H, m), 2,45 (1H, dd, J 11,4, 8,4 Hz), 2,85 (3H, s), 3,41 (1H, dd, J 10,1, 5,9 Hz), 3,54 (1H, td, J 11,9, 1,8 Hz), 3,67 (1H, dd, J 10,1, 5,5 Hz), 3,97 (2H, m), 4,15 (1H, dd, J 12,1, 3,5 Hz), 4,27 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,43 (1H, d, J 12,2 Hz), 4,49 (1H, d, J 12,2 Hz), 5,00 (1H, t, J 5,8 Hz), 7,01 (2H, m), 7,09–7,31 (10H, m), 7,68 (1H, s).

BESCHREIBUNG 32

(3R)-(+)-Ethyl-3-methylpiperidin-3-carboxylat

[0196] (±)-Ethyl-3-methylpiperidin-3-carboxylat-Hydrochlorid (53 g, 0,25 mol, Beschreibung 16(iii)) wurde zwischen Dichlormethan und wäßrigem Kaliumcarbonat (pH 10) aufgetrennt. Die wäßrige Phase wurde (zweimal) mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und zu einer Lösung des Rückstandes, gelöst in 20% Ethylacetat/Propan-2-ol (200 ml), wurde eine Lösung von D-Dibenzoylweinsäure (22,8 g, 0,064 mol) in 20% Ethylacetat/Propan-2-ol (200 ml) zugegeben. Nach dem teilweisen Eindampfen der Lösung (auf etwa 300 ml) wurde sie abgekühlt (+5°C), um das kristalline (D)-Dibenzoylweinsäuresalz (24,5 g) zu ergeben, Schmp. 178–180°C.
[0197] Das Salz wurde wie oben zwischen Dichlormethan und wäßrigem Kaliumcarbonat (pH 10) aufgetrennt, um die freie Base als ein Öl zu ergeben $[\alpha]_D$ = +9,0° (c=1 MeOH). Chirale HPLC-Chiralpak AD (250 × 4,6 mm) 10% Ethanol in Hexan; 1 ml/Minute, 210 nM: >99% Enantiomerenüberschuß. MS m/z 172 (M+H, 100%).
[0198] Eine Probe dieses Materials wurde als das Hydrochloridsalz aus Ethylacetat-Methanol als farblose Nadeln auskristallisiert. 143–144°C $[\alpha]_D$ = –5,0° (c=1 MeOH).
^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 1,26 (3H, s), 1,30 (3H, d, J 7,1 Hz), 1,58–1,64 (2H, m), 1,85–1,88 (1H, m), 2,18–2,23 (1H, m), 2,85 (1H, d, J 12,9 Hz), 2,91–2,98 (1H, m), 3,23–3,31 (1H, m), 3,59 (1H, br. d, J 12,9 Hz), 4,19–4,31 (2H, m). MS m/z 172 (M+H, 100%).

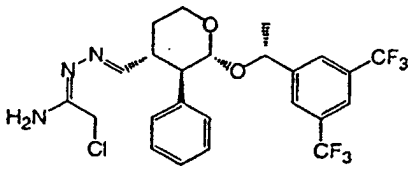
BESCHREIBUNG 33

(3S)-(–)-Ethyl-3-methylpiperidin-3-carboxylat

[0199] Die Titelverbindung wurde durch das Verfahren von Beschreibung 32 unter Verwendung von L-Dibenzoylweinsäure als Auftrennmittel hergestellt.

BESCHREIBUNG 34

N-[(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-ylmethylen] -N'-(1-amino-2-chlorethyliden)hydrazin



i) Der Aldehyd von Beispiel 45 (1,0 g) wurde in Methanol (5 ml) gelöst, N,N-Dimethylhydrazin wurde zugegeben und die resultierende Lösung über Nacht gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt, um das erwünschte N,N'-Dimethylhydrazon als ein klares Öl zu ergeben, das beim Stehen auskristallisierte. MS (ES^+) m/z 489 (M+H, 100%), 231 (M+H-257, 50%).
ii) Die Verbindung aus dem obigen Schritt (i) (1,1 g) wurde in Ethanol (9 ml) gelöst und mit Hydrazinhydrat (1 ml, Überschuß) versetzt. Die Lösung wurde 12 Stunden lang auf 80°C erwärmt. Die resultierende Lösung wurde im Vakuum eingeengt, um das unsubstituierte Hydrazon als ein klares Öl zu ergeben. MS (ES^+) m/z 461 (M+H, 10%), 203 (M+H-257, 100%).
iii) Die Verbindung aus dem obigen Schritt (ii) (1,0 g) wurde in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 2-Chloracetimidat (8 ml × 0,3M Lösung in Methanol) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Lösung im Vakuum eingeengt und die resultierende Lösung zwischen Ethylacetat und Wasser dispergiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silica unter Verwendung von 10–50% Ethylacetat in Hexan gereinigt. Dies ergab die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff, 300 mg. MS (ES^+) m/z 536 (M+H, 10%) 278 (M+H-257, 100%).

BEISPIEL 1

(2RS,3SR,4RS,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran und (2RS,3RS,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran

[0200] Eine Lösung der Mischung aus den Lactolisomeren von trans-3-Phenyl-4-vinyltetrahydropyran-2-ol (Beschreibung 11, 7,4 g) und (±)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethanol (10 g) in Dichlormethan wurde mit Amberlyst™-I5-Harz (10 g) und 3Å-Molekularsieben (10 g) 16 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde filtriert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution mit steigenden Mengen an Dichlormethan in Isohexan, 0–20%) gereinigt.

Isomer 1

(2R/S,3S/R,4R/S,8R/S)-3,4-trans-2,3-cis-Isomer (früher eluierend): ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,75 (1H, qd, J 12,3 Hz und 4,9 Hz), 2,71 (1H, dd, J 12,0 Hz und 3,1 Hz), 3,14 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J 11,3 Hz und 4,0 Hz), 4,06 (1H, td, J 13,3 Hz und 2,52 Hz), 4,48 (1H, d, J 3,08 Hz), 4,86 (2H, m), 4,97 (1H, d, J 17,2 Hz), 5,52 (1H, m), 7,27–7,18 (7H, m), 7,59 (1H, s).

Isomer 2 und 3

(etwa 1:1-Mischung aus Isomeren mit unbestimmter relativer Stereochemie):
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,00 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,07 (3H, d, J 6,4 Hz), 1,72 (4H, m), 2,55 (1H, dd, J 11,5 Hz und 7,9 Hz), 2,62 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J 12,0 Hz und 3,2 Hz), 3,02 (1H, m), 3,60 (2H, m), 3,75 (1H, td, J 11,3 Hz und 3,8 Hz), 4,07 (1H, dm, J etwa 11,4 Hz), 4,59 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,67 (1H, q, J 6,41 Hz), 4,73 (1H, q, J 6,4 Hz), 4,82–4,97 (5H, m), 5,47–5,57 (2H, m), 7,20–7,65 (12H, m), 7,65 (2H, s), 7,71 (1H, s), 7,77 (2H, s), 7,78 (1H, s).

Isomer 4

(2R/S,3R/S,4S/R,8R/S)-3,4-trans-2,3-trans-Isomer (später eluierend):
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,73–1,67 (2H, m), 2,55–2,42 (2H, m), 3,62–3,55 (1H, m), 4,13 (1H, dt, J 11,8 Hz und 3,6 Hz), 4,23 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,77 (1H, d, J 2,2 Hz), 4,81 (1H, scheinb. s), 4,96 (1H, q, J 6,6 Hz), 4,48 (1H, m), 6,99–7,02 (2H, m), 7,25–7,18 (5H, m), 7,66 (1H, s).

BEISPIEL 2

(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-hydroxymethyl-3-phenyltetrahydropyran

Verfahren 1

[0201] Die Verbindung von Beschreibung 8 (530 mg) wurde in THF (5 ml) gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (1,1 ml, 1M in THF) versetzt, und die resultierende braune Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereint und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Der Rückstand wurde auf Silica unter Verwendung von 20–25% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (408 mg). ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (1H, t, J 5,4 Hz), 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,66–1,80 (1H, m), 1,92–2,00 (1H, m), 2,58–2,72 (1H, m), 2,75 (1H, dd, J 12,0, 3,0 Hz), 3,27–3,32 (1H, m), 3,48–3,52 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J 11,1, 3,6 Hz), 4,06 (1H, scheinb. t, J 10,8 Hz), 4,46 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,89 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,22 (2H, s), 7,25–7,29 (5H, m), 7,60 (1H, s).

Verfahren 2

[0202] (2RS,3SR,4RS,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran (3,4-Irans-2,3-cis, Isomer 1, Beispiel 1, 2,41 g) wurde in Dichlormethan (30 ml) und Methanol (30 ml) gelöst. Diese Lösung wurde unter einer inerten Atmosphäre auf –78°C abgekühlt, und durch die Lösung wurde Ozon geleitet, bis die Lösung eine dauerhafte Blaufärbung entwickelte. Die Lösung wurde anschließend mit Stickstoff gespült, gefolgt von der vorsichtigen Zugabe von Natriumborhydrid (1,02 g). Die Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt und die organische Phase weiter mit Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Chromatographie auf Silica (Elution mit steigenden Konzentrationen (5–15%) an Ethylacetat in Isohexan) gereinigt. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (1H, t, J 5,4 Hz), 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,66–1,80 (1H, m), 1,92–2,00 (1H, m), 2,58–2,72 (1H, m), 2,75 (1H, dd, J 12,0, 3,0 Hz), 3,27–3,32 (1H, m), 3,48–3,52 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J 11,1, 3,6 Hz), 4,06 (1H, scheinb. t, J 10,8 Hz), 4,46 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,89 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,22 (2H, s), 7,25–7,29 (5H, m), 7,60 (1H, s).

BEISPIEL 3

(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(methansulfonyloxy)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0203] Die Verbindung von Beispiel 2 (350 mg) wurde in Dichlormethan gelöst und mit Triethylamin (195 µl) versetzt. Methansulfonylchlorid (99 µl) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung 30 Minuten lang gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser, Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (420 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,79 (1H, dddd, J 12,0, 12,0, 12,0, 5,1 Hz), 1,98 (1H, d, br.), 2,77 (3H, s), 2,77 (1H, dd, J 12,0, 3,1 Hz), 2,87–2,97 (1H, m), 3,78–3,85 (2H, m), 4,02–4,10 (2H, m), 4,47 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,89 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,20 (2H, s), 7,23–7,34 (5H, m), 7,60 (1H, s).

BEISPIEL 4

(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran und (2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran

[0204] Eine Lösung der Mischung aus Lactolisomeren von trans-3-Phenyl-4-vinyltetrahydropyran-2-ol (Be-

schreibung 11, 15,8 g) und (R)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethanol (20 g) in Dichlormethan (200 ml) wurde mit Amberlyst™-I5-Harz (5 g) und 3Å-Molekularsieben (15 g) 72 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde filtriert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution mit steigenden Mengen Dichlormethan in Isohexan, 0–20%) gereinigt.

Isomer 1

(2R,3S,4R,8R)-3,4-trans-2,3-cis-Isomer (früher eluierend): ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,75 (1H, qd, J 12,3 Hz und 4,9 Hz), 2,71 (1H, dd, J 12,0 Hz und 3,1 Hz), 3,14 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J 11,3 Hz und 4,0 Hz), 4,06 (1H, td, J 13,3 Hz und 2,52 Hz), 4,48 (1H, d, J 3,08 Hz), 4,86 (2H, m), 4,97 (1H, d, J 17,2 Hz), 5,52 (1H, m), 7,27–7,18 (7H, m), 7, 59 (1H, s).

Isomer 2 und 3

(Etwa 1:1-Mischung aus Isomeren mit unbestimmter relativer Stereochemie):
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,00 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,07 (3H, d, J 6,4 Hz), 1,72 (4H, m), 2,55 (1H, dd, J 11,5 Hz und 7,9 Hz), 2,62 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J 12,0 Hz und 3,2 Hz), 3,02 (1H, m), 3,60 (2H, m), 3,75 (1H, td, J 11,3 Hz und 3,8 Hz), 4,07 (1H, dm, J etwa 11,4 Hz), 4,59 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,67 (1H, q, J 6,41 Hz), 4,73 (1H, q, J 6,4 Hz), 4,82–4,97 (5H, m), 5,47–5,57 (2H, m), 7,20–7,65 (12H, m), 7,65 (2H, s), 7,71 (1H, s), 7,77 (2H, s), 7,78 (1H, s).

Isomer 4

(2R,3R,4S,8R)-3,4-trans-2,3-trans-Isomer (später eluierend): ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,73–1,67 (2H, m), 2,55–2,42 (2H, m), 3,62–3,55 (1H, m), 4,13 (1H, dt, J 11,8 Hz und 3,6 Hz), 4,23 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,77 (1H, d, J 2,2 Hz), 4,81 (1H, scheinb. s), 4,96 (1H, q, J 6,6 Hz), 4,48 (1H, m), 6,99–7,02 (2H, m), 7,25–7,18 (5H, m), 7,66 (1H, s).

BEISPIEL 5

(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-hydroxymethyl-3-phenyltetrahydropyran

[0205] (2R,3S,4S,8R)-2-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl-1-oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran (3,4-trans-2,3-cis, Isomer 1, Beispiel 4, 3,95 g) wurde in Dichlormethan (40 ml) und Methanol (40 ml) gelöst. Diese Lösung wurde unter einer inerten Atmosphäre auf –78°C abgekühlt, und durch die Lösung wurde Ozon geleitet, bis die Lösung eine dauerhafte Blaufärbung entwickelte. Die Lösung wurde anschließend mit Stickstoff gespült, gefolgt von der vorsichtigen Zugabe von Natriumborhydrid (1,68 g). Die Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt und die organische Phase weiter mit Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Chromatographie auf Silica (Elution mit steigenden Konzentrationen (5–15%) an Ethylacetat in Isohexan) gereinigt.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (1H, t, J 5,4 Hz), 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,66–1,80 (1H, m), 1,92–2,00 (1H, m), 2,58–2,72 (1H, m), 2,75 (1H, dd, J 12,0, 3,0 Hz), 3,27–3,32 (1H, m), 3,48–3,52 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J 11,1, 3,6 Hz), 4,06 (1H, scheinb. t, J 10,8 Hz), 4,46 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,89 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,22 (2H, s), 7,25–7,29 (5H, m), 7,60 (1H, s).

BEISPIEL 6

(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(methansulfonyloxy)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0206] Die Verbindung von Beispiel 5 (2,63 mg) wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit Triethylamin (1,23 ml) versetzt. Methansulfonylchlorid (0,68 ml) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung 1 Stunde lang gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser, Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (3,18 g). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,79 (1H, dddd, J 12,0, 12,0, 12,0, 5,1 Hz), 1,98 (1H, br. d), 2,77 (3H, s), 2,77 (1H, dd, J 12,0, 3,1 Hz), 2,87–2,97 (1H, m), 3,78–3,85 (2H, m), 4,02–4,10 (2H, m), 4,47 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,89 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,20 (2H, s), 7,23–7,34 (5H, m), 7,60 (1H, s).

BEISPIEL 7

(2RS,3SR,4SR,8RS)-4-Azidomethyl-2-(1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyltetrahydropyran

[0207] Die Verbindung von Beispiel 3 (280 mg) wurde in Dimethylsulfoxid (1 ml) gelöst und mit Natriumazid (132 mg) versetzt. Die Mischung wurde 3 Stunden lang auf 50°C erwärmt. Die Mischung wurde abgekühlt, mit Wasser (10 ml) verdünnt und diese Suspension mit Ether (4 × 10 ml) extrahiert, bis die wäßrige Schicht klar war. Die etherischen Extrakte wurden vereint und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, um die Titelverbindung als ein klares Öl zu ergeben (180 mg). ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,62–1,76 (1H, m), 1,90–1,95 (1H, m), 2,64–2,76 (2H, m), 2,94 (1H, dd, J 12,2, 7,0 Hz), 3,24 (1H, dd, J 11,3, 3,7 Hz), 4,04 (1H, t, J 10,8 Hz), 4,46 (1H, d, J 2,4 Hz), 4,88 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,21 (2H, s), 7,24–7,32 (5H, m), 7,60 (1H, s).

BEISPIEL 8

(2RS,3SR,4SR,8RS)-4-Aminomethyl-2-(1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyltetrahydropyran

[0208] Die Verbindung von Beispiel 7 (180 mg) wurde in 2-Propanol (10 ml) gelöst und mit Palladium (105 auf Kohle) versetzt. Diese Mischung wurde 2 Stunden lang bei 40 psi geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, und das Filtrat wurde eingeengt, um die Titelverbindung als ein Öl zu ergeben. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50 (1H, dddd, 12,8, 12,8, 12,8, 5,0 Hz), 1,85–1,89 (1H, m), 2,25 (1H, dd, J 12,6, 7,8 Hz), 2,39–2,47 (1H, m), 2,54 (1H, dd, J 12,7, 3,1 Hz), 2,59 (1H, dd, J 12,0, 3,2 Hz), 3,72 (1H, dd, J 11,1, 4,0 Hz), 4,00 (1H, ddd, J 13,2, 13,2, 2,4 Hz), 4,37 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,81 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,14 (2H, s), 7,16–7,24 (5H, m), 7,52 (1H, s). MS (ES^+) m/z 448 (M+1, 100%).

BEISPIEL 9

(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(dimethylamino)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0209] Die Verbindung von Beispiel 8 (150 mg) wurde in Isopropanol (10 ml) gelöst und die Lösung mit wäßrigem Formaldehyd (2 ml), Chloroform (30 µl) und Palladiumhydroxid auf Kohle (50 mg, 10%) versetzt. Diese Mischung wurde 4 Stunden lang bei 40 psi hydriert. Die Mischung wurde filtriert, um den Katalysator zu entfernen, das Filtrat wurde eingedampft und in Ethylacetat gelöst und mit Kaliumcarbonat (wäßrige Lösung) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt. Der Rückstand wurde auf Silica unter Verwendung von Mitteldruckchromatographie mit 0,5% wäßrigem Ammoniak, 10% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt. Dies ergab die Titelverbindung als ein klares Öl. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,46–1,52 (1H, m), 1,95–2,05 (1H, m), 2,10-2,26 (2H, m), 2,19 (6H, s), 2,56 (1H, dd, J 11,9, 3,0 Hz), 2,59–2,68 (1H, m), 3,76 (1H, ddd, J 11,1, 4,8, 1,0 Hz), 4,02 (1H, ddd, J 11,4, 11,4, 2,4 Hz), 4,42 (1H, d, J 3,0 Hz), 4,88 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,19 (2H, s), 7,21–7,31 (5H, m), 7,59 (1H, s). MS (ES^+) m/z 476 (M+1, 100%).

BEISPIEL 10

(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(pyrrolidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran-Hydrochloridsalz

[0210] Die Verbindung von Beispiel 3 (0,2 g) wurde in Pyrrolidin (2 ml) gelöst und die Lösung 1 Stunde lang erwärmt (60°C). Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie auf Silica (Elution mit steigenden Anteilen an Methanol/wäßrigem Ammoniak (100:4) in Dichlormethan, 0–10%) gereinigt. Das Produkt wurde zur Trockene eingedampft, in Diethylether (1 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurde 1M HCl in Diethylether (1 Äquivalent) zugegeben. Die sich bildenden Kristalle wurden durch Filtration entfernt und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben. Schmp. 206°C; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,67 (1H, qd, J 11,0 Hz und 4,84 Hz), 1,94 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,63 (4H, m), 2,84 (2H, m), 2,94 (1H, d, J 14,9 Hz), 3,83 (3H, m), 4,04 (1H, t, J 11,6 Hz), 4,44 (1H, d, J 3 Hz), 4,89 (1H, q, J 6,64 Hz), 7,20 (2H, s), 7,20–7,34 (5H, m), 7,60 (1H, s), 12,16 (1H, s).

[0211] Die Beispiele 11, 12, 15, 16, 17 (Tabelle 1) wurden durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 10 beschriebenen Verfahren war, wobei entweder das einzelne Enantiomer Beispiel 6 oder das racemische Mesylat Beispiel 3 als Ausgangsmaterial verwendet wurde.

BEISPIEL 13

(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(1,2,4-triazol-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0212] Die Verbindung von Beispiel 3 (0,2 g) wurde in Dimethylformamid (4 ml) gelöst, und zu dieser Lösung wurde 1,2,4-Triazol (0,052 g) zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde lang erwärmt (60°C). Die abgekühlte Lösung wurde zwischen Ethylacetat und Wasser dispergiert. Die organische Phase wurde weitere drei Mal mit Wasser und mit gesättigter Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Chromatographie auf Silica (Elution mit steigenden Anteilen an Methanol/wäßrigem Ammoniak (100:4) in Dichlormethan, 0–10%) gereinigt. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, s), 1,62 (2H, m), 2,66 (1H, dd, J 12,2 Hz und 3,1 Hz), 3,09 (1H, m), 3,74 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J 13,9 Hz und 3,6 Hz), 4,46 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,86 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,19 (2H, s), 7,26–7,37 (5H, m), 7,60 (1H, s), 7,776 (1H, s), 7,94 (1H, s).

[0213] Die Beispiele 14, 18, 19 (Tabelle 1) wurden durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 13 beschriebenen Verfahren war, wobei entweder das einzelne Enantiomer Beispiel 6 oder das racemische Mesylat Beispiel 3 als Ausgangsmaterial verwendet wurde.

BEISPIEL 20

(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-hydroxyethyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0214] Zu einer gekühlten (–20°C) Lösung der Verbindung von Beispiel 1 (Isomer 1, 486 mg) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von Boran·Tetrahydrofuran-Komplex (3,28 ml, 1M in Tetrahydrofuran) zugegeben, und man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 30minütigem Rühren wurde die Reaktion wieder abgekühlt und langsam mit einer vorgemischten Lösung von 2M Natriumhydroxid (4 ml) und 1 ml 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt. Die Reaktion wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt, und die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Salzlösung, $MgSO_4$) und unter vermindertem Druck eingeengt, um 520 mg rohes farbloses Öl zu ergeben. Dieses wurde auf Silica mit 30% Ethylacetat/Isohexan als Elutionsmittel gereinigt, um das erwünschte Produkt als ein farbloses Öl zu ergeben (328 mg). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 1,05 (1H, t, J 5,4 Hz), 1,08–1,18 (1H, m), 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50–1,58 (2H, m), 1,95 (1H, br. d, J 12,8 Hz), 2,60–1,64 (2H, m), 3,58–3,64 (2H, m), 3,74 (1H, ddd, J 11,2, 4,9, 1,4 Hz), 4,00–4,07 (1H, m), 4,44 (1H, d, J 1,9 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,20–7,30 (7H, m), 7,59 (1H, s).

BEISPIEL 21

(2RS,3SR,4RS,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-methansulfonyloxy)ethyl-3-phenyltetrahydropyran

[0215] Die Verbindung von Beispiel 20 (1,6 g) wurde in Dichlormethan (0°C) (3,5 ml) gelöst und mit Triethylamin (0,67 ml) versetzt. Methansulfonylchlorid (0,35 ml) wurde tropfenweise hinzugegeben und die Mischung 45 Minuten lang gerührt. Weiteres Triethylamin (0,13 ml) und Methansulfonylchlorid (0,24 ml) wurden zugegeben, und nach 5 Minuten wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und die Lösung mit Wasser, Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (1,6 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 1,27–1,34 (1H, m), 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50–1,52 (1H, m), 1,54–1,56 (1H, m), 1,93–1,96 (1H, m), 2,60–2,65 (2H, m), 2,93 (3H, s), 3,76 (1H, dd, J 11,2, 4,7 Hz), 4,03 (1H, t, J 11,2 Hz), 4,10–4,18 (2H, m), 4,44 (1H, br. s), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,17 (2H, s), 7,20–7,31 (5H, m), 7,60 (1H, s).

BEISPIEL 22

(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-hydroxyethyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0216] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 4 (Isomer 1) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 20 beschriebenen Verfahren war. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 1,05 (1H, t, J 5,4 Hz), 1,08–1,18 (1H, m), 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50–1,58 (2H, m), 1,95 (1H, br. d, J 12,8 Hz), 2,60–2,64 (2H, m), 3,58–3,64 (2H, m), 3,74 (1H, ddd, J 11,2, 4,9, 1,4 Hz), 4,00–4,07 (1H, m), 4,44 (1H, d, J 1,9 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,20–7,30 (7H, m), 7,59 (1H, s).

BEISPIEL 23

(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-methansulfonyloxy)ethyl-3-phenyltetrahydropyran

[0217] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 22 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 21 beschriebenen Verfahren war.
[0218] Die Beispiele 24, 25, 26, 27 (Tabelle 1) wurden aus der Verbindung von Beispiel 21 und dem entsprechenden Amin durch Verfahren hergestellt, die analog zu den in den Beispielen 10 und 13 beschriebenen Verfahren waren.
[0219] Die Beispiele 28 und 29 (Tabelle 1) wurden aus der Verbindung von Beispiel 23 und dem entsprechenden Amin durch Verfahren hergestellt, die analog zu den in den Beispielen 10 und 13 beschriebenen Verfahren waren.

BEISPIEL 30

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-hydroxymethyl-3-phenyltetrahydropyran

[0220] Die Titelverbindung wurde aus dem Isomer 4 in Beispiel 4 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren war. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 1,07 (1H, t, J 5,5 Hz), 1,37 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,63 (1H, m), 1,81 (1H, dm), 1,97 (1H, m), 2,55 (1H, dd, J 11,6 Hz und 8,4 Hz), 3,26 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,57 (1H, td, J 12,0 Hz und 2,4 Hz), 4,18 (1H, dm), 4,25 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,03 (1H, m), 7,18 (2H, s), 7,22–7,27 (3H, m), 7,66 (1H, s).

BEISPIEL 31

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(methansulfonyloxy)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0221] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 30 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren war. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 1,37 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,73 (1H, qd, J 11,8 Hz und 4,6 Hz), 1,83 (1H, dm, J 11,5 Hz), 2,2 (1H, m), 2,58 (1H, dd, J 11,7 Hz und 8,3 Hz), 2,83 (3H, s), 3,56 (1H, td, J 12 Hz und 2,5 Hz), 3,80 (1H, dd, J 9,8 Hz und 6,8 Hz), 3,94 (1H, dd, J 9,9 Hz und 3,4 Hz), 4,17 (1H, dm, J 11,9 Hz), 4,24 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,59 Hz), 7,04 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,27 (3H, m), 7,67 (1H, s).
[0222] Die Beispiele 32, 33, 34, 35 und 36 (Tabelle 2) wurden aus dem Produkt von Beispiel 31 durch Verfahren hergestellt, die analog zu den in Beispiel 10 und Beispiel 13 beschriebenen Verfahren waren.

BEISPIEL 37

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-hydroxyethyl)-3-phenyltetrahydropyran

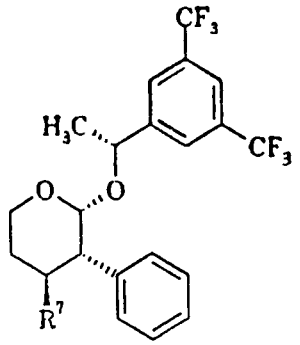
[0223] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Isomer 4 in Beispiel 4 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 20 beschriebenen Verfahren war. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,91–0,93 (1H, m), 1,19–1,28 (1H, m), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,40–1,50 (2H, m), 1,79 (1H, d, br.), 1,89–1,98 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J 11,4, 8,6 Hz), 3,45–3,57 (3H, m), 4,14 (1H, dd, J 10,6, 4,4 Hz), 4,20 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,02–7,04 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,22–7,26 (3H, m), 7,65 (1H, s).

BEISPIEL 38

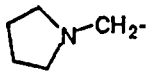
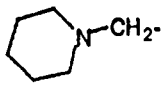
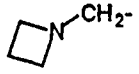
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-methansulfonyloxy)ethyl-3-phenyltetrahydropyran

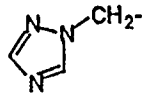
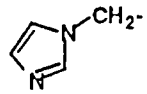
[0224] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 22 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 21 beschriebenen Verfahren war. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,48–1,55 (2H, m), 1,61–1,71 (1H, m), 1,77–1,84 (1H, m), 1,88–2,00 (1H, m), 2,42 (1H, t, J 9,9 Hz), 2,81 (3H, s), 3,55 (1H, td, J 12,1, 2,0 Hz), 3,97–4,18 (3H, m), 4,21 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,01–7,03 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,23–7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s).

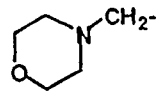
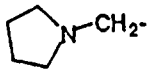
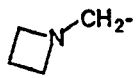
Tabelle 1

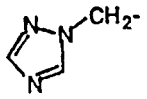
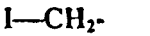
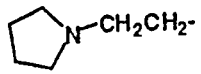


Bsp. Nr.	R^7	Verfahren	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
6	Me_2-N-CH_2-	von 6	476	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, d, J 6,52 Hz), 1,49 (1H, br. m), 1,96 (2H, s. br. s), 2,17 (7H, s. br. s), 2,55 (1H, dd, J 11,7 Hz und 3,1 Hz), 2,61 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J 10,8 Hz, 4,3 Hz), 4,02 (1H, td, J 13,3 Hz und 2,6 Hz), 4,42 (1H, d, J 2,8 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,7 Hz), 7,19-7,31 (7H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
7	N_3-CH_2-	von 3		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,62-1,76 (1H, m), 1,90-1,95 (1H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 2,94 (1H, dd, J 12,2, 7,0 Hz), 3,24 (1H, dd, J 11,3, 3,7 Hz), 4,04 (1H, t, J 10,8 Hz), 4,46 (1H, d, J 2,4 Hz), 4,88 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,21 (2H, s), 7,24-7,32 (5H, m), 7,60 (1H, s)	(±) 2R/S,3S/R,4S/R,8R/S

Bsp. Nr.	R^7	Ver-fahren	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
10 HCl-Salz		von 3	502	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,67 (1H, br. q), 1,94 (2H, br. d, J 7,56 Hz), 2,29 (2H, br. d, J 6,24 Hz), 2,60 (4H, br. dd), 2,88 (3H, m), 3,83 (3H, br. dd, J 11,32 Hz und 4,44 Hz), 4,03 (1H, t, J 11,2 Hz), 4,44 (1H, d, J 3,0 Hz), 4,89 (1H, q, J 6,56 Hz), 7,19-7,34 (7H, m), 7,60 (1H, s), 12,19 (1H, br. s).	(±) 2R/S,3S/R,4S/R,8R/S
11 HCl-Salz		von 3	516	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (1H, s. br. q), 1,48 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,69 (3H, s. br. m), 1,83 (1H, s. br. d), 2,33-2,67 (7H, s. br. m), 2,98 (2H, s. br. m), 3,37 (1H, s. br. s), 3,63 (1H, s. br. s), 3,81 (1H, dd, J 11,36 Hz und 4,32 Hz), 4,03 (1H, t, J 11,6 Hz), 4,45 (1H, 3,0 Hz), 4,89 (1H, 6,6 Hz), 7,19-7,33 (7H, m), 7,60 (1H, s), 11,90 (1H, s).	(±) 2R/S,3S/R,4S/R,8R/S
12 Freie Base		von 3	488	(360 MHz, $CDCl_3$): δ 1,43-1,56 (4H, m), 1,97-2,05 (4H, m), 2,21 (1H, dd, J 12,0, 2,9 Hz), 2,45-2,52 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J 12,0, 3,1 Hz), 3,07-3,15 (4H, m), 3,71-3,76 (1H, m), 3,96-4,03 (1H, m), 4,40 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,86 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,18-7,31 (7H, m), 7,59 (1H, s).	(±) 2R/S,3S/R,4S/R,8R/S

Bsp. Nr.	R^7	Verfahren	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
13		von 3	500	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,63 (2H, m), 2,65 (1H, dd, J 12,2 Hz und 3,1 Hz), 3,08 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,97 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J 13,9 Hz und 3,6 Hz), 4,46 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,19 (2H, s), 7,26-7,36 (5H, m), 7,60 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,93 (1H, s).	(±) 2R/S,3S/R,4S/R,8R/S
14 Freie Base		von 3	499, 100%	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,45 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,54 (1H, dddd, J 12,7, 12,7, 12,7, 4,8 Hz), 1,62-1,65 (1H, m), 2,63 (1H, dd, J 12,1, 2,6 Hz), 2,80-2,88 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J 11,3, 4,6 Hz), 3,74 (1H, dd, J 11,3, 4,6 Hz), 3,87 (1H, dd, J 14,1, 2,6 Hz), 3,97 (1H, t, J 11,3 Hz), 4,45 (1H, d, J 2,6 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,79 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,18 (2H, s), 7,26-7,39 (6H, m), 7,60 (1H, s).	(±) 2R/S,3S/R,4S/R,8R/S

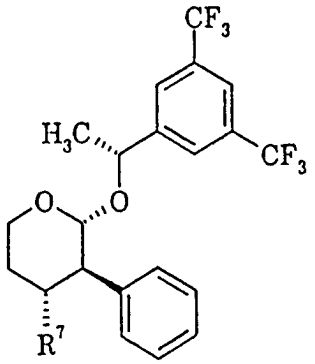
Bsp. Nr.	R^7	Verfahren	MS (ES^+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
15		von 3	518; 100%	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,45 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,44-1,55 (1H, m), 1,91 (1H, t, J 10,6 Hz), 2,09-2,18 (4H, m), 2,43-2,52 (2H, m), 2,53-2,69 (2H, m), 2,53-2,69 (2H, m), 3,61-3,71 (4H, m), 4,75 (1H, dd, J 11,2, 4,6 Hz), 4,00 (1H, t, J 12,1 Hz), 4,43 (1H, br. s), 4,87 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,17-7,19 (4H, m), 7,23-7,28 (3H, m), 7,59 (1H, s).	(±) 2R/S,3S/R,4S/R,8R/S
16 HCl-Salz		von 6	502	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,67 (1H, br. q), 1,94 (2H, br. d, J 7,56 Hz), 2,29 (2H, br. d, J 6,24 Hz), 2,60 (4H, br. dd), 2,88 (3H, m), 3,83 (3H, br. dd, J 11,32 Hz und 4,44 Hz), 4,03 (1H, t, J 11,2 Hz), 4,44 (1H, d, J 3,0 Hz), 4,89 (1H, q, J 6,56 Hz), 7,19-7,34 (7H, m), 7,60 (1H, s), 12,19 (1H, br. s).	2R,3S,4S,8R
17		von 6	488	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,47 (1H, s. br. m), 2,02 (4H, br. m), 2,19 (1H, br. m), 2,45 (1H, br. m), 2,57 (1H, br. dd), 3,11 (4H, s. br. t), 3,72 (1H, br. dd), 3,99 (1H, br. td), 4,40 (1H, d, J 3,0 Hz), 4,86 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,18-7,30 (7H, m), 7,58 (1H, s).	2R,3S,4S,8R

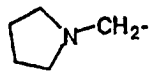
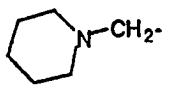
Bsp. Nr.	R^7	Verfahren	MS (ES⁺) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
18		von 6	500	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,63 (2H, m), 2,65 (1H, dd, J 12,2 Hz und 3,1 Hz), 3,08 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,97 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J 13,9 Hz und 3,6 Hz), 4,46 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,19 (2H, s), 7,26-7,36 (5H, m), 7,60 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,93 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
19		von 6	-	(360 MHz, $CDCl_3$): δ 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,64 (1H, dddd, J 11,6, 11,6, 11,6, 5,1 Hz), 1,97 (1H, br. d, J 13,1 Hz), 2,35-2,40 (1H, m), 2,68 (1H, 1H, dd, J 11,6, 3,2 Hz), 2,84 (1H, dd, J 9,9, 7,6 Hz), 3,19 (1H, dd, 9,9, 2,6 Hz), 3,81 (1H, ddd, J 11,3, 3,8, 1,3 Hz), 4,10 (1H, ddd, J 13,4, 13,4, 2,5 Hz), 4,41 (1H, d, J 3,2 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,20 (2H, s), 7,23-7,35 (5H, m), 7,60 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
24 Freie Base		von 21	516, 100%	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,05-1,11 (1H, m), 1,44 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,47-1,55 (2H, m), 1,71 (4H, br. s), 1,93 (1H, d, J 12,9 Hz), 2,15-2,52 (7H, m), 2,60 (1H, dd, J 12,0, 3,1 Hz), 3,73 (1H, dd, J 11,1, 4,6 Hz), 4,03 (1H, t, J 11,2 Hz), 4,43 (1H, d, J 2,8 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,19-7,28 (7H, m), 7,59 (1H, s).	2R/S,3S/R,4S/R,8R/S

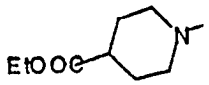
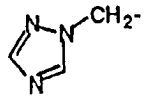
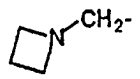
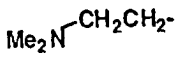
Bsp. Nr.	R^7	Verfahren	MS (ES^+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
25 HCl-Salz		von 21	530, 100%	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,20-1,67 (12H, m), 1,87 (1H, br. d, J 12,5 Hz), 2,40-2,50 (1H, m), 2,60-2,80 (3H, m), 2,97-3,04 (2H, br. m), 3,20-3,27 (2H, m), 3,72 (1H, dd, J 10,9, 4,2 Hz), 3,90-3,98 (1H, m), 4,41 (1H, d, J 2,6 Hz), 4,93-4,99 (1H, m), 7,23-7,29 (5H, m), 7,45 (2H, s), 7,84 (1H, s), 9,20 (1H, s).	2R/S,3S/R,4S/R,8R/S
26 HCl-Salz		von 21	502, 100%	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,95-1,10 (1H, m), 1,22-1,34 (1H, m), 1,33-1,46 (4H, m), 1,88 (1H, d, J 12,9 Hz), 2,12-2,25 (1H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,40-2,53 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J 11,9, 2,4 Hz), 3,02-3,17 (2H, m), 3,70-3,84 (3H, m), 3,91-3,97 (3H, m), 4,40 (1H, d, J 2,6 Hz), 4,96 (1H, q, J 6,2 Hz), 7,23-7,29 (5H, m), 7,44 (1H, s), 9,99 (1H, s).	2R/S,3S/R,4S/R,8R/S
27 Freie Base		von 21	513, 100%	(360 MHz, $CDCl_3$): δ 1,32-1,44 (4H, m), 1,52-1,54 (1H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 2,34-2,43 (1H, m), 2,61 (1H, dd, J 11,9, 3,2 Hz), 3,75 (1H, dd, J 10,7, 4,2 Hz), 3,78-3,87 (2H, m), 3,96-4,02 (1H, m), 4,43 (1H, d, J 3,2 Hz), 4,85 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,75 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,11-7,13 (2H, m), 7,18 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,59 (1H, s).	2R/S,3S/R,4S/R,8R/S

Bsp. Nr.	R^7	Verfahren	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
28 Freie Base		von 21	532, 100%	(360, $CDCl_3$): δ 0,98-1,08 (1H, m), 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,46-1,56 (2H, m), 1,89-1,93 (1H, m), 2,23-2,34 (6H, m), 2,46-2,52 (1H, m), 2,60 (1H, dd, J 12,0, 3,2 Hz), 3,65 (4H, t, J 4,68), 4,02 (1H, ddd, J 13,2, 13,2, 2,4 Hz), 4,44 (1H, d, J 3,2 Hz), 4,86 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,19-7,29 (7H, m), 7,59 (1H, s).	2R/S,3S/R,4S/R,8R/S
29 Freie Base		von 23	514, 100%	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,47-1,58 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,62 (1H, dd, J 11,9, 2,8 Hz), 3,75 (1H, dd, J 11,4, 4,8 Hz), 3,98-4,13 (3H, m), 4,43 (1H, d, J 2,8 Hz), 4,85 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,12-7,14 (2H, m), 7,19 (2H, s), 7,26-7,28 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,91 (2H, s).	2R,3S,4S,8R

Tabelle 2



Bsp. Nr.	R^7	Verfahren	MS (ES+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereo-chemie
32		von 31	502		2R,3R,4R,8R
33 HCl-Salz		von 31	516	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (1H, m), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50 (1H, br. d, J 14 Hz), 1,62 (2H, s. br. s), 1,74 (1H, br. d, J 13,6 Hz), 2,04 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,32 (3H, s. br. s), 2,52 (2H, m), 2,71 (1H, m), 2,83 (1H, d, J 13,3 Hz), 3,24 (1H, d, J 11,8 Hz), 3,34 (1H, d, J 10,6 Hz), 3,59 (1H, t, J 12,4 Hz), 4,16 (1H, dd, J 11,4 Hz und 3,4 Hz), 4,26 (1H, d, J 6,7 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,4 Hz), 7,04 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,27 (3H, m), 7,67 (1H, s), 11,90 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

Bsp. Nr.	R^7	Verfahren	MS (ES⁺) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
34 Freie Base		von 31	588	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (3H, t, J 7,9 Hz), 1,35 (3H, d, J 7,4 Hz), 1,4 (1H, m), 1,57-1,66 (3H, m), 1,76 (2H, m), 1,88-2,00 (5H, m), 2,12 (1H, m), 2,37 (1H, br. t, J 11,2 Hz), 2,56 (1H, br. d, J 12,6 Hz), 2,68 (1H, m), 3,52 (1H, td, J 13,3 Hz und 1,7 Hz), 4,08 (2H, q, J 7,8 Hz), 4,13 (1H, m), 4,17 (1H, d, J 9,2 Hz), 4,93 (1H, q, J 7,32 Hz), 6,99 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,20 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
35		von 31	500	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,5 Hz), 2,41 (1H, m), 2,49 (1H, dd, J 11,4 Hz und 7,8 Hz), 3,50 (1H, td, J 13,6 Hz und 1,7 Hz), 3,79 (1H, m), 3,95 (1H, dd, J 13,7 Hz und 3,2 Hz), 4,10 (1H, dd, J 11,8 Hz und 3,9 Hz), 4,22 (1H, d, J 7,9 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,10 (2H, dd, J 7,4 Hz und 3,2 Hz), 7,15 (2H, s), 7,25-7,29 (5H, m), 7,66 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,87 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
36		von 31	488		2R,3R,4R,8R
39		von 38	490	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,43-1,69 (4H, m), 1,86 (1H, d, br.), 2,08, 2,17 (1H, m), 2,38-2,43 (3H, s, br.), 2,69-2,72 (2H, m), 3,65 (1H, t, J 11,8 Hz), 4,13 (1H, dd, J 11,8, 4,2 Hz), 4,27 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,07-7,09 (2H, m), 7,15 (2H, s), 7,25-7,29 (3H, m), 7,66 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

BEISPIEL 40

(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-iodethyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0225] Zu einer Raumtemperaturlösung der Verbindung von Beispiel 22 (556 mg) in Diethylether (7,5 ml) und Acetonitril (2,5 ml) wurden Triphenylphosphin (322 mg), Imidazol (125 mg) und Iod (467 mg) unter kräftigem Rühren zugegeben. Nach 1 Stunde wurde eine weitere Portion Triphenylphosphin (32 mg) zugegeben, und man ließ die Reaktion weitere 16 Stunden stehen. Die Mischung wurde im Vakuum eingeengt und zwischen Ethylacetat und gesättigter Natriumthiosulfatlösung aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (Salzlösung, Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt, bevor auf Silica unter Verwendung von 4% Diethylether in Isohexan als Elutionsmittel gereinigt wurde, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25–1,44 (2H, m), 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,80–1,94 (2H, m), 2,51–2,64 (2H, m), 3,00–3,09 (1H, m), 3,13–3,21 (1H, m), 3,75–3,80 (1H, m), 4,01–4,07 (1H, m), 4,43 (1H, d, J 2,7 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,19–7,33 (7H, m), 7,60 (1H, s).

BEISPIEL 41

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(iodmethyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0226] Die Verbindung von Beispiel 31 (1 g) wurde in Dimethoxyethan (10 ml) gelöst und mit Natriumiodid (0,57 g) versetzt. Die Mischung wurde zum Rückfluß erhitzt und 3 Stunden lang unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein Celitekissen filtriert und im Vakuum eingeengt, um ein oranges Öl zu ergeben. Dieses wurde auf Silica gereinigt, wobei 20% Dichlormethan in Hexan als Elutionsmittel verwendet wurde, das schrittweise auf 50% Dichlormethan in Hexan erhöht wurde, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,59–1,64 (2H, m), 1,83 (1H, d, J 9,9 Hz), 2,54 (1H, dd, J 10,6, 8,4 Hz), 2,78 (1H, dd, J 10,0, 6,6 Hz), 3,06 (1H, dd, J 9,9, 2,5 Hz), 3,61 (1H, td, J 11,9, 2,4 Hz), 4,18 (1H, d, m, J 10,9 Hz), 4,25 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,04–7,06 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,24–7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s).

BEISPIEL 42

(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-iodethyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0227] Beispiel 42 wurde aus der Verbindung von Beispiel 38 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 41 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,38–1,49 (2H, m), 1,64–1,79 (2H, m), 1,88–1,99 (1H, m), 2,44 (1H, dd, J 11,4, 8,4 Hz), 2,89–2,96 (1H, m), 3,04–3,11 (1H, m), 3,56 (1H, td, J 12,1, 2,3 Hz), 4,14 (1H, ddd, J 11,8, 4,6, 1,6 Hz), 4,20 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,01–7,04 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,22–7,26 (3H, m), 7,77 (1H, s).

BEISPIEL 43

(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-formyl-3-phenyltetrahydropyran

[0228] Die Verbindung von Beispiel 4 (Isomer 1, 1,25 g) wurde in Dichlormethan (50 ml) und Methanol (20 ml) gelöst und die Lösung auf –78°C abgekühlt. Die Lösung wurde mit Ozon gespült, bis eine blaue Färbung bestehen blieb. Die Lösung wurde 10 Minuten lang mit Stickstoff gespült und mit Dimethylsulfid (20 ml) versetzt, und man ließ die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Ethylacetat extrahiert und mit Wasser, Salzlösung gewaschen, dann getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Das resultierende Öl wurde durch Chromatographie auf Silica unter Verwendung von 30–90% Dichlormethan in Isohexan als Elutionsmittel gereinigt. Dies ergab den Titel-Aldehyd als ein farbloses Öl, das beim Stehen kristallisierte.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,85 (1H, dddd, J 5,0, 12,2, 12,2, 12,2 Hz), 1,92–1,96 (1H, m), 3,09 (1H, dd, J 3,1, 12,3 Hz), 3,51 (1H, tt, J 3,0, 12,1 Hz), 3,83 (dd, J 4,8, 11,3 Hz), 4,04 (1H, dt, J 2,7, 11,8 Hz), 4,55 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,19 (2H, s), 7,23–7,35 (5H, m), 7,62 (1H, s), 9,46 (1H, s).

BEISPIEL 44

(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-formylmethyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0229] Oxalylchlorid (424 mg) wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und auf –78°C abgekühlt, bevor eine Lösung von Dimethylsulfoxid (221 mg in 2,5 ml Dichlormethan) tropfenweise zugegeben wurde. Nach ½ Stunde wurde eine Lösung des Produkts von Beispiel 22 (1,19 g in 5 ml Dichlormethan) tropfenweise zugegeben. Nach ½ Stunde wurde Triethylamin (1,30 g) zugegeben, und man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (3 × 25 ml) gewaschen und getrocknet (Salzlösung), bevor sie durch einen Watman-2µm-PTFE-Filter geleitet und die resultierenden organischen Phasen unter vermindertem Druck eingeengt wurden. Das resultierende rohe Öl wurde auf Silica mit 20% Ethylacetat in Isohexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung (1,05 g) als ein farbloses Öl zu ergeben.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 1,47 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50–1,61 (1H, m), 1,95 (1H, br. d, J 13,5 Hz), 2,11 (1H, ddd, J 17,5, 9,8, 2,1 Hz), 2,35 (1H, dd, J 17,5, 2,1 Hz), 2,66 (1H, dd, J 12,2, 3,1 Hz), 3,01–3,12 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J 11,5, 4,0 Hz), 4,02–4,14 (1H, m), 4,47 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,89 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,21–7,31 (7H, m), 7,60 (1H, s), 9,64 (1H, s).

BEISPIEL 45

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-formyl-3-phenyltetrahydropyran

[0230] Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 4 (Isomer 4) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 43 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,81–1,87 (2H, m), 2,72–2,79 (1H, m), 3,00 (1H, dd, J 7,1, 10,4 Hz), 3,57–3,64 (1H, m), 4,13–4,19 (1H, m), 4,35 (1H, d, J 7,1 Hz), 4,96 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,15–7,18 (2H, m), 7,24 (2H, s), 7,24–7,30 (3H, m), 7,68 (1H, s), 9,48 (1H, s).

BEISPIEL 46

(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-carboxymethyl-3-phenyltetrahydropyran

[0231] Der Aldehyd von Beispiel 44 (97 mg) wurde in einer Mischung aus Dichlormethan (2 ml) und Wasser (2 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt, bevor Sulfaminsäure (82 mg) und Natriumchlorit (57 mg) zugegeben wurden. Man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen, bevor sie durch einen Whatman-2µm-PTFE-Filter geleitet und die resultierenden organischen Phasen unter vermindertem Druck eingeengt wurden, um die Titelverbindung zu ergeben.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 1,46 (1H, d, J 6,6 Hz), 1,50–1,62 (1H, m), 1,92 (1H, dd, J 16,0, 10,4 Hz), 2,00 (1H, br. d, J 17,1 Hz), 2,35 (1H, dd, J 16,0, 3,2 Hz), 2,65 (1H, dd, J 12,2, 3,3 Hz), 2,90–2,99 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J 11,3, 3,6 Hz), 4,07 (1H, td, J 12,1, 2,5 Hz), 4,47 (1H, d, J 3,2 Hz), 4,88 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,20 (2H, s), 7,21–7,34 (5H, m), 7,60 (1H, s).

BEISPIEL 47

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-carboxy-3-phenyltetrahydropyran

[0232] Die Titelverbindung wurde aus dem Aldehyd von Beispiel 45 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 46 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,85–1,99 (2H, m), 2,76–2,87 (1H, m), 3,01 (1H, dd, J 11,2 Hz, 8,0 Hz), 3,57 (1H, tm, J 10,4 Hz), 4,15 (1H, dm, J 11,9 Hz), 4,23 (1H, d, J 8,1 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,04–7,09 (2H, m), 7,16–7,23 (5H, m), 7,66 (1H, s).

BEISPIEL 48

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-methyl-4-carboxypiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran

Schritt (i)

[0233] Die Verbindung von Beispiel 31 (0,5 g) wurde in Dimethylformamid (2 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre gelöst. Die Verbindung von Beschreibung 15 (0,44 g) und Diisopropylethylamin (0,33 ml) wurden zuge-

geben und über Nacht auf 60°C erwärmt. Das Dimethylformamid wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (40 ml) und Wasser (100 ml) dispergiert. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 40 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die Lösung wurde filtriert, zur Trockene eingedampft, gefolgt von der Chromatographie auf Kieselgel (Elution mit Isohexan, das steigende Mengen an Ethylacetat enthielt, 5–50%), um ein klares blaßgelbes Öl zu ergeben (0,52 g). MS m/z (ES^+) 644 (M+H). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (3H, s), 1,28–1,45 (6H, m), 1,69–2,06 (8H, m), 2,22–2,49 (3H, m), 3,47–3,55 (1H, m), 4,12–4,19 (2H, m), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 5,05 (2H, s), 6,96–7,04 (2H, m), 7,13–7,32 (10H, m), 7,65 (1H, s).

Schritt ii

[0234] Der Benzylester (Beispiel 48, Schritt (i), 0,5 g) wurde in Methanol (40 ml) gelöst, 10% Palladium auf Kohle (80 mg) wurde zugegeben und 2 Stunden lang unter Wasserstoff (50 psi) geschüttelt. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Methanol abgedampft, um einen weißen Schaum zu ergeben (0,38 g). Der Schaum wurde in Diethylether gelöst, mit etherischem HCl (0,6 ml einer 1,0M Lösung) versetzt und 15 Minuten lang stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Chlorwasserstoffsalz aus einer 9:1-Mischung aus Ethylacetat und Isopropanol auskristallisiert. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (3H, s), 1,06–1,47 (7H, m), 1,82–2,78 (10H, m), 3,41 (1H, t, J 11,6 Hz), 3,92 (1H, dm, J 11,6 Hz), 4,19 (1H, d, J 8,2 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,95–7,05 (2H, m), 7,12–7,28 (5H, m), 7,67 (1H, s). MS m/z (ES^+) 574 (M+H).

BEISPIEL 49

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0235] Eine Lösung aus der Verbindung von Beispiel 31 (0,93 g, 1,8 mmol) und Ethyl-4-isonipecotat (1,08 g, 7,0 mmol) in Dimethylformamid (1,5 ml) wurde 16 Stunden lang auf 60°C und 4 Stunden lang auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung durch Zugabe von Ethylacetat (100 ml) und Wasser (10 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser (5 × 50 ml) und gesättigter Salzlösung (50 ml) gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Die Lösung wurde filtriert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie auf Kieselgel (Elution mit 1% Methanol in Dichlormethan), gefolgt von der Chromatographie auf Kieselgel (Elution mit Isohexan, das steigende Mengen an Ethylacetat (0–10%) enthielt), gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (1,0 g).
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,35 (3H, d, J 8,8 Hz), 1,39 (1H, m), 1,5–1,8 (6H, m), 1,85–2,0 (4H, m), 2,1 (1H, m), 2,37 (1H, dd, J 9,9 Hz und 8,5 Hz), 2,54 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,67 (1H, m), 3,50 (1H, td, J 10,7 Hz und 1,9 Hz), 4,07 (2H, q, J 7,1 Hz), 4,14 (1H, m), 4,17 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,9 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,0 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,20 (3H, m), 7,65 (1H, s).
[0236] Zu einer Lösung der freien Base (0,73 g) in Diethylether (5 ml) wurde Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,24 g) zugegeben. Nach 0,5stündigem Kühlen der Lösung bei 0°C wurden die Kristalle, die sich gebildet hatten, durch Filtration entfernt, um das Tosylatsalz der Titelverbindung zu ergeben, 0,81 g, Schmp. 150–153°C.

BEISPIEL 50

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormiethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-carboxypiparidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0237] Eine Lösung der Verbindung von Beispiel 49 (0,63 g) wurde in einer Mischung aus Methanol:Wasser (2:1, 13 ml) und Lithiumhydroxid (0,36 g) gerührt. Die Lösung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, und anschließend wurde ihr Volumen im Vakuum verringert. Die Lösung wurde durch Zugabe von Kohlendioxid neutralisiert (pH 7,0) und auf +5°C abgekühlt. Der Feststoff, der sich bildete, wurde durch Filtration entfernt und mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,45 (1H, m), 1,57–1,85 (5H, m), 1,90–2,2 (5H, m), 2,19–2,44 (2H, m), 2,90 (1H, s. breites d, J 11,0 Hz), 2,98 (1H, m), 3,47 (1H, t, J 11,2 Hz), 4,05 (1H, dd, J 11,3 Hz und 3,6 Hz), 4,18 (1H, d, J 8,2 Hz), 4,91 (1H, q, J 6,5 Hz), 5,65 (1H, s. breites s), 6,99 (2H, m), 7,15 (2H, s), 7,22 (3H, scheinb. t, J 3,0 Hz), 7, 66 (1H, s).
[0238] Zu einer Lösung des obigen Zwitterions (0,22 g), gelöst in Diethylether (10 ml), wurde 1M etherisches HCl zugegeben. Der kristalline Feststoff, der sich bildete, wurde durch Filtration entfernt und im Vakuum getrocknet. Schmp. 200–201°C. M/Z (ES^+) 560 (M+H).

BEISPIEL 51

(2R,3R,4R,8R,9(3'R))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran und

BEISPIEL 52

(2R,3R,4R,8R,9(3'S))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0239] Eine Mischung aus der Verbindung von Beispiel 31 (0,2 g) und Ethyl-3-methylpiperidin-3-carboxylat (Beschreibung 15, 0,2 g) wurde 16 Stunden lang auf 90°C erwärmt. Der abkühlte Rückstand wurde durch Chromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat in Isohexan (5% bis 10%) als Elutionsmittel gereinigt, um zwei getrennte Diastereomere zu ergeben.

Beispiel 51

(schneller eluierend)
(2R,3R,4R,8R,9(3'R))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (3H, s, CH_3), 1,23 (3H, t, J 7,2 Hz), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz, CH_3), 1,4–1,6 (5H, m), 1,62–1,79 (1H, m), 1,88–1,97 (5H, m), 2,33–2,38 (2H, m), 2,57–2,69 (1H, m), 3,49 (1H, br. t), 4,08–4,14 (3H, m), 4,15 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,99–7,02 (2H, m), 7,15 (2H, s), 7,19–7,22 (3H, m), 7, 65 (1H, s). MS (ES^+) m/z 602 (M+H, 100%).

Beispiel 52

(langsamer eluierend)
(2R,3R,4R,8R,9(3'S))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (3H, s), 1,27 (4H, m), 1,32 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,41–1,47 (2H, m), 1,61–1,68 (2H, m), 1,82–2,07 (6H, m), 2,35 (2H, dd, J 10,3 Hz und 8,3 Hz), 2,95 (1H, d, J 10,7 Hz), 3,54 (1H, td, J 10,7 Hz und 2,1 Hz), 3,99–4,20 (4H, m), 4,96 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,02 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,22–7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s). MS (ES^+) m/z 602 (M+H, 100%).

BEISPIEL 53

(2R,3R,4R,8R,9(3'R))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0240] Das Produkt von Beispiel 51 (0,13 g) wurde in Methanol (3 ml) und 4M NaOH (0,5 ml, wäßrig) 16 Stunden lang auf 60°C erwärmt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Methanol durch Abdampfen entfernt. Die Lösung wurde durch Zugabe von festem CO_2 auf pH 7,0 eingestellt und anschließend mit Ethylacetat (dreimal) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Kieselgel (Elution mit steigenden Konzentrationen an CH_2Cl_2/MeOH/konz. wäßrigem NH_3 (100:10:0,4) in CH_2Cl_2 (0%–100%)) gereinigt, um die Titelverbindung als die freie Base zu ergeben.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (3H, s), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,45–1,75 (5H, m), 1,90 (2H, s. breites d, J 13,1), 2,0 (1H, d, J 11,7 Hz), 2,1–2,25 (3H, m), 2,38 (1H, dd, J 11,2 Hz und 9,2 Hz), 2,75 (1H, d, J 11,8 Hz), 2,90 (1H, d, J 9,2 Hz), 3,55 (1H, td, J 12,1 Hz und 2,2 Hz), 4,16 (1H, dd, J 12,0 Hz und 3,1 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,00 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7, 25 (3H, m); 7, 66 (1H, s).
[0241] Zu einer Lösung der Freien Base (87 mg) in CH_2Cl_2 wurde 1M etherisches HCl (0,16 ml) zugegeben. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und das Produkt aus Diethylether als das Hydrochloridsalz kristallisiert; Schmp. 166–167°C.
^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH) δ 1,19 (3H, s, CH_3), 1,33 (3H, d, J 6,6 Hz, CH_3), 1,40 (1H, ddd, J 3,9, 3,9, 13,7 Hz), 1,60–1,71 (2H, m), 1,76–1,81 (1H, m), 2,01–2,12 (2H, m), 2,45–2,51 (2H, m), 2,56 (1H, ddd, J 3,0, 3,0, 12,7 Hz), 2,72 (1H, d, J 13,2 Hz), 2,77 (1H, d, 12,4 Hz), 3,01–3,07 (1H, m), 3,24–3,27 (1H, m), 3,50 (1H, d, J 12,4 Hz), 3,69 (1H, ddd, J 1,9, 1,9, 12,0 Hz), 4,17 (1H, dd, J 3,0, 12,0 Hz), 4,42 (1H, d, J 7,8 Hz), 5,04 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,15–7,17 (2H, m), 7,24–7,32 (3H, m), 7,33 (2H, s), 7,74 (1H, s). MS (ES^+) m/z 574 (MH^+, 100%).

BEISPIEL 54

(2R,3R,4R,8R,9(3'S))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran

[0242] Das Produkt von Beispiel 52 (0,087 g) wurde durch ein Verfahren, analog zu dem für Diastereomer 1 (in dem obigen Beispiel 53(ii)) beschriebenen Verfahren, von der Schutzgruppe befreit und isoliert.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (3H, s), 1,35 (3H, d, J 5,9 Hz), 1,54 (1H, ddd, J 11,1 Hz und 3,6 Hz), 1,60 (2H, d, J 11,7 Hz), 1,88 (2H, m), 2,0–2,2 (4H, m), 2,32 (2H, m), 2,87 (m), 3,56 (td, J 11,0 Hz und 1,6 Hz), 4,12 (2H, m), 4,21 (1H, d, J 7,5 Hz), J 4,94 (1H, q, J 5,9 Hz), 7,01 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s). MS (ES^+) m/z 574 (MH+, 100%).
[0243] Zu einer Lösung der freien Base (74 mg) in CH_2Cl_2 wurde 1M etherisches HCl (0,16 ml) zugegeben. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und das Produkt aus Ethylacetat als das Hydrochloridsalz kristallisiert, Schmp. 166°C.

BEISPIEL 55

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(1,2,4-triazol-3-yl)methyltetrahydropyran

a)
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(1-hydroxy-1-(N^2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)-1,2,4-triazol-3-yl)methyltetrahydropyran

[0244] n-Butyllithium (1,12 ml, 1,6M in Hexan) wurde zu einer Lösung von N^2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl-1,2,4-triazol (0,357 g) in Tetrahydrofuran (4 ml) bei –78°C unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Mischung wurde 10 Minuten lang bei –78°C gerührt, dann auf –20°C erwärmt und 30 Minuten lang gerührt. Diese Mischung wurde wieder auf –78°C abgekühlt und mit einer Lösung des Aldehyds von Beispiel 45 in Tetrahydrofuran (6 ml) tropfenweise versetzt. Die Mischung wurde mit Wasser gequencht, dann ließ man sie auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die gesammelten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und zu einem orangen Öl eingeengt. Dieses wurde auf Silica unter Verwendung von 30% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als eine Mischung aus Carbinol-Epimeren zu ergeben. MS (ES^+) m/z 646 (M^++H), 388 (M^+ –257).

b)
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(N^2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl-1,2,4-triazol-3-yl)methyltetrahydropyran

[0245] Das in (a) oben beschriebene Carbinol (0,497 g, Epimerenmischung) wurde in 1,2-Dichlorethan (3 ml) gelöst und mit Thiocarbonyldiimidazol (0,260 g) versetzt. Die Mischung wurde zum Rückfluß erhitzt und unter einer Stickstoffatmosphäre 5 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt, um ein gelbes Öl zu ergeben. Dieses wurde auf Kieselgel gereinigt, wobei 40% Ethylacetat in Hexan verwendet wurde, um Epimer A zu eluieren, und 80% Ethylacetat in Hexan verwendet wurde, um Epimer B zu eluieren.
[0246] Eine Mischung aus beiden Epimeren (0,341 g) und Azobisisobutyronitril (38 mg) wurde in Toluol gelöst und zu einer refluxierenden Lösung von Tributylzinnhydrid (0,298 ml) in Toluol (3 ml) innerhalb von 1,5 Stunden mit einer Spritzenpumpe zugegeben. Die Mischung wurde weitere 3 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre refluxiert, wonach weiteres Azobisisobutyronitril (38 mg) zugegeben wurde. Nach 2 Stunden wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt, um ein gelbes Öl zu ergeben. Dieses wurde auf Silica gereinigt, wobei 25% Ethylacetat in Hexan, schrittweise steigend auf 100 Ethylacetat in Hexan, als Elutionsmittel verwendet wurde, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben.

c) (2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(1,2,4-triazol-3-yl)methyltetrahydropyran

[0247] Das Sem-geschützte Triazol, das in (b) oben beschrieben wurde, (0,1 g) wurde in Tetrahydrofuran ge-

löst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (0,8 ml, 1M THF) versetzt. Die Mischung wurde auf 40°C erwärmt und unter einer Stickstoffatmosphäre 15 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt, um ein blaßgelbes Öl zu ergeben. Dieses wurde unter Verwendung von Mitteldruckchromatographie gereinigt, wobei 4% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel verwendet wurde, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum zu ergeben. ^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (1H, d, J 11,8 Hz), 1,19–1,32 (1H, m), 1,37 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,69–1,82 (1H, m), 2,41–2,48 (1H, m), 2,93 (1H, dd, J 11,8, 8,4 Hz), 3,51 (1H, td, J 12,6, 2,3 Hz), 4,07 (1H, dd, J 11,7, 3,2 Hz), 4,31 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,59 (1H, d, J 2,2 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,13–7,32 (7H, m), 7,67 (1H, s), 7,93 (1H, s); MS (ES^+) m/z 242 (M^+ –257).

BEISPIEL 58

(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(1,2,4-triazol-3-yl)methyltetrahydropyran

[0248] Diese Verbindung wurde aus dem Aldehyd von Beispiel 43 durch Nacharbeiten des in Beispiel 55 beschriebenen Verfahrens hergestellt.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,62 (1H, dddd, J 5,0, 12,8, 12,8, 12,8 Hz), 1,79–1,83 (1H, m), 2,40 (1H, dd, J 9,5, 14,8 Hz), 2,66 (1H, dd, J 3,2, 12,0 Hz), 2,77 (1H, dd, 3,5, 14,8 Hz), 2,96–3,05 (1H, m), 3,96–3,73 (1H, m), 4,01 (1H, ddd, 2,4, 13,4, 13,4 Hz), 4,47 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,20 (2H, s), 7,26–7,33 (5H, m), 7,60 (1H, s), 7,99 (1H, s).

BEISPIEL 128

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(5-methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-1-yl)ethyltetrahydropyran

a)
(2R,3R,4R,8R)-4-Azidoethyl-2-(1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy-4-(5-methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl-3-phenyltetrahydropyran

[0249] Das Mesylat von Beispiel 38 (0,397 g) wurde in Dimethylformamid (1,5 ml) gelöst und mit Natriumazid (0,072 g) versetzt. Die Mischung wurde auf 60°C erwärmt und unter einer Stickstoffatmosphäre 4 Stunden lang gerührt. weiteres Natriumazid (0,024 g) wurde zu der Mischung hinzugegeben und die Mischung 5 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Extrakte wurden mit Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt, um ein farbloses Öl zu ergeben. Dieses wurde auf Silica unter Verwendung von 7% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um das Azid als ein farbloses Öl zu ergeben.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16–1,29 (1H, m), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,40–1,54 (2H, m), 1,75 (1H, d, J 13,3 Hz), 1,85–1,94 (1H, m), 2,40 (1H, dd, J 11,4, 8,4 Hz), 3,02–3,17 (2H, m), 3,54 (1H, td, J 12,1, 2,1 Hz), 4,09–4,16 (1H, m), 4,20 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,01–7,04 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,23–7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s).

b)
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(5-methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl-3-phenyltetrahydropyran

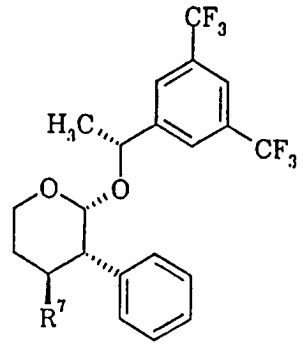
[0250] Das in (a) oben beschriebene Azid (0,233 g) wurde in Toluol (1 ml) gelöst und mit Methylpropiolat (0,047 ml) versetzt. Die Mischung wurde auf 80°C erwärmt und unter einer Stickstoffatmosphäre 24 Stunden lang gerührt. Weiteres Methylpropiolat (0,047 ml) wurde zugegeben und die Mischung 5 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeengt, um ein gelbes Öl zu ergeben. Diese Mischung aus Regioisomeren wurde auf Silica unter Verwendung von 25% Ethylacetat in Hexan, schrittweise steigend auf 40% Ethylacetat in Hexan, als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung (die schneller eluierende Verbindung) als ein farbloses Öl zu ergeben.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,48–1,57 (2H, m), 1,60–1,69 (1H, m), 1,74–1,82 (1H, m), 1,90 (1H, d, br.), 2,40 (1H, t, J 10,8 Hz), 3,51 (1H, t, J 11,9 Hz), 3,76 (3H, s), 4,11–4,15 (2H, m), 4,47–4,55 (1H, m), 4,58–4,65 (1H, m), 4,91 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,83 (2H, d, J 6,2 Hz), 7,13 (2H, s), 7,16–7,17 (2H, m), 7,64 (1H, s), 8,02 (1H, s); MS (ES^+) m/z 572 (MH^+), 314 (M^+ –257).

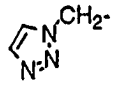
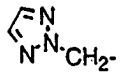
BEISPIEL 129

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl-3-phenyltetrahydropyran

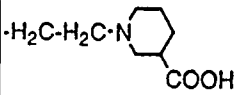
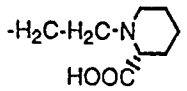
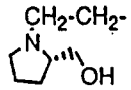
[0251] Diese Verbindung wurde als das langsamer eluierende Regioisomer aus dem in Beispiel 128(b) beschriebenen Versuch erhalten.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,44–1,57 (1H, m), 1,60–1,72 (2H, m), 1,75–1,84 (2H, m), 2,43 (1H, t, J 9,8 Hz), 3,50 (1H, t, J 11,4 Hz), 3,93 (3H, s), 4,11–4,29 (4H, m), 4,92 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,89 (2H, d, J 6,7 Hz), 7,14 (2H, s), 7,22–7,23 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s); MS (ES^+) m/z 572 (MH^+), 314 (M^+ –257).
[0252] Die in den Tabellen 3 und 4 nachstehend gezeigten Beispiele wurden durch Umsetzen des Mesylats (Beispiele 3, 6, 21, 23, 31 oder 38) oder Iodids (Beispiele 19, 40, 41 oder 42) mit dem entsprechenden Amin hergestellt. Für die Beispiele in den Tabellen 3 und 4, die Carbonsäuren enthalten, wurden die Amine als Aminoester zugegeben und die resultierende Ester anschließend durch Standardverfahren von der Schutzgruppe befreit, wie z.B. in Beispiel 48(ii) oder Beispiel 53.

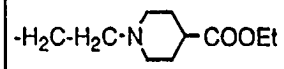
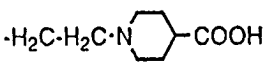
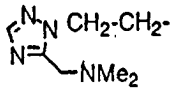
Tabelle 3

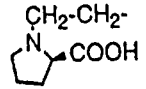
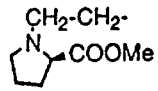
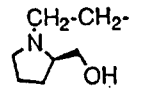


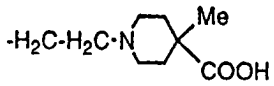
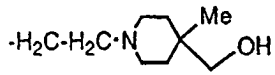
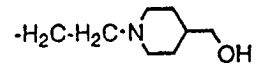
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
56	6		500	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,56-1,64 (2H, m), 2,67 (1H, dd, J 3,1, 12,2 Hz), 3,07-3,13 (1H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,93-3,98 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J 8,7, 13,6 Hz), 4,31 (1H, dd, J 3,6, 13,9 Hz), 4,47 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,19 (2H, s), 7,26-7,38 (6H, m), 7,61 (1H, s), 7,66 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
57	6		500	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,45-1,50 (1H, m), 1,58 (1H, dddd, J 5,0, 12,4, 12,4, 12,4 Hz), 2,77 (1H, dd, J 3,2, 12,2 Hz), 3,16-3,22 (1H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 3,96 (1H, dt, J 2,6, 12,7 Hz), 4,02 (1H, dd, J 9,8, 13,5 Hz), 4,35 (1H, dd, J 3,9, 13,3 Hz), 4,48 (1H, d, J 3,2 Hz), 4,86 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,20 (2H, s), 7,28-7,35 (5H, m), 7,58 (2H, s), 7,61 (1H, s).	2R,3S,4S,8R

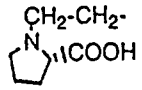
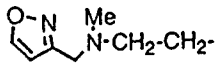
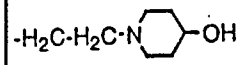
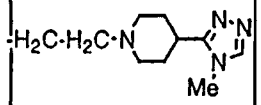
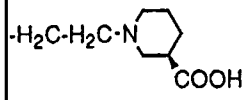
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
59	23		515	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50-1,64 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,37-2,46 (1H, m), 2,62 (1H, dd, J 11,2, 3,2 Hz), 3,77 (1H, dd, J 11,4, 3,9 Hz), 3,98-4,09 (1H, m), 4,24-4,40 (2H, m), 4,40 (1H, d, J 3,2 Hz), 4,86 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,19 (2H, s), 7,26-7,31 (3H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
60	23		514	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (1H, d, J 6,6 Hz), 1,45-1,62 (2H, m), 1,90-1,93 (1H, m), 1,94-2,02 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 2,58-2,63 (1H, m), 3,71-3,78 m (1H, m), 3,94-4,06 (1H, m), 4,23-4,41 (2H, m), 4,43 (1H, d, J 3,0 Hz), 4,82-4,85 (1H, m), 7,09-7,11 (2H, m), 7,18 (2H, s), 7,26-7,29 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,69 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
61	23		514	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (3H, d, J 6,7 Hz), 1,46-1,62 (2H, m), 1,90 (1H, br. d, J 13,2 Hz), 1,93-2,03 (1H, m), 2,48-2,52 (1H, m), 2,62 (1H, dd, J 11,9, 3,1 Hz), 3,73 (1H, dd, J 11,2, 4,7 Hz), 3,94-4,03 (1H, m), 4,37-4,43 (3H, m), 4,84 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,18 (2H, s), 7,20-7,27 (3H, m), 7,57-7,61 (3H, m).	2R,3S,4S,8R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES^+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
62	23	$-CH_2-CH_2-NMe_2$	516	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,46-1,67 (3H, m), 1,85-1,91 (3H, m), 2,08-2,20 (3H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 2,40 (1H, dd, J 11,4, 8,3 Hz), 2,47-2,53 (1H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,64 (2H, t, br.), 4,12 (1H, dd, J 11,8, 3,1 Hz), 4,27 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,07-7,10 (2H, m), 7,15 (2H, s), 7,25-7,28 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
63 HCl-Salz	23		574	(360 MHz, MeOD) δ 1,25-2,21 (11H, m), 2,53-3,21 (8H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J 11,2 Hz, 4,5 Hz), 4,44 (1H, 2,5 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,0 Hz), 7,22-7,49 (7H, m), 7,68 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,3'R/S
64 Freie Base	23		574	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24-1,88 (14H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 2,38-3,11 (1H, m), 2,61 (1H, dd, J 11,8 Hz, 2,6 Hz), 3,99 (1H, tm, J 11,3 Hz), 4,41 (1H, d, J 2,7 Hz), 4,86 (1H, q, J 6,4 Hz), 7,13-7,38 (7H, m), 7,70 (1H, s)	2R,3S,4S,8R,2'R
65	23		546	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04-1,17 (1H, m), 1,41-2,21 (12H, m), 2,35-2,53 (2H, m), 2,61 (1H, dd, J 12,0 Hz, 3,2 Hz), 2,71-3,04 (3H, m), 3,34 (1H, dd, J 10,8 Hz, 3,7 Hz), 3,53 (1H, dd, J 10,8 Hz, 3,7 Hz), 3,73 (1H, dm, J 10,0 Hz), 4,01 (1H, tm, J 13,2 Hz), 4,44 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,16-7,33 (7H, m), 7,60 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,2'R

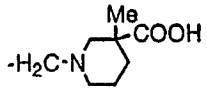
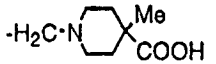
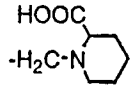
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES^+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereo-chemie
66 HCl-Salz	23		602	(DMSO-d_6, 360 MHz) δ 1,17 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,21-1,32 (2H, m), 1,40 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,44-1,52 (1H, m), 1,60-1,17 (1H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 1,91-2,03 (2H, m), 2,35-2,47 (1H, m), 2,52-2,60 (1H, m), 2,64-2,70 (1H, m), 2,70-2,81 (1H, m), 2,82-2,90 (1H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,35-3,41 (3H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 3,90-3,97 (1H, m), 4,06 (2H, q, J 7,1 Hz), 4,40-4,42 (1H, m), 4,94 (1H, m), 7,26-7,30 (5H, m), 7,45 (2H, s), 7,83 (1H, s), 9,10-9,30 (1H, m).	2R,3S,4S,8R
67 Freie Base	23		575	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,27-1,34 (1H, m), 1,42 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,51 (1H, qd, J 13,2, 5,1 Hz), 1,58-1,68 (1H, m), 1,69-1,82 (2H, m), 1,83-2,00 (3H, m), 2,01-2,22 (3H, m), 2,42-2,49 (1H, m), 2,54-2,67 (2H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 3,70 (1H, dd, J 11,0, 4,0 Hz), 3,96 (1H, br. t, J 11,0 Hz), 4,41 (1H, d, J 3,0 Hz), 4,84 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,13-7,21 (5H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
68 HCl-Salz	23		571	(DMSO-d_6, 360 MHz) δ 1,40 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,43-1,54 (2H, m), 1,58-1,64 (1H, m), 1,99-2,02 (1H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 2,70 (1H, dd, J 12,0, 3,0 Hz), 2,80 (6H, s), 3,74 (1H, dd, J 11,2, 4,1 Hz), 3,96 (1H, br. t, J 11,4 Hz), 4,12-4,30 (2H, m), 4,41-4,50 (3H, m), 4,96 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,10-7,27 (5H, m), 7,44 (2H, s), 7,82 (1H, s), 8,06 (1H, s), 10,70 (1H, s).	2R,3S,4S,8R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
69 HCl-Salz	23		560	(360 MHz, DMSO) δ 1,17-1,29 (1H, m), 1,41 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,46-1,59 (1H, m), 1,76-2,02 (4H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,67 (1H, dd, J 11,7, 2,3 Hz), 2,89-2,98 (1H, m), 3,02-3,12 (1H, m), 3,20-3,46 (3H, m), 3,72 (1H, dd, 10,2, 4,0 Hz), 3,95 (1H, tm, J 11,1 Hz), 4,09-4,16 (1H, m), 4,41 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,96 (1H, q, J 6,1 Hz), 7,20-7,31 (5H, m), 7,46 (1H, s), 7,83 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,2'R
70	23		574	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,98-1,08 (1H, m), 1,41-1,54 (5H, m), 1,69-1,80 (1H, m), 1,81-2,0 (3H, m), 2,01-2,12 (2H, m), 2,26-2,34 (1H, m), 2,49-2,61 (2H, m), 2,67 (1H, qm, J 8,12, 3,5 Hz), 2,98-3,04 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,73 (1H, dd, J 10,6, 4,2 Hz), 4,04 (1H, dt, J 13,1, 2,2 Hz), 4,42-4,45 (1H, m), 4,86 (1H, q, J 6,8 Hz), 7,18-7,29 (7H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,2'R
146	23		546	(360 MHz, DMSO) δ 1,15-1,29 (1H, m), 1,38-1,50 (5H, m), 1,53-1,80 (3H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,67 (1H, dd, J 11,9, 3,1 Hz), 2,80-2,90 (1H, m), 2,97-3,09 (1H, m), 3,25-3,41 (2H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,72 (2H, dt, J 11,3, 4,1 Hz), 3,95 (1H, tm, J 10,7 Hz), 4,41 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,96 (1H, q, J 6,4 Hz), 5,39-5,45 (1H, m), 7,20-7,32 (5H, m), 7,46 (2H, s), 7,83 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,2'R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
71	23		588	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (3H, s), 1,21-1,33 (1H, m), 1,43 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,44-1,57 (3H, m), 1,58-1,69 (1H, m), 1,86 (1H, d, J 13,3 Hz), 2,03-2,13 (2H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,54-2,68 (4H, m), 2,72-3,01 (3H, m), 3,71 (1H, dd, J 10,64 (4,4 Hz), 3,98 (1H, t, J 10,92 Hz), 4,41 (1H, d, J 2,9 Hz), 4,84 (1H, q, J 6,4 Hz), 7,18 (4H, s, br.), 7,21-7,27 (3H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
72 Freie Base	23		574	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90 (3H, s), 1,02-1,23 (1H, m), 1,28 (2H, dm, J 13,6 Hz), 1,42-1,61 (7H, m), 1,83-2,52 (9H, m), 2,60 (1H, dd, J 12,0 Hz, 3,2 Hz), 3,33 (2H, s), 3,72 (1H, dd, J 10,1 Hz, 3,7 Hz), 4,02 (1H, td, J 13,2 Hz, J 2,3 Hz), 4,42 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,85 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,17-7,29 (7H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
73 HCl-Salz	23		560	(400 MHz, MeOD) δ 1,32-1,75 (9H, m), 1,83-1,97 (3H, m), 2,51-2,63 (1H, m), 2,68-2,95 (3H, m), 2,99 (1H, td, J 12,4 Hz, 4,8 Hz), 3,10 (1H, td, 12,4 Hz, 4,8 Hz), 3,33-3,45 (4H, m), 3,76 (dd, J 11,4 Hz, 3,9 Hz), 4,45 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,96 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,23-7,39 (7H, m), 7,69 (1H, s).	2R,3S,4S,8R

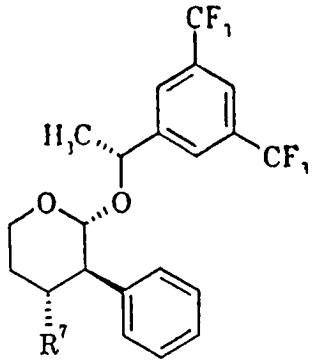
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
74	23		560	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03-1,18 (1H, m), 1,40-1,61 (5H, m), 1,64-1,92 (4H, m), 1,96-2,12 (1H, m), 2,15-2,48 (3H, m), 2,29 (1H, dd, J 11,9 Hz, 3,1 Hz), 2,68 (1H, td, J 11,3 Hz, 5,3 Hz), 2,91-3,09 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,72 (1H, dd, J 11,2 Hz, 3,8 Hz), 4,00 (1H, td, J 13,2 Hz, 2,3 Hz), 4,42 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,86 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,15-7,31 (7H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,2'S
75	40		557		2R,3S,4S,8R
76	40		546		2R,3S,4S,8R
77	40		611		2R,3S,4S,8R
78	23		574	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45-2,36 (14H, m), 2,42-2,65 (4H, m), 2,66-3,04 (2H, m), 3,74 (1H, dm, J 11,1, 4,4 Hz), 3,99-4,08 (1H, m), 4,41-4,46 (1H, m), 4,86 (1H, q, J 7,0 Hz), 7,19-7,32 (7H, m), 7,70 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,3'R

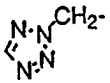
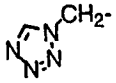
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
79 HCl-Salz	23		574	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21-1,89 (12H, m), 2,03-2,86 (5H, m), 3,12-3,38 (3H, m), 3,71 (1H, br. d, J 7,7 Hz), 3,99 (1H, tm, J 11,5 Hz), 4,43 (1H, s), 4,85 (1H, d, J 6,0 Hz), 7,1-7,42 (7H, m), 7,6 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,2'S
80	40		568		2R,3S,4S,8R
81	40		532		2R,3S,4S,8R
82	40		545		2R,3S,4S,8R
83	6		586	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38-1,61 (3H, m), 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,80-2,01 (4H, m), 2,09-2,19 (5H, m), 2,53-2,68 (3H, m), 2,90-2,98 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J 11,3, 3,8 Hz), 4,01 (1H, td, J 12,2, 2,1 Hz), 4,24 (2H, t, J 7,1 Hz), 4,42 (1H, d, J 2,9 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,19 (3H, s, br.), 7,23-7,29 (4H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R

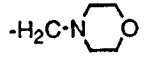
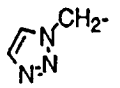
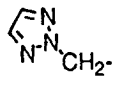
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES^+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
84 HCl-Salz	6		574	400 MHz, MeOH) δ 1,33 (3H, s), 1,46-1,55 (4H, m), 1,64-1,88 (3H, m), 2,16-2,29 (2H, m), 2,60-2,66 (1H, m), 2,72-2,85 (4H, m), 3,12-3,24 (2H, m), 3,80-3,85 (1H, m), 3,99 (1H, d, 12,4 Hz), 4,17 (1H, dt, J 13,4, 2 Hz), 4,46-4,48 (1H, m), 4,98 (1H, q, 6,5 Hz), 7,26-7,39 (7H, m), 7,69 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,9(3'S/R)
85 HCl-Salz	6		574	(400 MHz, MeOH) δ 1,20-1,30 (3H, m), 1,49 (3H, d, 6,6 Hz), 1,57-1,81 (4H, m), 1,96-2,39 (6H, m), 2,44-2,55 (1H, m), 2,73 (1H, dd, J 11,8, 3,2 Hz), 2,88 (1H, t, J 10,9 Hz), 2,98-3,09 (1H, m), 3,71-3,83 (1H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 4,46-4,52 (1H, m), 4,98 (1H, q, 6,6 Hz), 7,25-7,39 (7H, m), 7,69 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
86 HCl-Salz	6		560	(400 MHz, MeOH) δ 1,47 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,65-1,91 (5H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,70-3,28 (8H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,13 (1H, dt, J 13,4, 2,04 Hz), 4,45-4,49 (1H, m), 4,97 (1H, q, J 5,9 Hz), 7,24-7,40 (7H, m), 7,69 (1H, s)	2R,3S,4S,8R,9(2'R/S)

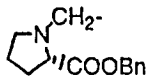
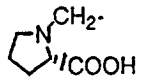
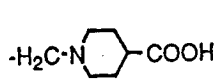
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
87 HCl-Salz	6		560	(400 MHz, MeOH) δ 1,49 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 1,76-1,94 (4H, m), 2,22 (1H, br. d, 13,4 Hz), 2,40 (1H, br. d, 12,6 Hz), 2,66-2,78 (3H, m), 2,95-3,08 (2H, m), 3,79-3,95 (3H, m), 4,13 (1H, td, J 13,1, 1,9 Hz), 4,47 (1H, d, 3,1 Hz), 4,99 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,25-7,40 (7H, m), 7,69 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,9(2'S/R)
88 HCl-Salz	6		532	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39-1,70 (6H, m), 1,76-1,99 (4H, m), 2,02-2,21 (3H, m), 2,45-2,70 (3H, m), 2,78-2,89 (1H, m), 3,56-3,67 (1H, m), 3,75 (1H, dm, J 10,0, 3,7, 1,2 Hz), 4,01 (1H, dt, J 13,2, 2,2 Hz), 4,42 (1H, d, J 2,8 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,13-7,32 (7H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R
89	6		546	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36-1,80 (10H, m), 1,87-2,01 (2H, m), 2,01-2,21 (2H, m), 2,56 (1H, dd, J 11,8, 3,0 Hz), 2,60-2,73 (2H, m), 2,93-3,08 (1H, m), 3,47 (2H, d, J 6,1 Hz), 3,75 (1H, dd, J 10,9, 4,8 Hz), 4,01 (1H, t, 11,1 Hz), 4,42 (1H, d, 2,9 Hz), 4,87 (1H, q, 6,5 Hz), 7,15-7,31 (7H, m), 7,59 (1H, s).	2R,3S,4S,8R

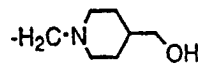
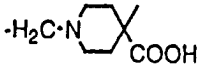
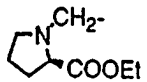
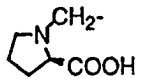
Tabelle 4

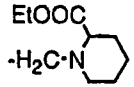
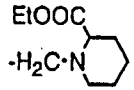
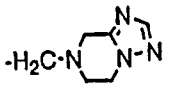


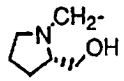
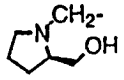
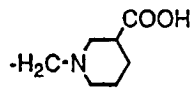
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
90 Freie Base	31	501		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, 6,6 Hz), 1,52-1,68 (2H, m), 2,39-2,53 (2H, m), 3,52 (1H, dt, 11,9, 4,0 Hz), 4,06-4,27 (4H, m), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,07-7,18 (4H, m), 7,28-7,36 (3H, m), 7,67 (1H, s), 8,25 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
91 Freie Base	31	501		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,40-1,59 (2H, m), 2,51-2,67 (2H, m), 3,50 (1H, dt, J 12,0, 2,5 Hz), 4,09 (1H, ddd, J 14,7, 1,9, 1,9 Hz), 4,26 (1H, d, J 7,7 Hz), 4,31-4,42 (2H, m), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,11-7,20 (4H, m), 7,28-7,34 (3H, m), 7,67 (1H, s), 8,43 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

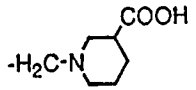
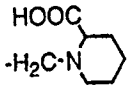
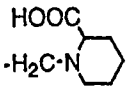
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
92 Freie Base	31	476	$-CH_2-NMe_2$	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (1H, s), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,40-1,49 (1H, m), 1,23-1,30 (1H, m), 1,41-1,98 (2H, m), 2,03 (6H, s), 2,34-2,40 (1H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 4,18 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,4 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,23 (3H, s), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
93 HCl-Salz	31	518		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,42 (1H, q, J 9,2 Hz), 2,24 (1H, br. d, J 12,9 Hz), 2,38-2,55 (2H, m), 2,91-3,07 (2H, m), 3,15 (1H, d, J 10,6 Hz), 3,34-3,45 (3H, m), 3,58 (1H, t, J 11,5 Hz), 3,72-3,81 (3H, m), 3,89 (1H, t, J 11,4), 4,04 (1H, br. d, J 8,0 Hz), 4,35 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,05 (1H, q, J 6,4 Hz), 7,12-7,28 (5H, m), 7,38 (2H, s), 7,87 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
94 Freie Base	31	500		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,44-1,65 (2H, m), 2,36-2,62 (2H, m), 3,48 (1H, td, J 11,8 Hz und 2,8 Hz), 3,98-4,28 (4H, m), 4,94 (1H, q, J 6,4 Hz), 7,08-7,37 (8H, m), 7,62 (1H, s), 7,66 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
95 Freie Base	31	500		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30-1,40 (4H, m), 1,46-1,49 (1H, m), 2,43-2,65 (2H, m), 3,49 (1H, t, J 11,6 Hz), 4,03-4,23 (3H, m), 4,25 (1H, d, J 7,9 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,10-7,21 (4H, m), 7,21-7,31 (3H, m), 7,52 (2H, s), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

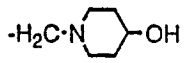
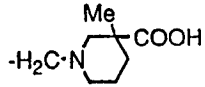
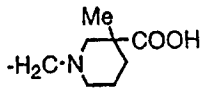
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R7	1H-NMR	Stereochemie
96 Freie Base	31	636		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19-1,44 (4H, m), 1,51-2,00 (5H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,28-2,41 (2H, m), 2,96-3,02 (2H, m), 3,49 (1H, dt, J 12,1, 2,0 Hz), 4,05-4,12 (2H, m), 4,15 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 5,08 (2H, q, J 12,2 Hz), 6,95-7,02 (2H, m), 7,12-7,23 (5H, m), 7,28-7,39 (5H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'S
97 Freie Base	31	546		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,45-1,60 (1H, m), 1,73-1,84 (1H, m), 1,86-2,28 (5H, m), 2,34-2,42 (2H, m), 2,43-2,53 (1H, m), 2,46-3,06 (1H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 4,25 (1H, d, J 8,1 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,26-7,28 (3H, m), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'S
50	31	560		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,45-1,57 (1H, m), 1,67-2,01 (5H, m), 2,21 (1H, m), 2,30-2,47 (3H, m), 2,63-2,82 (2H, m), 3,03 (1H, br. d, J 10,6 Hz), 3,26 (1H, br. d, J 10,9 Hz), 3,66 (1H, t, J 12,0 Hz), 4,12 (1H, dd, J 11,8 Hz und 4,2 Hz), 4,39 (1H, d, J 7,0 Hz), 5,02 (1H, q, J 6,4 Hz), 7,07 (2H, d, J 7,2 Hz), 7,21-7,29 (3H, m), 7,31 (2H, s), 7,73 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

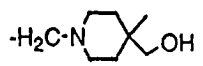
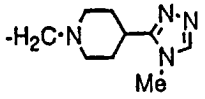
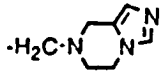
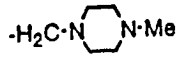
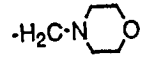
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
98 Freie Base	31	546		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09-1,50 (7H, m), 1,50-1,64 (3H, m), 1,88-2,10 (5H, m), 2,38 (1H, t, J 9,6 Hz), 2,65 (1H, d, J 10,6 Hz), 2,76 (1H, d, J 10,6 Hz), 3,41 (2H, d, J 6,1 Hz), 3,52 (1H, t, J 11,9 Hz), 4,12 (1H, dd, J 11,5, 3,4 Hz), 4,18 (1H, d, J 8,2 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,3 Hz), 6,95-7,04 (2H, m), 7,13-7,28 (5H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
48	31	574		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (3H, s), 1,06-1,47 (7H, m), 1,82-2,78 (10H, m), 3,41 (1H, t, J 11,6 Hz), 3,92 (1H, dm, J 11,6 Hz), 4,19 (1H, d, J 8,2 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,12-7,28 (5H, m), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
99	31	574		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 (3H, t, J 6,4 Hz), 1,34 (3H, d, J 5,9 Hz), 1,36-1,48 (1H, m), 1,64-2,10 (7H, m), 2,21-2,46 (3H, m), 2,88-3,02 (2H, m), 3,48 (1H, td, J 11,0 Hz, 1,9 Hz), 3,99-4,20 (4H, m), 4,92 (1H, q, J 6,2 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,15 (2H, s), 7,18-7,26 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'R
100	31	546		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,46-1,61 (1H, m), 1,63-1,88 (2H, m), 1,90-2,27 (4H, m), 2,39 (1H, dd, J 11,5 Hz, 8,1 Hz), 2,48-2,73 (3H, m), 3,22 (1H, dd, J 9,6 Hz, 2,5 Hz), 3,47-3,62 (2H, m), 4,12 (2H, dm, J 10,4 Hz), 4,19 (1H, d, J 8,1 Hz), 4,9 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,98-7,06 (2H, m), 7,14 (2H, s), 7,22-7,31 (3H, m), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'R

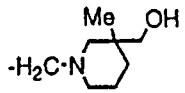
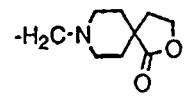
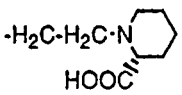
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES⁺) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
101 Freie Base	31	588		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,34 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,31-1,52 (4H, m), 1,59-1,29 (2H, m), 1,92-2,05 (3H, m), 2,23-2,39 (3H, m), 2,62-2,73 (1H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 3,90-4,20 (4H, m), 4,91 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,14-7,21 (5H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'R/S Isomer 1
102 Freie Base	31	588		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15-1,29 (4H, m), 1,34 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,39-1,77 (6H, m), 1,93-2,12 (4H, m), 2,32 (1H, dd, J 10,4 Hz, 8,5 Hz), 2,77-2,90 (2H, m), 3,52 (1H, td, J 10,5 Hz, 1,9 Hz), 4,05-4,18 (4H, m), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,96-7,05 (2H, m), 7,14-7,23 (5H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'S/R Isomer 2
103	31	555		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,43-1,50 (1H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,24-2,33 (2H, m), 2,44 (1H, dd, J 11,1, 8,3 Hz), 2,65-2,71 (1H, m), 2,79-2,85 (1H, m), 3,42 (1H, d, J 15,6 Hz), 3,53 (1H, td, J 12,2, 2,0 Hz), 3,70 (1H, d, J 15,5 Hz), 4,02-4,09 (2H, m), 4,14 (1H, dd, J 11,8, 3,3 Hz), 4,21 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,02-7,04 (2H, m), 7,16 (2H, s, br.), 7,23-7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s), 7,81 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
104 HCl-Salz	31	532		(360 MHz, DMSO) δ 1,26 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,31-1,45 (1H, m), 1,57-1,68 (1H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,22-2,47 (5H, m), 3,23-3,33 (2H, m), 3,52-3,66 (4H, m), 4,06 (1H, dd, J 11,0, 2,8 Hz), 4,36 (1H, d, J 7,9 Hz), 5,05 (1H, q, J 6,7 Hz), 5,41 (1H, t, J 4,7 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,20-7,27 (3H, m), 7,37 (2H, s), 7,87 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'S
105	31	532		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,42-1,72 (4H, m), 1,97-2,26 (5H, m), 2,31-2,48 (2H, m), 2,51 (1H, dd, J 13,0, 4,7 Hz), 2,98-3,03 (1H, m), 3,15 (1H, dd, J 8,8, 2,0 Hz), 3,27 (1H, dd, J 10,8, 3,5 Hz), 3,55 (1H, dt, J 12,0, 2,2 Hz), 4,10-4,16 (1H, m), 4,18 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,92 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,02-7,08 (2H, m), 7,17-7,28 (5H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'R
106 HCl-Salz	31	560		(360 MHz, MeOH) δ 1,33 (4H, d, J 6,6 Hz), 1,52-1,63 (1H, m), 1,71-1,89 (3H, m), 1,98-2,13 (2H, m), 2,42-2,48 (1H, m), 2,51-2,62 (3H, m), 2,83-3,05 (3H, m), 3,69 (2H, dt, J 12,2, 1,9 Hz), 4,13-4,18 (1H, m), 4,42 (1H, d, J 8,1 Hz), 5,03 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,25-7,32 (5H, m), 7,73 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,3'R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
107 HCl-Salz	31	560		(360 MHz, MeOD) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,57-1,69 (1H, m), 1,69-1,79 (1H, m), 1,97-2,64 (9H, m), 2,65-2,79 (1H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,29-3,65 (3H, m), 4,10-4,19 (1H, m), 4,26 (1H, d, J 7,6 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,7 Hz), 7,01-7,08 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,24-7,30 (2H, m), 7,32-7,35 (1H, m), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,3'S
108 Freie Base	31	560		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15-1,81 (8H, m), 2,05-2,46 (3H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 2,88-3,07 (1H, m), 3,22-3,32 (1H, m), 3,52 (1H, t, J 11,7 Hz), 4,10 (1H, dm, J 12,1 Hz), 4,23 (1H, d, J 8,2 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,4 Hz), 6,95-7,07 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,21-7,31 (3H, m), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'R/S Isomer 1
109 Freie Base	31	560		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18-1,78 (9H, m), 1,89-2,06 (2H, m), 2,18-2,40 (4H, m), 2,72-3,62 (4H, m), 4,14 (1H, dm, J 9,7 Hz), 4,23 (1H, d, J 8,1 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,96-7,07 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,21-7,33 (3H, m), 7,66 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'S/R Isomer 2

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES$^+$) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
110	31	532		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31-1,57 (6H, m), 1,67-1,79 (3H, m), 1,84-2,08 (5H, m), 2,34-2,48 (2H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 3,48-3,59 (2H, m), 4,11-4,21 (2H, m), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,19-7,23 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
53 Freie Base	31	574		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (3H, s), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,45-1,75 (5H, m), 1,90 (2H, s. breites d, J 13,1 Hz), 2,0 (1H, d, J 11,7 Hz), 2,1-2,25 (3H, m), 2,38 (1H, dd, J 11,2 Hz und 9,2 Hz), 2,75 (1H, d, J 11,8 Hz), 2,90 (1H, d, 9,2 Hz), 3,55 (1H, td, J 12,1 Hz und 2,2 Hz), 4,16 (1H, dd, J 12,0 Hz und 3,1 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,00 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,25 (3H, m), 7,66 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,3'R Isomer 1
54 Freie Base	31	574		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (3H, s), 1,35 (3H, d, J 5,9 Hz), 1,54 (1H, ddd, J 11,1 Hz und 3,6 Hz), 1,60 (2H, d, J 11,7 Hz), 1,88 (2H, m), 2,0-2,2 (4H, m), 2,32 (2H, m), 2,87 (m), 3,56 (td, J 11,0 Hz und 1,6 Hz), 4,12 (2H, m), 4,21 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,94 (1H, q, J 5,9 Hz), 7,01 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,3'S Isomer 2

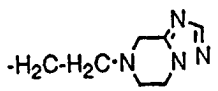
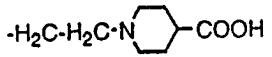
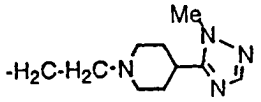
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES⁺) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
111 Freie Base	31	560		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 0,83 (3H, s), 1,14-1,53 (8H, m), 1,86-2,48 (9H, m), 3,29 (2H, s), 3,52 (1H, td, J 11,9 Hz, 1,3 Hz), 4,12 (1H, dd, J 11,8 Hz, 3,6 Hz), 4,18 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,21-7,26 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
112	41	597			2R,3R,4R,8R
113	41	554			2R,3R,4R,8R
114	41	531			2R,3R,4R,8R
115 HCl-Salz	31			(400 MHz, DMSO) δ 1,26 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,42 (1H, q, J 9,2 Hz), 2,24 (1H, br. d, J 12,9 Hz), 2,38-2,55 (2H, m), 2,91-3,07 (2H, m), 3,15 (1H, d, J 10,6 Hz), 3,34-3,45 (3H, m), 3,58 (1H, t, J 11,5 Hz), 3,72-3,81 (3H, m), 3,89 (1H, t, J 11,4), 4,04 (1H, br. d, J 8,0 Hz), 4,35 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,05 (1H, q, J 6,4 Hz), 7,12-7,28 (5H, m), 7,38 (2H, s), 7,87 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES⁺) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
116	31	560		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68 (3H, s), 1,12 (1H, td, J 13,4 Hz und 5,7 Hz), 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,4-2,1 (11H, m), 2,35 (1H, dd, J 10,8 Hz und 8,5 Hz), 2,54 (1H, breites s), 2,76 (1H, breites s), 3,55 (3H, m), 4,12 (1H, dd, J 7,9 Hz und 2,8 Hz), 4,18 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,99 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,23 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,3'R
117	31	586		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (1H, d, J 6,6 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,62-1,73 (1H, m), 1,80-2,06 (10H, m), 2,37 (1H, t, J 10,6 Hz), 2,56 (1H, d, br.), 2,68 (1H, d, br.), 3,52 (1H, td, J 11,8, 1,7 Hz), 4,10-4,22 (4H, m), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,00-7,02 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,21-7,23 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
118 HCl-Salz	38	574		(360 MHz, MeOD) δ 1,32 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,41-2,03 (11H, m), 2,19 (1H, br. d, J 14,6 Hz), 2,42 (1H, br. t, J 10,5 Hz), 2,63-2,82 (2H, m), 3,10-3,22 (1H, m), 3,62 (1H, br. t, J 11,9 Hz), 3,72 (1H, br. d, J 11,4 Hz), 4,09 (1H, dm, J 7,2 Hz), 4,36 (1H, dm, J 6,9 Hz), 5,01 (1H, q, J 6,2 Hz), 7,08-7,14 (2H, m), 7,23-7,30 (3H, m), 7,32 (2H, s), 7,72 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'R und 2R,3R,4R,8R,2'S

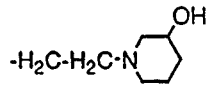
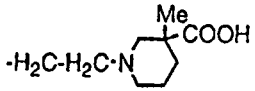
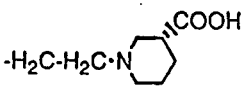
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
119 HCl-Salz	38	574		(360 MHz, MeOD) δ 1,31 (3H, dd, J 4,1 Hz, 2,4 Hz), 1,38-2,02 (10H, m), 2,20 (1H, dm, J 4,1 Hz), 2,42 (1H, tm, J 10,0 Hz), 2,79 (1H, tm, J 12,1 Hz), 2,92-3,06 (2H, m), 3,40 (1H, dm, J 12,1 Hz), 3,63 (1H, tm, J 12,5 Hz), 3,76 (1H, dm, J 12,0 Hz), 4,09 (1H, dm, J 12,5 Hz), 4,37 (1H, dd, J 8,4 Hz, 2,6 Hz), 5,01 (1H, qm, J 4,7 Hz), 7,12 (2H, dm, J 6,6 Hz), 7,18-7,28 (3H, m), 7,32 (2H, s), 7,73 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,2'S und 2R,3R,4R,8R,2'R
120	38	574		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (3H, s), 1,20-1,38 (7H, m), 1,60-1,4 (6H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,15-2,35 (3H, m), 2,36-2,50 (2H, m), 3,33 (2H, s), 3,49-3,59 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J 11,2, 3,9 Hz), 4,18-4,2 (1H, m), 4,93 (1H, q, J 7,3 Hz), 7,00-7,03 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,19-7,22 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
121	38	588			2R,3R,4R,8R

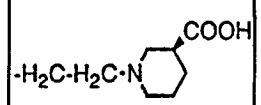
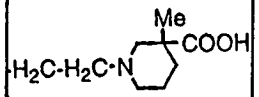
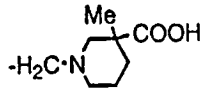
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES⁺) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
122 HCl-Salz	38	516		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,46-1,67 (3H, m), 1,85-1,91 (3H, m), 2,08-2,20 (3H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 2,40 (1H, dd, J 11,4, 8,3 Hz), 2,47-2,53 (1H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,64 (2H, t, br.), 4,12 (1H, dd, J 11,8, 3,1 Hz), 4,27 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,07-7,10 (2H, m), 7,15 (2H, s), 7,25-7,28 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
123	38			(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,39-1,64 (4H, m), 1,68-1,81 (2H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,42 (1H, td, J 9,8, 2,6 Hz), 3,50 (1H, td, J 11,8, 1,5 Hz), 4,09-4,15 (2H, m), 4,25-4,29 (2H, m), 4,92 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,91-6,93 (2H, m), 7,14 (2H, s), 7,18-7,21 (2H, m), 7,50 (2H, s), 7,64 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
124	38			(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,46-1,64 (2H, m), 1,75 (3H, t, br.), 2,43 (1H, t, J 9,5 Hz), 3,51 (1H, t, J 11,8 Hz), 3,93 (2H, t, J 6,8 Hz), 4,11-4,18 (2H, m), 4,93 (1H, q, 6,6 Hz), 6,94 (2H, d, J 3,9 Hz), 7,15 (2H, s), 7,23-7,26 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,84 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

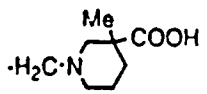
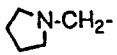
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
125	38			(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,45-1,62 (1H, m), 1,66-1,83 (3H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 2,44 (1H, t, J 9,0 Hz), 3,52 (1H, t, J 11,9 Hz), 4,11-4,16 (2H, m), 4,43-4,47 (2H, m), 4,92 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,91-6,92 (2H, m), 7,14 (2H, s), 7,21-7,22 (3H, m), 7,65 (1H, s), 8,40 (1H, s):	2R,3R,4R,8R
126	38			(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,49-1,59 (1H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 2,44 (1H, t, J 10,5 Hz), 3,52 (1H, td, J 13,4, 2,5 Hz), 4,11-4,26 (4H, m), 4,92 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,90-6,93 (2H, m), 7,15 (2H, s), 7,21-7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s), 8,22 (1H, s); MS (ES+ m/z 257, 515 (M-257, M+ 1H).	2R,3R,4R,8R
127 HCl-Salz	38	244, 502		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, 3H, d, J 6,6 Hz), 1,36-1,51 (3H, m), 1,83 (1H, d, br.), 2,14-2,16 (2H, m), 2,37 (1H, t, J 11,4 Hz), 2,62-2,76 (3H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,39-3,49 (1H, m), 3,66 (1H, t, J 11,6 Hz), 3,88-3,98 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J 11,8, 4,3 Hz), 4,27 (2H, d, J 8,2 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,09 (2H, d, J 6,6 Hz), 7,14 (2H, s), 7,22-7,26 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R7	1H-NMR	Stereo-chemie
130	38	311, 569		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15-1,24 (1H, m), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,41-1,53 (2H, m), 1,77 (1H, d, br., J 13,3 Hz), 1,88-1,97 (1H, m), 2,34-2,49 (3H, m), 2,59-2,72 (2H, m), 3,47-3,58 (3H, m), 4,01-4,06 (2H, m), 4,11-4,15 (1H, m), 4,19 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,00-7,03 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,23-7,26 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,82 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
131 HCl-Salz	38	574		(360 MHz, MeOH) δ 1,33 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,41-1,56 (3H, m), 1,66-1,80 (3H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,09-2,18 (2H, m), 2,43 (2H, dd, J 10,8, 7,7 Hz), 2,48-2,59 (1H, m), 2,73-2,90 (3H, m), 3,01-3,10 (1H, m), 3,30-3,44 (1H, m), 3,63 (1H, td, J 10,8, 1,7 Hz), 4,11 (1H, dd, J 12,0, 3,6 Hz), 4,38 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,01 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,12-7,14 (2H, m), 7,19-7,28 (3H, m), 7,32 (2H, s), 7,72 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
132 2HCl-Salz	38	611		(360 MHz, MeOH-d_4) δ 1,33 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,47-1,60 (3H, m), 1,77-1,83 (1H, m), 1,97-2,15 (3H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,45 (1H, dd, J 8,4, 11,4 Hz), 2,87-3,18 (4H, m), 3,40 (1H, tt, J 3,5, 12,2 Hz), 3,40-3,69 (2H, m), 3,66 (1H, ddd, J 2,0, 12,1 Hz), 3,91 (3H, s), 4,12 (1H, dd, J 3,2, 11,6 Hz), 4,39 (1H, d, 8,4 Hz), 5,02 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,21-7,31 (3H, m), 7,33 (2H, s), 7,72 (1H, s), 9,50 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES+) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
133	42	568			2R,3R,4R,8R
134	42	545			2R,3R,4R,8R
135	42	546			2R,3R,4R,8R
136	42	532			2R,3R,4R,8R
137	38	560		(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,38-1,72 (9H, m), 1,73-1,86 (3H, m), 2,14-2,21 (2H, m), 2,40 (1H, dt, J 8,5, 2,9 Hz), 2,63-2,74 (2H, m), 3,44 (2H, d, J 6,4 Hz), 3,54 (1H, dt, J 12,2, 2,0 Hz), 4,11 (1H, dd, J 11,8, 3,4 Hz), 4,18 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,99-7,03 (2H, m), 7,14-7,17 (2H, m), 7,18-7,23 (3H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES⁺) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
138	38	546		(400 MHz, MeOH) δ 1,33 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,39-1,70 (5H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 1,88-2,0 (1H, m), 2,42 (1H, dt, J 11,3, 2,6 Hz), 2,67-2,90 (2H, m), 2,95-3,28 (3H, m), 3,29-3,32 (3H, m), 3,63 (1H, dt, J 12,1, 2 Hz), 4,08-4,14 (1H, m), 4,37 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,01 (1H, q, 6,6 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,19-7,28 (3H, m), 7,32 (2H, s), 7,72 (1H, s)	2R,3R,4R,8R,3'R
139	38			(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,1 (4H, s+m), 1,25 (1H, m), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,43 (1H, dd, J 12,3 Hz und 4,13 Hz), 1,49 (2H, m), 1,73-1,9 (5H, m), 2,03 (1H, d), 2,40 (1H, dd, J 11,2 Hz und 8,5 Hz), 2,48 (2H, dd, J 8,1 Hz und 6,4 Hz), 2,96 (1H, d, J 11,5 Hz), 3,57 (1H, td, J 12,1 Hz und 1,91 Hz), 4,13 (1H, 1H, dd, J 11,7 Hz und 4,25 Hz), 4,23 (1H, d, J 8,4 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,55 Hz), 7,03 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,25 (3H, m), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,3'R/S Isomer 1
140 HCl-Salz	38	574		(400 MHz, MeOH) δ 1,33 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,42-1,58 (3H, m), 1,60-1,80 (3H, m), 1,90-2,01 (2H, m), 2,02-2,19 (1H, m), 2,44 (1H, t, J 11,2 Hz), 2,57-2,69 (1H, m), 2,70-2,93 (3H, m), 2,98-3,20 (2H, m), 3,43-3,56 (1H, m), 3,63 (1H, dt, J 12,1, 1,8 Hz), 4,11 (1H, dd, J 11,6, 3,4 Hz), 4,38 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,01 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,10-7,15 (1H, m), 7,19-7,29 (3H, m), 7,31-7,32 (2H, m), 7,72 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,3'R

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES⁺) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
141 HCl-Salz	38			(360 MHz, MeOD) δ 1,32 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,38-2,15 (10H, m), 2,39-2,46 (1H, m), 2,65-3,13 (5H, m), 3,39-3,49 (1H, m), 3,64 (1H, t, J 10,8 Hz), 4,11 (1H, dd, J 11,8 Hz, 3,8 Hz), 4,38 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,01 (1H, q, J 6,4 Hz), 7,08-7,28 (5H, m), 7,32 (2H, s), 7,73 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,3'S
142	38			(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,1 (3H, s), 1,25 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,43-2,2 (10H, m), 2,33 (1H, m), 2,39 (1H, dd, J 11,5 Hz und 8,5 Hz), 2,80 (1H, d, J 10,8 Hz), 3,51 (1H, dt, J 12,2 Hz und 2,2 Hz), 4,05 (2H, m), 4,19 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,04 (2H, m), 7,11 (2H, s), 7,21 (3H, m), 7,65 (1H, s)	2R,3R,4R,8R,3R/S Isomer 2
143*		592			2R,3R,4R,8R,9(3'S)

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	MS (ES⁺) (M+H)	R^7	^{1}H-NMR	Stereochemie
144		592		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16-1,20 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,34 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,37-1,48 (1H, m), 1,55-1,84 (3H, m), 2,08 (2H, t, J 14,0 Hz), 2,40-2,63 (3H, m), 2,69 (1H, d, J 13,1 Hz), 2,78 (1H, d, J 12,4 Hz), 3,04 (1H, dd, J 13,4, 9,5 Hz), 3,46-3,55 (1H, m), 3,68 (1H, td, J 12,0, 1,9 Hz), 4,15 (1H, dd, J 11,9, 2,9 Hz), 4,37 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,04 (1H, q, J 6,5 Hz), 7,01 (2H, t, J 8,7 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,34 (2H, s), 7,76 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,9(3'R)
145 HCl-Salz	31	502		(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50-1,75 (1H, m), 1,76-1,92 (2H, m), 2,10-2,30 (4H, m), 2,35-2,42 (1H, m), 2,49-2,63 (2H, m), 2,80 (1H, br. d, J 13,9 Hz), 2,91 (1H, dt, J 10,3, 1,8 Hz), 3,53-3,65 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,17-4,26 (2H, m), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,15 (2H, s), 7,24-7,31 (3H, m), 7,67 (1H, s), 12,29 (1H, s).	2R,3R,4R,8R

* Die Beispiele 143 und 144 sind die Analoga der Beispiele 54 bzw. 53, wobei sie die 3'-(4-Fluorphenyl)gruppe anstelle der 3-Phenylgruppe enthalten. Die Zwischenprodukte, welche das 4-Fluorphenyl enthalten, wurden durch Verfahren hergestellt, die analog zu den Verfahren waren, die bei den Herstellungen beschrieben sind, welche zu den Beispielen 54 und 53 führen.

BEISPIEL 147

(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phanyl)ethyl)oxy)-3-(4-fluor)phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran und
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(4-fluor)phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0253] Die Titelverbindungen wurden aus der Mischung aus den Lactolisomeren von trans-3-(4-Fluor)phenyl-4-vinyltetrahydropyran-2-ol (Beschreibung 20) und (R)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethanol durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu Beispiel 4 war.
2,3-trans-3,4-trans-Isomer 4 (2R,3R,4S,8R): ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,68–1,74 (2H, m), 2,35–2,46 (1H, m), 2,51 (1H, dd, J 11,6, 8,3 Hz), 3,52–3,60 (1H, m), 4,11–4,18 (1H, m), 4,17 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,74–4,82 (2H, m), 4,96 (1H, q, J 6,6 Hz), 5,41–5,49 (1H, m), 6,90–7,00 (4H, m), 7,19 (2H, s), 7,68 (1H, s).

BEISPIEL 148

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-hydroxymethyl-3-(4-fluor)phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0254] Die Titelverbindung wurde aus Isomer 4 (Beispiel 147) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50–1,72 (2H, m), 1,87–1,97 (2H, m), 2,56 (1H, dd, J 11,6, 8,4 Hz), 3,24 (1H, dd, J 10,8, 6,7 Hz), 3,38 (1H, dd, J 10,8, 3,5 Hz), 3,56 (1H, td, J 12,1, 2,4 Hz), 4,09–4,20 (2H, m), 4,96 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,92–7,04 (4H, m), 7,19 (2H, s), 7,68 (1H, s).

BEISPIEL 149

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(methansulfonyloxy)methyl-3-(4-fluor)phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0255] sDie Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 148 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,74 (1H, qd, J 14,9, 4,6 Hz), 1,81–1,90 (1H, m), 2,09–2,21 (1H, m), 2,60 (1H, dd, J 11,8, 8,3 Hz), 2,86 (3H, s), 3,56 (1H, td, J 12,0, 2,4 Hz), 3,79 (1H, dd, J 9,9, 6,8 Hz), 3,91–3,96 (1H, m), 4,15–4,19 (2H, m), 4,96 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,95–7,05 (4H, m), 7,18 (2H, s), 7,69 (1H, s).

BEISPIEL 150A

(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-ethinyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0256] Das Aldehydprodukt von Beispiel 45 (0,5 g, 1,12 mmol) wurde in Methanol gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Kaliumcarbonat (0,309 g, 2,24 mmol) und Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,302 g, 1,68 mmol) wurden zugegeben und die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und unter einer Stickstoffatmosphäre 16 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser verdünnt und das Produkt in Hexan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,88 (1H, d, J 1,9 Hz), 1,89–1,98 (2H, m), 2,69–2,73 (2H, m), 3,51 (1H, td, J 11,6, 3,4 Hz), 4,11 (1H, dm, J 12,04 Hz), 4,19 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,06–7,09 (2H, m), 7,20 (2H, s), 7,24–7,28 (3H, m), 7,67 (1H, s).

BEISPIEL 150B

(2R,3R,4R,8R)-(3-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(3-dimethylaminoprop-1-inyl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0257] Das Acetylenprodukt von Beispiel 150A (0,543 g, 1,23 mmol) wurde in Dioxan gelöst und mit Paraformaldehyd (55 mg, 1,85 mmol), Dimethylamin (1,23 ml einer 2M Lösung in Tetrahydrofuran) und Kupfer(I)chlorid (6 mg, 0,061 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 3 Stunden lang auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockene eingedampft und auf Aluminium-

oxid gereinigt, wobei mit 10% Ethylacetat in Hexan, ansteigend auf 50% Ethylacetat in Hexan, eluiert wurde. Die resultierende Titelverbindung wurde als ein nicht ganz weißer Feststoff erhalten.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,90–1,93 (2H, m), 1,97 (6H, s), 2,70–2,72 (2H, m), 3,01–3,02 (2H, m), 3,51 (1H, td, J 14,4, 3,4 Hz), 4,09 (1H, dm, J 14,4 Hz), 4,19 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,06–7,08 (2H, m), 7,20–7,26 (5H, m), 7,67 (1H, s); MS (ES^+) m/z 242 (M –257), 500 (M+1).

BEISPIEL 151A

(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(3-hydroxyprop-1-inyl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0258] Das Acetylenprodukt von Beispiel 150A (0,331 g, 0,75 mmol) wurde in Tetrahydrofuran gelöst und auf eine Temperatur von –78°C abgekühlt. n-Butyllithium (0,47 ml einer 1,6M Lösung in Hexanen) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktion bei –78°C 20 Minuten lang gerührt. Paraformaldehyd (44 mg, 1,5 mmol) wurde zu der Mischung hinzugegeben und die Reaktion weitere 30 Minuten lang gerührt. Weiterer Paraformaldehyd (44 mg) wurde zugegeben und die Reaktion 10 Minuten lang bei –78°C gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser verdünnt und das Produkt in Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum zu einem gelben Öl eingeengt. Dieses wurde auf Silica gereinigt, wobei mit 20% Ethylacetat in Hexan eluiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,81–1,96 (2H, m), 2,65–2,78 (2H, m), 3,51 (1H, td, J 11,6, 3,0 Hz), 4,03 (2H, d, J 1,5 Hz), 4,07–4,15 (2H, m), 4,20 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,03–7,08 (2H, m), 7,21 (2H, s), 7,23–7,26 (3H, m), 7,67 (1H, s).

BEISPIEL 151B

(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(3-methansulfonyloxyprop-1-inyl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0259] Die Titelverbindung wurde aus dem Alkoholprodukt von Beispiel 151A durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,90–1,94 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,69–2,87 (2H, m), 3,52 (1H, td, br.), 4,07–4,14 (1H, dm, br.), 4,16 (1H, d, J 8,1 Hz), 4,67 (2H, d, J 2,0 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,05–7,08 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,24–7,26 (3H, m), 7,67 (1H, s).

BEISPIEL 151C

(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(3-azidoprop-1-inyl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0260] Das Mesylatprodukt von Beispiel 151B (0,265 g, 0,48 mmol) wurde unter Stickstoff in Dimethylformamid gerührt und mit Natriumazid (0,094 g, 1,45 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser verdünnt und das Produkt in Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatextrakte wurden vereint, mit Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,85–2,01 (2H, m), 2,69–2,81 (2H, m), 3,52 (1H, td, J 11,5, 3,0 Hz), 3,69 (2H, d, J 1,6 Hz), 4,11 (1H, dm, br.), 4,21 (1H, d, J 7,9 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,05–7,09 (2H, m), 7,21 (2H, s), 7,23–7,26 (3H, m), 7,67 (1H, s).

BEISPIEL 151D

(2R,3R,4R,8R)-(5-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl}-4-dimethylamino-2H-[1,2,3]triazol

[0261] Das Azidprodukt von Beispiel 151C (0,102 g) wurde in Dioxan (1 ml) gelöst und mit einem Überschuß Dimethylamin versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und die Reaktionsmischung 16 Stunden lang bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und im Vakuum eingeengt, um einen orangen Rückstand zu ergeben. Dieser wurde auf Silica gereinigt, wobei mit 5% Methanol, 0,5% Ammoniak in Dichlormethan, ansteigend auf 7% Methanol, 0,5% Ammoniak in Methanol, eluiert wurde, um die Titelverbindung als einen nicht ganz weißen Feststoff zu ergeben.

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,78 (1H, dm, J 13,8 Hz), 2,03 (6H, s), 2,13–2,28 (1H, m), 2,94–3,18 (3H, m), 3,21–3,30 (1H, m), 3,67 (1H, td, J 10,8, 2,2 Hz), 4,20 (1H, dd, br.), 4,41 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,02 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,89–6,92 (2H, m), 7,06–7,09 (3H, m), 7,24 (2H, s), 7,69 (1H, s); MS m/z (ES^+) 285 (M –257), 543 (M+H).

BEISPIEL 152

(2R,3R,4R,8R)-5-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl}-1H-imidazol

i) Eine Lösung von Tosylmethylisocyanid (0,07 g, 0,36 mmol) in Dimethoxyethan (0,5 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von Kalium-t-butoxid (0,056 g, 0,5 mmol) in Dimethoxyethan unter einer Stickstoffatmosphäre bei –30°C zugegeben. Eine Lösung des Aldehydprodukts von Beispiel 45 (0,160 g, 0,36 mmol) in Dimethoxyethan wurde tropfenweise zu der Reaktionsmischung bei –30°C zugegeben und die Reaktion 1 Stunde lang gerührt. Eiswasser wurde zu der Mischung hinzugegeben, gefolgt von einer gesättigten Ammoniumchloridlösung, und das Produkt wurde in Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt, um einen braunen Feststoff zu ergeben.
ii) Phosphoroxychlorid (0,047 ml, 0,5 mmol) wurde zu einer Lösung des in Schritt (i) beschriebenen Formamids in Dimethoxyethan (0,25 ml) bei –30°C zugegeben. Triethylamin (0,087 ml, 0,84 mmol) wurde als eine Lösung in Dimethoxyethan (0,5 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung auf –10°C erwärmt und 1 Stunde lang unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Eine gesättigte Lösung von Natriumhydrogencarbonat wurde zu der Mischung hinzugegeben und das Produkt in Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt, um ein braunes Öl zu ergeben.
iii) Die Verbindung von Schritt (ii) wurde in einer 2M Lösung von Ammoniak in Methanol (5 ml) gelöst und 66 Stunden lang bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockene eingeengt, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben. MS m/z (ES^+) 227 (M –257) 485 (M+H).

BEISPIEL 153

(2R,3S,4S,8R)-3-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(3-dimethylaminoprop-1-inyl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

i) (2R,3S,4S,8R)-2-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-ethinyl-3-phenyltetrahydropyran

[0262] Die Titelverbindung wurde aus dem in Beispiel 43 beschriebenen Aldehyd durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 150A beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,87 (1H, d, J 2,3 Hz), 1,98 (1H, dddd, J 4,8, 12,7, 12,7, 12,7), 2,09–2,13 (1H, m), 2,94 (1H, dd, J 3,8, 12,0 Hz), 3,39–3,47 (1H, m), 3,71–3,77 (1H, m), 3,97 (1H, dt, J 2,6, 12,8 Hz), 4,51 (1H, d, J 3,0 Hz), 4,84 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,17 (2H, s), 7,21–7,33 (5H, m), 7,61 (1H, s).

(ii) (2R,3S,4S,8R)-(3-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(3-dimethylaminoprop-1-inyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0263] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Schritt (i) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 150B beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,94 (6H, s), 1,92–2,00 (1H, m), 2,05–2,12 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J 12,0, 3,0 Hz), 3,02 (2H, d, J 1,9 Hz), 3,42–3,50 (1H, m), 3,70–3,74 (1H, m), 3,94–4,02 (1H, m), 4,52 (1H, d, J 3,0 Hz), 4,84 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,20 (2H, s), 7,22–7,27 (5H, m), 7,61 (1H, s). MS (ES^+) m/z 500 (M+H, 100%).

BEISPIEL 154

(2R,3S,4S,8R)-(3-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(4-dimethylaminobut-2-inyl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

i) (2R,3S,4S,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(prop-2-inyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0264] Die Titelverbindung wurde aus dem in Beispiel 44 beschriebenen Aldehyd durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 150A beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,74 (1H, dddd, J 5,1, 13,0, 13,0, 13,0), 1,85 (1H, dddd, J 2,5, 8,0, 8,0, 8,0 Hz), 1,95 (1H, t, J 2,5 Hz), 1,99–2,03 (1H, m), 2,18 (1H, dt, J 2,8, 16,8 Hz), 2,58–2,67 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J 3,1, 12,0 Hz), 3,79 (1H, dd, J 4,9, 11,1 Hz), 4,06 (1H, dt, J 2,4, 13,2 Hz), 4,46 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,88 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,22 (2H, s), 7,24–7,33 (5H, m), 7,60 (1H, s).

ii) (2R,3S,4S,8R)-(3-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(4-dimethylaminobut-2-inyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0265] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 154 (i) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 150B beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,74 (1H, dddd, J 5,0, 13,0, 13,0, 13,0 Hz), 1,90 (1H, ddt), 1,98–2,06 (1H, m), 2,20 (1H, dd, J 2,9, 14,0 Hz), 2,28 (6H, s), 2,55–2,67 (1H, m), 2,73 (1H, dd, J 3,1, 12,0 Hz), 3,20 (2H, br. s), 3,76–3,81 (1H, m), 4,05 (1H, dt), 4,46 (1H, d, J 3,1 Hz), 4,88 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,21 (2H, s), 7,23–7,29 (5H, m), 7,59 (1H, s). MS (ES^+) m/z 514 (MH^+, 100%).

BEISPIEL 155

(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-carbonsäure

[0266] Das Aldehydprodukt von Beispiel 45 (1,5 g) wurde in einer 1:1-Mischung aus CH_2Cl_2/H_2O gelöst und auf 0°C abgekühlt, bevor portionsweise die Sulfaminsäure (1,27 g) zugegeben wurde. Natriumchlorit (0,88 g) wurde zugegeben, und man ließ die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen und 1 Stunde lang rühren. Die Lösung wurde zwischen CH_2Cl_2 und H_2O dispergiert und die wäßrige Schicht mit CH_2Cl_2 (3mal) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden in Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um einen gelben Schaum zu ergeben, der durch Chromatographie auf Silica mit 1–5% MeOH in CH_2Cl_2 (mit 0,2% NH_3) als Elutionsmittel gereinigt wurde, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum zu ergeben (0,5 g).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,85–1,98 (2H, m), 2,77–2,85 (1H, m), 3,01 (1H, dd, J 11,2, 8,0 Hz), 3,57 (1H, tm, J 11,9 Hz), 4,15 (1H, dm, J 11,9 Hz), 4,23 (1H, J 8,1 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,03–7,11 (2H, m), 7,15–7,23 (5H, m), 7,67 (1H, s).

BEISPIEL 156

(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-isocyanat

[0267] Das in Beispiel 155 beschriebene Säureprodukt (2,6 g), Diphenylphosphorylazid (1,4 ml), Triethylamin (2,03 ml) und Toluol (75 ml) wurden 3 Stunden lang hinter einer Schutzscheibe auf 90°C erwärmt. Die Reaktion wurde zwischen Ethylacetat und gesättigter Kaliumcarbonatlösung dispergiert. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3mal) extrahiert, und die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um ein braunes Öl zu ergeben, das durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit 0-5-10-20-30% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel gereinigt wurde, um die Titelverbindung als einen weißen kristallinen Feststoff (0,78 g, Ausbeute 30%) zu ergeben.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (3H, d, J 7,3 Hz), 1,79–1,92 (1H, m), 1,99–2,08 (1H, m), 2,75 (1H, dd, J 11,8, 9,0 Hz), 3,49 (1H, td, J 13,4, 2,6 Hz), 3,65–3,78 (1H, m), 4,07–4,15 (1H, m), 4,24 (1H, d, J 9,0 Hz), 4,95 (1H, q, J 7,3 Hz), 7,05–7,13 (2H, m), 7,18–7,38 (5H, m), 7,68 (1H, s).

BEISPIEL 157

(2R,3R,4R,8R)-4-Amino-2-[1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0268] Das Isocyanatprodukt von Beispiel 156 (0,4 g) wurde in Tetrahydrofuran (5 ml) und 2N Salzsäure (0,44 ml) und Wasser (0,5 ml) gelöst und 90 Minuten lang auf 100°C erwärmt. Das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter Kaliumcarbonatlösung dispergiert. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3mal) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um ein klares Öl zu ergeben. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie auf Silica mit 1–5% MeOH in CH_2Cl_2 (das 0,2% Ammoniak enthielt) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (0,08 g Ausbeute, 22%).
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,7 Hz), 1,55–1,68 (1H, m), 1,87 (1H, br. d, J 13,1 Hz), 2,43 (1H, dd, J 10,4, 8,5 Hz), 3,03 (1H, td, J 10,8, 4,3 Hz), 3,54 (1H, td, J 12,2, 2,2 Hz), 4,12 (1H, ddd, J 12,0, 4,6, 1,6 Hz), 4,22 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,03–7,12 (2H, m), 7,17–7,32 (5H, m), 7,67 (1H, s).

BEISPIEL 158

(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0269] Das Aminprodukt von Beispiel 157 (0,075 g), Kaliumcarbonat (0,096 g), 2-Bromethylether (0,043 ml), Natriumiodid (0,013 g) und Ethanol (15 ml) wurden zusammen unter einer Stickstoffatmosphäre 48 Stunden lang erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat dispergiert. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3mal) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Flash-Silicachromatographie mit 0–3% MeOH in CH_2Cl_2 (das 0,2% Ammoniak enthält) als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als ein klares Öl (45 mg Ausbeute, 52%). Das Hydrochloridsalz wurde durch Verwendung von etherischer HCl gebildet und das Salz aus Isohexan/Ethylacetat umkristallisiert. MS (ES^+) m/z 504 (M+H, 100%).
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,71–1,85 (2H, m), 2,22–2,35 (2H, m), 2,51–2,62 (2H, m), 2,75–2,91 (2H, m), 3,31–3,52 (5H, m), 4,11–4,24 (2H, m), 4,92 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,97–7,08 (2H, m), 7,15–7,31 (5H, m), 7,66 (1H, s).

BEISPIEL 159

(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(piperidin-1-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0270] sDas Aminprodukt von Beispiel 157 (0,08 g), Kaliumcarbonat (0,1 g), Natriumiodid (0,014 g), 1,5-Dibrompentan (0,028 ml) und Dimethylformamid (3 ml) wurden zusammen unter einer Stickstoffatmosphäre 48 Stunden lang bei 100°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat dispergiert. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3mal) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch Flashchromatographie auf Kieselgel, wobei mit 0–3% MeOH in CH_2Cl_2 (das 0,2% Ammoniak enthielt) eluiert wurde, um ein Öl zu ergeben (50 mg, Ausbeute 50%). Das Produkt wurde auf Flash-Silica mit Isohexan, das steigende Konzentrationen (25–100%) an Ethylacetat enthielt, als Elutionsmittel weiter gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (25 mg) zu ergeben, der aus siedendem Isohexan umkristallisiert wurde.
[0271] MS (ES^+) m/z 502 (M+H, 100%).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15–1,31 (5H, m), 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,57–1,82 (3H, m), 2,12–2,22 (2H, m), 2,44–2,57 (2H, m), 2,75–2,85 (2H, m), 3,43 (1H, td, J 11,8, 3,6 Hz), 4,12 (1H, dt, J 11,8, 3,0 Hz), 4,18 (1H, d, J 7,9 Hz), 4,91 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,96–7,04 (2H, m), 7,12–7,22 (5H, m), 7,65 (1H, s).

BEISPIEL 160

(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0272] Die Titelverbindung wurde aus der Mischung aus Lactolisomeren von trans-3-(3-Brom)phenyl-4-vinyltetrahydropyran-2-ol (aus 3-Bromphenylboronsäure unter Verwendung von Verfahren analog zu den Beschreibungen 18, 19 und 20) und (R)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethanol durch ein Verfahren analog zu Beispiel

4 hergestellt.
2,3-trans-3,4-trans-Isomer 4 (2R,3R,4S,8R)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,39 (3H, d, J 6,6), 1,60–1,80 (2H, m), 2,35–2,52 (2H, m), 3,53–3,63 (1H, m), 4,10–4,18 (1H, m), 4,20 (1H, d, J 8,0), 4,79 (1H, d, J 17), 4,82 (1H, d, J 10), 4,94 (1H, q, J 6,6), 5,45 (1H, ddd, J 17, 10, 6,8), 6,92 (1H, d, J 7,8), 7,08 (1H, t, J 7,8), 7,17 (1H, s), 7,22 (2H, s), 7,32 (1H, br. d, J 7,8), 7,68 (1H, br. s).

BEISPIEL 161

(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-(methansulfonyloxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0273] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 160 (2,3-trans-3,4-trans-Isomer) durch Verfahren hergestellt, die analog zu den in den Beispielen 5 und 6 beschriebenen Verfahren waren.

BEISPIEL 162

(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-((3R)-3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0274] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 161 und (3R)-Ethyl-3-methylpiperidin-3-carboxylat (Beschreibung 32) durch Verfahren hergestellt, die analog zu den in den Beispielen 52 und 53 beschriebenen Verfahren waren.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (3H, s), 1,37 (3H, d, J 6,8 Hz), 1,43–1,78 (5H, m), 1,87–1,93 (2H, m), 1,99–2,25 (4H, m), 2,35 (1H, dt, J 8,3 und 3 Hz), 2,76 (1H, d, J 11,7 Hz), 2,85–2,96 (1H, m), 3,55 (1H, dt, J 12,2 und 2,2 Hz), 4,08–4,20 (2H, m), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,92 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,12 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,15–7,23 (3H, m), 7,38 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,69 (1H, s).

BEISPIEL 163

(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-3H)-phenyl-4-((3R)-3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0275] Das Produkt von Beispiel 160 wurde mit Tritiumgas in Gegenwart von Palladium behandelt und das Produkt auf HPLC gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS m/z 576 (M+H).

BEISPIEL 164

(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-(4-carboxy-4-methylpiperidin-1-yl)methyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0276] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 161 und Ethyl-4-methylpiperidin-4-carboxylat durch Verfahren hergestellt, die analog zu den in den Beispielen 52 und 53 beschriebenen Verfahren waren.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 (3H, s), 1,38 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,66 (s. breites s), 1,90–2,01 (5H, m), 2,33 (2H, dd, J 11,2 Hz und 8,8 Hz), 2,50 (1H, m), 3,51 (1H, t, J 11,6 Hz), 4,12 (1H, dd, J 11,8 Hz und 3,7 Hz), 4,16 (1H, d, J 8,2 Hz), 4,91 (1H, q, J 6,7 Hz), 6,9 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,09 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,17, (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,34 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,65 (1H, s). MS m/z 651, 653 (M+H Br^{79} und Br^{81}).

BEISPIEL 165

(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-3H)-phenyl-4-(4-carboxy-4-methylpiperidin-1-yl)mathyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0277] Das Produkt von Beispiel 164 wurde mit Tritiumgas in Gegenwart von Palladium behandelt und das Produkt auf HPLC gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS m/z 576 (M+H).

BEISPIEL 166

(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-(4-carboxYPiperidin-1-yl)methyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0278] Die Titelverbindung wurde aus dem Verfahren von Beispiel 161 und Ethylpiperidin-4-carboxylat durch Verfahren hergestellt, die analog zu den in den Beispielen 52 und 53 beschriebenen Verfahren waren.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,66 (3H, m), 1,82 (2H, m), 1,94–2,22 (6H, m), 2,33 (1H, dd, J 10,9 Hz und 8,4 Hz), 2,71 (1H, dm, J 10,2 Hz), 2,81 (1H, dm), 3,50 (1H, td, J 10,7 Hz und 1,3 Hz), 4,10 (1H, dd, J 11,9 Hz und 3,9 Hz), 4,15 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,91 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,91 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,09 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,18 (1H, s), 7,19 (2H, s), 7,35 (1H, d, J 8,03 Hz), 7,68 (1H, s). MS (ES^+) m/z 637, 639 (M+H Br^{79} und Br^{81}).

BEISPIEL 167

(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-3H)-phenyl-4-(4-carboxypiperidin-1-yl)-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0279] Das Produkt von Beispiel 166 wurde mit Tritiumgas in Gegenwart von Palladium behandelt und das Produkt auf HPLC gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS m/z 562 (M+H).

BEISPIEL 168

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(imidazol-2-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0280] Das Aldehydprodukt von Beispiel 45 (0,2 g) und Glyoxal (0,104 ml einer 40%igen wäßrigen Lösung) wurden in Ethanol gelöst und zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Ethanol hinzugegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um einen gelben Feststoff zu ergeben. Dieser wurde auf Aluminiumoxid gereinigt, wobei mit 10% Ethylacetat in Hexan, ansteigend auf 75% Ethylacetat in Hexan, eluiert wurde, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben (70 mg).
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (3H, d, J 6,6 Hz), 2,09–2,17 (1H, m), 2,21–2,34 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J 11,6, 8,2 Hz), 3,18 (1H, td, J 11,5, 4,0 Hz), 3,66 (1H, td, J 12,0, 2,0 Hz), 4,23 (1H, d, J 11,5 Hz), 4,36 (1H, d, J 8,2 Hz), 5,0 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,74 (2H, s, br.), 7,00–7,06 (2H, m), 7,22 (2H, s), 7,24–7,26 (3H, m), 7,68 (1H, s); MS (ES^+) m/z 227 (M –257).

BEISPIEL 169

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(1-methylimidazol-2-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0281] sDas in Beispiel 168 beschriebene Imidazol (0,15 g, 0,31 mmol) wurde in Aceton (1 ml) gelöst und mit pulverförmigem Kaliumhydroxid (0,089 g, 1,56 mmol) versetzt. Die gelbe Mischung wurde bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre 10 Minuten lang gerührt. Methyliodid (0,31 ml einer 1M Lösung in Aceton) wurde zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 20 Minuten lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die gesammelten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingeengt, um ein gelbes Öl zu erhalten.
[0282] Dieses wurde auf Silica mit Ethylacetat, ansteigend auf 2% Methanol in Ethylacetat, als Elutionsmittel gereinigt. Dies ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (98 mg).
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,73 (1H, dm, J 13,5 Hz), 2,12 (1H, qd, J 25,8, 4,8 Hz), 3,04 (1H, dd, J 11,6, 8,7 Hz), 3,12 (3H, s), 3,30–3,38 (1H, m), 3,76 (1H, td, J 12,3, 2,2 Hz), 4,15 (1H, dd, J 11,9, 4,7 Hz), 4,64 (1H, d, J 8,7 Hz), 5,10 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,60 (1H, d, J 1,3 Hz), 6,77 (1H, d, J 1,3 Hz), 6,92–6,95 (2H, m), 7,04–7,08 (3H, m), 7,41 (2H, s), 7,75 (1H, s); MS (ES^+) m/z 241 (M –257), 599 (M+1).

BEISPIEL 170

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(imidazol-2-yl)methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

i) (2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(formylmethyl)-3-phenyltetrahydropyran

[0283] sDie Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 37 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 43 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,43–1,53 (1H, m), 1,83 (1H, dm, J 13,4 Hz), 2,20 (2H, m), 2,38 (1H, m), 2,48 (1H, dd, J 11,6 Hz) und 8,1 Hz), 3,58 (1H, td, J 12,1 Hz und 2,3 Hz), 4,09 (1H, m), 4,26 (1H, d, J 8,1 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,02 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,22–7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s), 9,49 (1H, s).

ii) (2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(imidazol-2-yl)methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0284] Die Titelverbindung wurde aus dem Aldehydprodukt von Beispiel 170 (i) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 168 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50–1,63 (1H, m), 1,72 (1H, dm, J 13,3 Hz), 2,18–2,38 (2H, m), 2,42–2,47 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J 14,4 Hz, 3,2 Hz), 3,51 (1H, td, J 12,1, 2,3 Hz), 4,07 (1H, dm, J 11,7 Hz), 4,21 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,92 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,86 (2H, s), 7,06–7,08 (2H, m), 7,21 (2H, s), 7,23–7,26 (3H, m), 7,65 (1H, s); MS (ES^+) m/z 241 (M –257), 499 (M+1).

BEISPIEL 171

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(5-methylimidazol-2-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0285] Die Titelverbindung wurde aus dem Aldehydprodukt von Beispiel 45 durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 168 beschriebenen Verfahren war, wobei Methylglyoxal anstelle von Glyoxal verwendet wurde.
^{1}H-NMR (360 MHz, CD_3OD) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,78 (1H, dm, J 13,3 Hz), 1,97–2,04 (4H, m), 3,02 (1H, dd, J 12,0, 8,4 Hz), 3,20 (1H, td, J 12,0, 4,1 Hz), 3,30 (1H, td, J 3,2, 1,7 Hz), 4,09–4,16 (1H, m), 4,46 (1H, d, J 8,4 Hz), 5,05 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,36 (1H, s), 6,99–7,01 (2H, m), 7,06–7,10 (3H, m), 7,35 (2H, s), 7,73 (1H, s); MS (ES^+) m/z 241 (M –257), 499 (M+1).

BEISPIEL 172

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(5-methylimidazol-2-yl)methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0286] Die Titelverbindung wurde aus dem Aldehydprodukt von Beispiel 170 (i) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 171 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,56 (1H, qd, J 11,8, 4,2 Hz), 1,72–1,75 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,20–2,31 (2H, m), 2,40–2,54 (2H, m), 3,51 (1H, td, J 12,1, 2,2 Hz), 4,05–4,15 (1H, m), 4,20 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,93 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,51 (2H, s), 7,05–7,07 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,23–7,27 (3H, m), 7,66 (1H, s); MS (ES^+) m/z 255 (M –257), 513 (M+1).

BEISPIEL 173

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(1-(methylimidazol-2-yl)methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0287] Die Titelverbindung wurde aus der in Beispiel 170 (ii) beschriebenen Verbindung durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu dem in Beispiel 169 beschriebenen Verfahren war.
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,48–1,72 (1H, m), 1,83 (1H, d, J 13,9 Hz), 2,25–2,34 (2H, m), 2,41–2,56 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,54 (1H, td, J 12,0, 1,8 Hz), 4,08 (1H, dm, J 12,0 Hz), 4,25 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,67 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,09–7,11 (2H, m), 7,18 (2H, s), 7,23–7,26 (3H, m), 7,66 (1H, s); MS (ES^+) m/z 255 (M –257), 513 (M+1).

BEISPIEL 174

(2R,3R,4R,8S)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-2-hydroxyethyl)oxy)-3-phenyl-4-[((3'R)-3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl]-3,4,5,6-tetrahydropyran

i)

(2R,3R,4R,8S)-2-(2-Benzyloxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-[((3'R)-3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1yl)methyl]-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0288] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beschreibung 30 und dem Produkt von Beschreibung 32 durch Anwendung eines Verfahrens, das analog zu dem in Beispiel 52 beschriebenen verfahren war, hergestellt.

ii)

(2R,3R,4R,8S)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-2-hydroxyethyl)oxy)-3-phenyl-4-[((3'R)-3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1-yl)methyl]-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0289] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 174 (i) durch katalytische Hydrierung (Palladiumhydroxid in Methanol unter Zugabe von 1 Äquivalent Chlorwasserstoff) bei 40 psi hergestellt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): δ 1,07 (3H, s), 1,26 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,38–1,62 (4H, m), 1,70–1,80 (1H, m), 1,88–2,04 (4H, m), 2,35–2,48 (2H, m), 2,64–2,73 (1H, m), 3,21 (1H, dd, J 9,4, 2,8 Hz), 3,47–3,66 (3H, m), 4,09–4,20 (4H, m), 4,36 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,78 (1H, dd, J 8,1, 2,9 Hz), 7,05–7,07 (2H, m), 7,14–7,26 (5H, m), 7,64 (1H, s).
MS (ES^+) m/z 618 (M+1, 100%), 344 (M –273, 65%).

iii)

(2R,3R,4R,8S)-2-(2-Hydroxy-1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-((3'R)-3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl]-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0290] Die Titelverbindung wurde auf eine analoge Weise wie die, die in Beispiel 53 beschrieben ist, mit Natriumhydroxid verseift.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,10 (3H, s), 1,51–1,77 (5H, m), 1,88–1,97 (2H, m), 2,03 (1H, d, J 11,7 Hz), 2,14–2,27 (3H, m), 2,43–2,48 (1H, m), 2,77 (1H, d, J 11,7 Hz), 2,92 (1H, br. d, J 8,0 Hz), 3,29–3,70 (3H, m), 4,25 (1H, dd, J 12,0, 3,5 Hz), 4,40 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,06 (2H, dd, J 7,8, 2,0 Hz), 7,20–7,27 (3H, m), 7,66 (1H, s).
MS (ES^+) m/z 590 (M+1, 100%), 316 (M –273, 45%).

BEISPIEL 175

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(5-chlormethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0291] Die Verbindung von Beschreibung 34 (300 mg) wurde in Methanol gelöst und mit Natriumacetat (230 mg) versetzt. Brom (0,03 ml) in Methanol wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktion durch DC und Massenspektroskopie verfolgt. Nach der Zugabe des Broms war die Reaktion beendet; die Mischung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und wäßr. Natriumthiosulfat dispergiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, Salzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silica mit 10–30% Ethylacetat in Hexan gereinigt. Dies ergab die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff, 100 mg.
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (3H, d, J 6,6 Hz), 2,09–2,20 (2H, m), 3,01 (1H, dd, J 11,4, 8,0 Hz), 3,29 (2H, dt, J 11,3, 4,7 Hz), 3,67 (1H, dt, J 11,8, 3,0 Hz), 4,19–4,24 (1H, m), 4,37 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,53 (2H, s), 5,01 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,04–7,07 (2H, m), 7,21 (2H, s), 7,22–7,26 (3H, m), 7,68 (1H, s). MS (ES^+) m/z 534 (M+H, 10%), 2,76 (M+H – 257, 100%).

BEISPIEL 176

(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(5-dimethylaminomethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran

[0292] Die Verbindung von Beispiel 175 (90 mg) wurde in Methanol (0,5 ml) gelöst und mit methanolischem Dimethylamin (1 ml) versetzt; die Lösung wurde 10 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum ein-

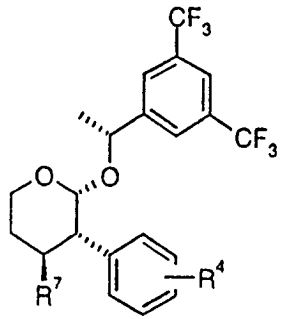
geengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silica mit 5–10% Methanol in Dichlormethan (das 0,2% methanolischen Ammoniak enthielt) gereinigt. Dies ergab die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff, 50 mg.

^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,85–1,92 (1H, m), 2,02–2,15 (1H, m), 2,72 (6H, m), 3,06 (1H, dd, J 11,9, 8,5 Hz), 3,47 (1H, dt, J 7,72, 4,47 Hz), 3,80 (1H, dt, J 11,5, 2,3 Hz), 4,16–4,22 (1H, m), 4,24 (2H, s), 4,45 (1H, d, J 8,5 Hz), 5,08 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,01–7,03 (2H, m), 7,09–7,12 (3H, m), 7,35 (2H, s), 7,73 (1H, s).

MS (ES^+) m/z 543 (M+H, 80%), 285 (M+H –257, 100%).

[0293] Die nachstehend in den Tabellen 5–8 gezeigten Beispiele wurden durch Alkylierung des entsprechenden Mesylats mit einer Reihe von Aminen hergestellt. Bei den Beispielen in den Tabellen 7 und 8 enthielten die Zwischenprodukte eine Benzyloxygruppe, die durch Standard-Hydrogenolyse-Bedingungen von der Schutzgruppe befreit wurde, wie es in Beispiel 174 beschrieben ist.

Tabelle 5



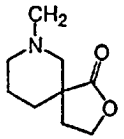
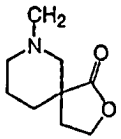
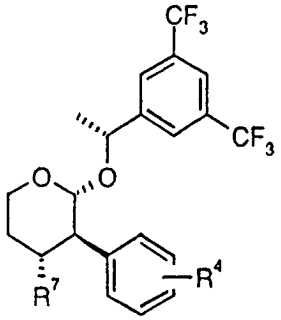
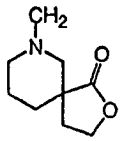
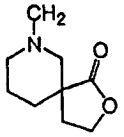
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES^+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
177	Bsp. 6		H	586	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,48-1,78 (5H, m), 1,90 (1H, t, J 9,7 Hz), 2,05-2,21 (4H, m), 2,38 (1H, d, J 10,9 Hz), 2,48-2,55 (1H, m), 2,59-2,71 (2H, m), 2,93 (1H, d, J 11,2 Hz), 3,74 (1H, dd, J 11,1, 4,8 Hz), 4,01-4,12 (2H, m), 4,27-4,32 (2H, m), 4,41 (1H, d, J 2,9 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,21-7,29 (3H, m), 7,35 (2H, s), 7,67 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,9(3R/S) Epimer 1
178	Bsp. 6		H	586	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,50-1,65 (5H, m), 1,90-2,02 (3H, m), 2,10-2,17 (2H, m), 2,30-2,37 (1H, m), 2,55-2,67 (4H, m), 3,73-3,77 (1H, m), 3,99 (1H, td, J 12,1, 2,3 Hz), 4,12 (1H, q, J 5,71 Hz), 4,28 (2H, t, J 7,4 Hz), 4,41 (1H, d, J 2,3 Hz), 4,86 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,15-7,16 (4H, m), 7,24-7,28 (3H, m), 7,60 (1H, s).	2R,3S,4S,8R,9(3S/R) Epimer 2

Tabelle 6



Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
179	Bsp. 31		H	586	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,40-1,68 (6H, m), 1,93-2,10 (4H, m), 2,16 (1H, d, J 11,0 Hz), 2,31-2,46 (3H, m), 2,66 (1H, d, J 10,8 Hz), 3,52 (1H, dt, J 12,0, 1,8 Hz), 4,10-4,28 (5H, m), 4,94 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,97-7,00 (2H, m), 7,17 (2H, s), 7,21-7,23 (3H, m), 7,66 (1H, s); MS (ES+) m/z 328 (M-257), (M+1).	2R,3R,4R,8R,9(3R/S) Epimer 1
180	Bsp. 31		H	586	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,5 Hz), 1,43-1,55 (3H, m), 1,85-2,10 (8H, m), 2,21-2,28 (1H, m), 2,37-2,44 (2H, m), 2,55 (1H, d, J 11,3 Hz), 3,52 (1H, t, J 12,1 Hz), 4,09-4,27 (5H, m), 4,93 (1H, q, J 6,7 Hz), 6,97-6,99 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,21-7,22 (3H, m), 7,66 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,9(3S/R) Epimer 2

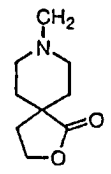
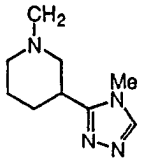
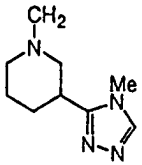
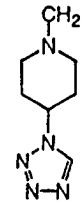
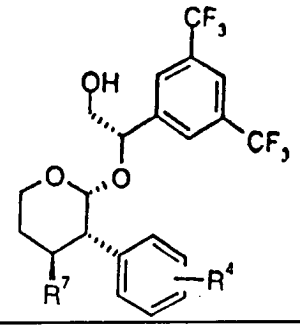
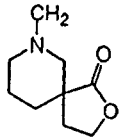
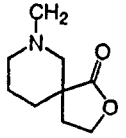
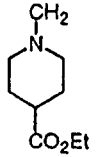
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
181	Bsp. 149		F	604	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,43 (3H, d, J 13,4 Hz), 1,64-1,73 (1H, m), 1,81-2,08 (8H, m), 2,38 (1H, t, J 9,4 Hz), 2,51-2,59 (1H, m), 2,63-2,71 (1H, m), 3,51 (1H, td, J 11,9, 1,7 Hz), 4,10-4,15 (3H, m), 4,21 (2H, t, J 7,0 Hz), 4,95 (1H, q, J 6,6 Hz), 6,91-7,00 (4H, m), 7,17 (2H, s), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8R
182 TFA-Salz	Bsp. 31		H	597	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, d, J 6,6 Hz), 1,57-1,78 (3H, m), 1,87 (1H, d, J 13,7 Hz), 2,05 (1H, d, J 14,2 Hz), 2,36-2,48 (5H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,14 (1H, d, br.), 4,24 (1H, d, J 7,3 Hz), 4,92 (1H, q, J 6,5 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,15 (2H, s), 7,26-7,27 (3H, m), 7,85 (1H, s), 8,05 (1H, s).	2R,3R,4R,8R,9(3R/S) Epimer 1
183 TFA-Salz	Bsp. 31		H	597		2R,3R,4R,8R,9(3S/R) Epimer 2
184	Bsp. 31		H	584		2R,3R,4R,8R

Tabelle 7



Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES^+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereo-chemie
185 HCl-Salz	Beschr. 28	CH_2NMe_2	H	492	(360 MHz, MeOH-d_4) δ 1,65 (1H, dddd, J 4,9, 12,9, 12,9, 12,9 Hz), 2,02-2,06 (1H, m), 2,71-2,78 (2H, m), 2,85 (6H, s), 2,92 (1H, br. t, J 12,8 Hz), 3,13-3,25 (1H, m), 3,65-3,74 (2H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 4,27 (1H, dt, J 2,0, 12,7 Hz), 4,50 (1H, d, J 2,8 Hz), 4,93 (1H, dd, J 4,4, 6,6 Hz), 7,29-7,38 (6H, m), 7,72 (1H, s).	2R,3S,4S,8S
186 HCl-Salz	Beschr. 28		H	504	(400 MHz, MeOH-d_4) δ 1,61 (1H, dddd, J 5,0, 12,9, 12,9, 12,9 Hz), 1,90-1,94 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J 3,2, 11,5 Hz), 2,83-2,94 (3H, m), 3,64-3,78 (3H, m), 4,01-4,12 (4H, m), 4,22 (1H, dt, J 2,4, 12,0 Hz), 4,48 (1H, d, J 4,5, 6,7 Hz), 7,30-7,38 (6H, m), 7,72 (1H, s).	2R,3S,4S,8S
187 HCl-Salz	Beschr. 28	CH_2NHMe	H	478	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,70 (1H, dddd, J 5,0, 13,1, 13,1, 13,1 Hz), 2,58-2,66 (5H, m), 2,74 (1H, dd, J 2,8, 12,1 Hz), 2,82-2,85 (1H, m), 3,57-3,79 (3H, m), 4,30 (1H, t, J 11,1 Hz), 4,55 (1H, d, J 2,8 Hz), 4,93 (1H, dd, J 2,8, 8,6 Hz), 7,19 (2H, s), 7,32-7,40 (5H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3S,4S,8S

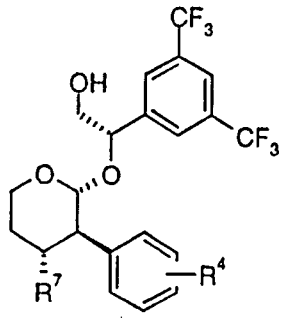
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES+) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
188	Beschr. 29	$CH_2CH_2NMe_2$	H	506	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94-1,05 (1H, m), 1,41-1,58 (2H, m), 1,65-1,88 (2H, m), 1,96 (1H, d, J 13,2 Hz), 2,16 (6H, s), 2,39-2,51 (1H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 3,65-3,74 (2H, m), 3,78 (1H, dd, J 11,3, 4,9 Hz), 4,16 (1H, t, br. J, 11,05 Hz), 4,55 (1H, s, br.), 4,85 (1H, dd, J 6,7 Hz), 7,22-7,31 (7H, m), 7,65 (1H, s)	2R,3S,4S,8S
189	Beschr. 28		H	533	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44-1,55 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,11-2,18 (4H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,75-2,90 (4H, m), 3,70 (2H, d, J 5,4 Hz), 3,81 (1H, dd, J 3,7, 10,7 Hz), 4,07 (1H, dt, J 2,2, 13,3 Hz), 4,55 (1H, d, J 2,2 Hz), 4,82 (1H, d, J 5,4 Hz), 7,16-7,18 (2H, m), 7,21 (2H, s), 7,25-7,30 (3H, m), 7,66 (1H, s).	2R,3S,4S,8S
190	Beschr. 28		H	534		2R,3S,4S,8S
191	Beschr. 28		H	603		2R,3S,4S,8S

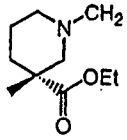
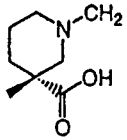
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
192	Beschr. 28		H	602	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47-1,62 (4H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,09-2,25 (5H, m), 2,46-2,53 (1H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 2,88-2,94 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 2,78-2,84 (1H, m), 4,03-4,47 (1H, m), 4,21-4,32 (2H, m), 4,56 (1H, d, J 2,6 Hz), 4,83 (1H, t, J 5,6 Hz), 7,15-7,17 (2H, m), 7,21 (2H, s), 7,26-7,29 (3H, m), 7,67 (1H, s).	2R,3S,4S,8S,9(3R/S) Epimer 1
193	Beschr. 28		H	602	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45-1,68 (5H, m), 1,92-2,09 (4H, m), 2,09-2,19 (2H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 2,53-2,68 (4H, m), 3,68-3,74 (2H, m), 3,80 (1H, dd, J 11,4, 3,8 Hz), 4,04 (1H, t, J 12,1 Hz), 4,28 (2H, t, J 7,2 Hz), 4,54 (1H, d, J 2,9 Hz), 4,83 (1H, t, J 5,4 Hz), 7,15-7,17 (2H, m), 7,20 (2H, s), 7,22-7,31 (3H, m), 7,66 (1H, s).	2R,3S,4S,8S,9(3S/R) Epimer 2
194	Beschr. 28		H	588	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19-1,30 (3H, m), 1,38-1,51 (3H, m), 1,52-2,23 (1H, m), 2,52-2,70 (3H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,75 (1H, dd, J 11,2, 3,9 Hz), 4,01 (1H, dt, J 13,2, 2,2 Hz), 4,12 (2H, dq, J 7,1 Hz, 2,3 Hz), 4,42 (1H, d, J 2,9 Hz), 4,87 (1H, q, J 6,6 Hz), 7,19 (4H, br. s), 7,23-7,30 (3H, m), 7,59 (1H, s).	3R,3S,4S,8S

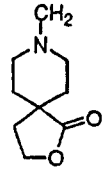
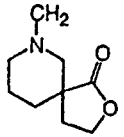
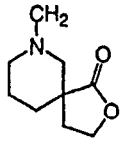
DE 600 04 504 T2 2004.06.24

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES') (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
195	-		H	509	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (3H, s), 1,52-1,68 (3H, m), 1,80 (1H, d, J 11,6 Hz), 1,87-1,98 (2H, m), 2,10-2,21 (3H, m), 2,31 (1H, dd, J 13,0, 2,4 Hz), 2,70-2,80 (1H, m), 2,86 (1H, d, J 10,1 Hz), 3,13 (1H, d, J 11,5 Hz), 3,70-3,82 (3H, m), 4,13 (1H, dt, J 12,2, 2,2 Hz), 4,55 (1H, d, J 3,2 Hz), 4,86 (1H, t, J 4,6 Hz), 7,19-7,20 (4H, m), 7,31-7,34 (3H, m), 7,66 (1H, s).	2R,3S,4S,8S,9(3'R)
196	Beschr. 28		H	516	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,62-1,69 (2H, m), 2,14 (1H, t), 2,52 (1H, dd), 3,03-3,15 (1H, m), 3,69-3,82 (2H, m), 4,03-4,16 (2H, m), 4,58 (1H, dd, J 2,4 Hz), 4,85 (1H, t), 7,20 (2H, s), 7,23-7,39 (5H, m), 7,67 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,94 (1H, s).	2R,3S,4S,8S

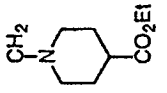
Tabelle 8



Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
197	Beschr. 30		H	618	($CDCl_3$, 360 MHz): δ 1,07 (3H, s), 1,26 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,38-1,62 (4H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,88-2,04 (4H, m), 2,35-2,48 (2H, m), 2,64-2,73 (1H, m), 3,21 (1H, dd, J 9,4, 2,8 Hz), 3,47-3,66 (3H, m), 4,09-4,20 (4H, m), 4,36 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,78 (1H, dd, J 8,1, 2,9 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,14-7,26 (5H, m), 7,64 (1H, s).	2R,3R,4R,8S,9(3'R)
198	-		H	590	($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,10 (3H, s), 1,51-1,77 (5H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, d, J 11,7 Hz), 2,14-2,27 (3H, m), 2,43-2,48 (1H, m), 2,77 (1H, d, J 11,7 Hz), 2,92 (1H, br. d, J 8,0 Hz), 3,29-3,70 (3H, m), 4,25 (1H, dd, J 12,0, 3,5 Hz), 4,40 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,06 (2H, dd, J 7,8, 2,0 Hz), 7,20-7,27 (3H, m), 7,66 (1H, s).	2R,3R,4R,8S,9(3'R)

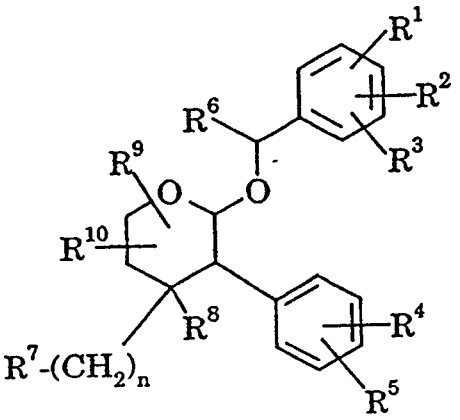
Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
199	Beschr. 30		H	602	($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,62, 1,71 (1H, m), 1,85 (2H, br. t, J 14,4 Hz), 2,20 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,42-2,54 (1H, m), 2,62-2,66 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J 14,3, 4,0 Hz), 2,78-2,92 (5H, m), 3,12-3,36 (3H, m), 3,52 (1H, td, J 8,1, 3,2 Hz), 3,60 (1H, td, J 8,1, 3,2 Hz), 3,72 (1H, t, J 11,5 Hz), 4,20-4,33 (3H, m), 4,45 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,82 (1H, dd, J 3,0, 8,0 Hz), 7,08 (2H, dd, J 7,6, 2,3 Hz), 7,19 (2H, s), 7,23-7,31 (3H, m), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8S
200	Beschr. 30		H	602		2R,3R,4R,8S,9(3R/S) Epimer 1
201	Beschr. 30		H	602		2R,3R,4R,8S,9(3S/R) Epimer 2

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
202	Beschr. 31	$CH_2CH_2NMe_2$	H	506	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06-1,17 (1H, m), 1,36-1,52 (2H, m), 1,55-1,60 (1H, s, br.), 1,83 (1H, dd, J 13,3, 1,7 Hz), 1,90-2,00 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,18-2,27 (1H, m), 2,47 (1H, dd, J 11,5, 8,6 Hz), 3,47-3,52 (1H, m), 3,59 (1H, dd, J 11,8, 3,0 Hz), 3,67 (1H, td, J 12,1, 2,0 Hz), 4,18 (1H, dd, J 11,8, 3,3 Hz), 4,40 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,78 (1H, dd, J 8,3, 2,9 Hz), 7,08 (2H, d, J 6,7 Hz), 7,16-7,22 (5H, m), 7,64 (1H, s).	2R,3R,4R,8S
203	Beschr. 30		H	516	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,59 (1H, m), 2,50 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J 9,2, 3,2 Hz), 3,52-3,65 (3H, m), 3,84 (1H, dd, J 13,9, 8,1 Hz), 3,98 (1H, dd, J 13,9, 3,8 Hz), 4,17 (1H, dm, J 11,8 Hz), 4,41 (1H, d, J 8,0 Hz), 4,81 (1H, dd, J 8,1, 3,2 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,24 (2H, s), 7,24-7,31 (4H, m), 7,66 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,90 (1H, s).	2R,3R,4R,8S
204	Beschr. 30		H	518	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45-1,61 (5H, m), 1,90-2,50 (9H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,46-3,70 (3H, m), 4,21 (1H, dd, J 11,7, 4,1 Hz), 4,39 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,79 (1H, dd, J 8,2, 3,0 Hz), 7,07 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,13-7,25 (5H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8S

Bsp. Nr.	Aus Mesylat	R^7	R^4	MS (ES$^+$) (M+H)	^{1}H-NMR	Stereochemie
205	Beschr. 30		H	694	(360 MHz, $CDCl_3$) 1,21 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,43 (1H, m), 1,6-1,8 (3H, m), 1,9-2,05 (5H, m), 2,13 (1H, m), 2,42 (1H, t, J 9,9 Hz), 2,80 (1H, d, J 11,1 Hz), 2,69 (1H, m), 2,41 (1H, dd, J 10,2, 6,3 Hz), 3,52 (1H, td, J 11,9, 1,51 Hz), 3,69 (1H, dd, J 10,1, 5,4 Hz), 4,07 (2H, q, J 7,1 Hz), 4,15 (1H, dd, J 11,7 Hz und 3,7 Hz), 4,25 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,44 (1H, d_{AB} J 12,1 Hz), 4,48 (1H, d_{AB} J 12,1 Hz), 5,0 (1H, t, J 5,7 Hz), 7,01 (2H, m), 7,13 (2, dm, J 7,7 Hz), 7,21-7,29 (8H, m), 7,67 (1H, s).	2R,3R,4R,8S
206	Beschr. 31		H	618	(360 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, t, J 7,0 Hz), 1,3-3,6 (sehr breite Signale), 3,72 (3H, q, J 7,0 Hz), 4,13 (2H, m), 4,18 (1H, m), 4,46 (1H, d, J 7,7 Hz), 4,82 (1H, dd), 7,15 (2H, d, J 4,7 Hz), 7,23 (5H, m), 7,65 (1H, s).	2R,3R,4R,8S

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel (I):



(I),

wobei R^1 Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Fluor-C_{1-6}-alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkoxy, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl, NO_2, CN, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CO_2R^a, $CONR^aR^b$, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl oder durch C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-6}-Alkyl ist, wobei R^a und R^b jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl bedeuten,

R^2 Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkyl oder durch C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-6}-Alkoxy ist,

R^3 Wasserstoff, Halogen oder Fluor-C_{1-6}-alkyl ist,

R^4 Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Fluor-C_{1-6}-alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkoxy, Hydroxy, NO_2, CN, SR^a, SOR^a, SO_2R^a, CO_2R^a, $CONR^aR^b$, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl oder durch C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-4}-Alkyl ist, wobei R^a und R^b wie zuvor definiert sind,

R^5 Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkyl oder durch C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-6}-Alkoxy ist,

R^6 Wasserstoff oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

R^7 Halogen, Hydroxy, C_{2-4}-Alkenyl, C_{2-4}-Alkinyl, N_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^aCOR^b$, $-OSO_2R^a$, $-(CH_2)_pNR^a(CH_2)_qCOOR^b$, COR^a, $COOR^a$, -N=C=O oder einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring bedeutet, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome enthält, ausgewählt aus N, O und S, wobei der heteroaromatische Ring gegebenenfalls an einer beliebigen substituierbaren Position durch einen Substituenten, ausgewählt aus =O, =S, Halogen, Hydroxy, -SH, COR^a, CO_2R^a, $-ZNR^{11}R^{12}$, C_{1-4}-Alkyl, Hydroxy-C_{1-4}-alkyl, Fluor-C_{1-4}-alkyl, Chlor-C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Fluor-C_{1-4}-alkoxy oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertem C_{1-4}-Alkoxy, substituiert ist, und wobei die C_{2-4}-Alkenyl- und C_{2-4}-Alkinylgruppen gegebenenfalls durch einen Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, N_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^aCOR^b$, $-OSO_2R^a$, $-(CH_2)_pNR^a(CH_2)_qCOOR^b$, COR^a oder $COOR^a$, substituiert sind,

R^8 Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl, Fluor-C_{1-6}-alkyl, Hydroxy, C_{1-6}-Alkoxy oder Hydroxy-C_{1-6}-alkyl bedeutet,

R^9 und R^{10} jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, C_{1-6}-Alkyl, CH_2OR^c, Oxo, CO_2R^a oder $CONR^aR^b$ bedeuten, wobei R^a und R^b wie zuvor definiert sind und R^c Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R^{11} Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl, durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertes C_{2-4}-Alkyl ist oder R^{11} ein fünfgliedriger oder sechsgliedriger stickstoffhaltiger heteroaromatischer Ring ist, wie er zuvor definiert wurde,

R^{12} Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertes C_{2-4}-Alkyl ist,

oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Gruppen, ausgewählt aus Hydroxy, COR^e, CO_2R^e, C_{1-4}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe, oder C_{1-4}-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe, oder einen wie zuvor definierten fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring bilden, oder der heteroaliphatische Ring durch einen spirokondensierten Lactonring substituiert ist und der heteroaliphatische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung enthält, wobei der heteroaliphatische Ring gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelringatom, eine Gruppe S(O) oder $S(O)_2$ oder ein zweites Stickstoffatom, das Teil eines NH- oder NR^d-Restes sein wird, enthalten kann, wobei R^d gegebenenfalls durch Hydroxy oder C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-4}-Alkyl ist, und wobei R^e Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl oder Benzyl ist,

oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein nichtaromatisches azabicyclisches Ringsystem aus 6 bis 12 Ringatomen bilden,

oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen bilden, an den ein Benzolring oder ein fünfgliedriger oder sechsgliedriger stickstoffhaltiger heteroaromatischer Ring, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, kondensiert ist, Z eine Bindung, C_{1-6}-Alkylen oder C_{3-6}-Cycloalkylen bedeutet,

n null, 1 oder 2 ist,
p 1 oder 2 ist und
q 1 oder 2 ist,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Eine Verbindung der Formel (I), wobei R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^a, R^b, Z, n und q wie in Anspruch 1 definiert sind und
R^7 Halogen, Hydroxy, C_{2-4}-Alkenyl, N_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^aCOR^b$, $-OSO_2R^a$, $-(CH_2)_pNR^a(CH_2)_qCOOR^b$, COR^a, $COOR^a$ oder einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring bedeutet, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, wobei der heteroaromatische Ring gegebenenfalls an einer beliebigen substituierbaren Position durch einen Substituenten, ausgewählt aus =O, =S, Halogen, Hydroxy, -SH, COR^a, CO_ZR^a, $-ZNR^{11}R^{12}$, C_{1-4}-Alkyl, Hydroxy-C_{1-4}-alkyl, Fluor-C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Fluor-C_{1-4}-alkoxy oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertem C_{1-4}-Alkoxy, substituiert ist,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Eine Verbindung der Formel (I), wobei R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^a, R^b, Z und n wie in Anspruch 1 definiert sind und
R^7 Halogen, Hydroxy, C_{2-4}-Alkenyl, N_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^aCOR^b$, $-OSO_2R^a$, $-(CH_2)_pNR^a(CH_2)_qCOOR^b$ oder einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Ring bedeutet, der gegebenenfalls 1, 2 oder 3 zusätzliche Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, wobei der heteroaromatische Ring gegebenenfalls an einer beliebigen substituierbaren Position durch einen Substituenten, ausgewählt aus =O, =S, Halogen, Hydroxy, -SH, COR^a, CO_ZR^a, $-ZNR^{11}R^{12}$, C_{1-4}-Alkyl, Hydroxy-C_{1-4}-alkyl, Fluor-C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Fluor-C_{1-4}-alkoxy oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertem C_{1-4}-Alkoxy, substituiert ist,
R^{11} Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertes C_{2-4}-Alkyl ist,
R^{12} Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-alkyl oder durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe substituiertes C_{2-4}-Alkyl ist,
oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Gruppen, ausgewählt aus Hydroxy, COR^a, CO_2R^a, oder C_{1-4}-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch eine C_{1-4}-Alkoxy- oder Hydroxylgruppe, bilden und der Ring gegebenenfalls ein Doppelbindung enthält, wobei der Ring gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelringatom, eine Gruppe S(O) oder $S(O)_2$ oder ein zweites Stickstoffatom, das Teil eines NH- oder NR^d-Restes sein wird, enthalten kann, wobei R^d gegebenenfalls durch Hydroxy oder C_{1-4}-Alkoxy substituiertes C_{1-4}-Alkyl ist,
oder R^{11}, R^{12} und das Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein nichtaromatisches azabicyclisches Ringsystem aus 6 bis 12 Ringatomen bilden, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3 beanspruchte Verbindung, wobei R^1 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Halogen oder CF3 ist.

5. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4 beanspruchte Verbindung, wobei R^2 Wasserstoff, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Halogen oder CF_3 ist.

6. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 beanspruchte Verbindung, wobei R^3 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder CF_3 ist.

7. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 beanspruchte Verbindung, wobei R^4 Wasserstoff ist.

8. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 beanspruchte Verbindung, wobei R^5 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder CF_3 ist.

9. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8 beanspruchte Verbindung, wobei R^6 gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes C_{1-4}-Alkyl ist.

10. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9 beanspruchte Verbindung, wobei R^7 $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet, wobei R^{11} eine C_{1-4}-Alkylgruppe oder eine durch eine Hydroxyl- oder C_{1-2}-Alkoxygruppe substituierte C_{2-4}-Alkylgruppe ist, R^{12} eine C_{1-4}-Alkylgruppe oder eine durch eine Hydroxyl- oder C_{1-2}-Alkoxygruppe substituierte C_{2-9}-Alkylgruppe ist oder R^{11} und R^{12} so verknüpft sind, daß sie, zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie

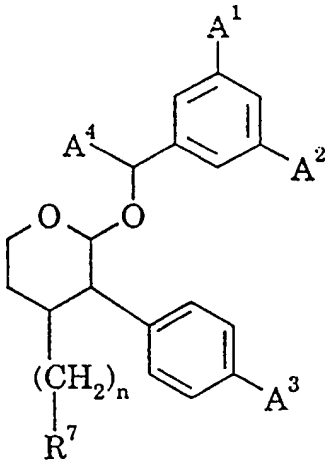
gebunden sind, einen heteroaliphatischen Ring aus 4 bis 7 Ringatomen bilden, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Gruppen, wobei der erste Substituent, wo vorhanden, ausgewählt ist aus Hydroxy, CO_2R^e (wobei R^e Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl ist) oder durch Hydroxy substituiertem C_{1-2}-Alkyl, und der zweite Substituent, wo vorhanden, eine Methylgruppe ist.

11. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 10 beanspruchte Verbindung, wobei R^8 Wasserstoff oder Methyl ist.

12. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 beanspruchte Verbindung, wobei n 1 oder 2 ist.

13. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 12 beanspruchte Verbindung, wobei R^9 und R^{10} beide Wasserstoffatome sind.

14. Eine Verbindung der Formel (Ia):



(Ia),

wobei
A^1 Fluor oder CF_3 ist,
A^2 Fluor oder CF_3 ist,
A^3 Fluor oder Wasserstoff ist,
A^4 Methyl oder Hydroxymethyl ist und
R^7 und n wie in Anspruch 1 definiert sind,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

15. Eine wie in Anspruch 1 beanspruchte Verbindung, ausgewählt aus:
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran,
(2R,3R,9S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-vinyltetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-hydroxymethyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,9S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(methansulfonyloxy)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,8RS)-4-Azidomethyl-2-(1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,8RS)-4-Aminomethyl-2-(1-(1-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(dimethylamino)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(pyrrolidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2RS,3SR,4SR,8RS)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(1,2,4-triazol-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-hydroxyethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-methansulfonyloxy)ethyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-hydroxymethyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(methansulfonyloxy)methyl-3-phenyltetra-

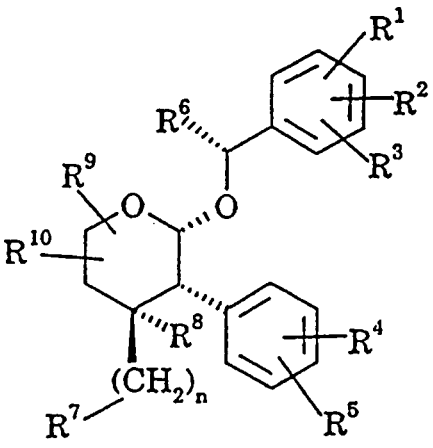
hydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-hydroxyethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-methansulfonyloxy)ethyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-iodethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(iodmethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-iodethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-formyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(2-formylmethyl)-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-formyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3S,9R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-carboxymethyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-carboxy-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(1,2,4-triazol-3-yl)methyltetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(1,2,4-triazol-3-yl)methyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-phenyl-4-(5-methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-1-yl)ethyltetrahydropyran und
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-methoxycarbonyl-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl-3-phenyltetrahydropyran, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

16. Eine wie in Anspruch 1 beanspruchte Verbindung, ausgewählt aus:
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-methyl-4-carboxypiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(4-carboxypiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R,9(3'R))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R,9(3'S))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-ethoxycarbonyl-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R,9(3'R))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R,9(3'5))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-phenyltetrahydropyran und
(2R,3R,4R,8R,9(3'R))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-(4-fluorphenyl)tetrahydropyran,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

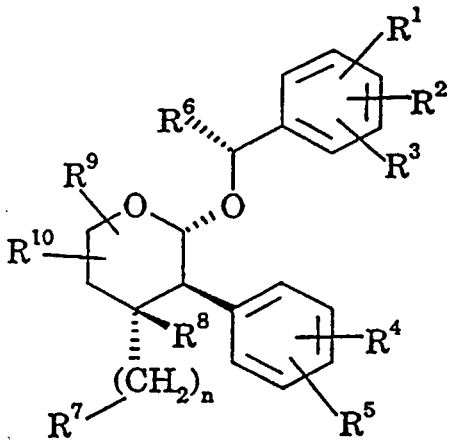
17. Eine wie in Anspruch 1 beanspruchte Verbindung, ausgewählt aus:
(2R,3R,4R,8R,9(3'S))-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3-(4-fluorphenyl)tetrahydropyran,
(2R,3S,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(4-fluor)phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(9-fluor)phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-hydroxymethyl-3-(4-fluor)phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(methansulfonyloxy)methyl-3-(4-fluor)phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-(3-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(3-dimethylaminoprop-1-inyl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-(5-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl)-4-dimethylamino-2-H-[1,2,3]triazol,
(2R,3R,4R,ßR)-5-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-yl)-1H-imidazol,
(2R,3S,4S,8R)-(.3-{2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(3-dimethylaminoprop-1-inyl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3S,4S,8R)-(3-(2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(4-dimethylaminobut-2-inyl)-3-phe-

nyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-carbonsäure,
(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran-4-isocyanat,
(2R,3R,4R,8R)-4-Amino-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-[1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethoxy]-4-(piperidin-lyl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-vinyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-(methansulfonyloxymethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-((3R)-3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-(4-carboxy-4-methylpiperidin-1-yl)methyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4S,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-3-(3-brom)phenyl-4-(4-carboxypiperidin-1-yl)methyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(imidazol-2-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-(2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(1-methylimidazol-2-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(imidazol-2-yl)methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(5-methylimidazol-2-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenylλethyl)oxy)-4-(5-methylimidazol-2-yl)methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(1-methylimidazol-2-yl)methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8S)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-2-hydroxyethyl)oxy)-3-phenyl-4-[((3'R)-3-carboxy-3-methylpiperidin-1-yl)methyl]-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(5-chlormethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
(2R,3R,4R,8R)-2-(1-(1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)ethyl)oxy)-4-(5-dimethylaminomethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyran,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

18. Eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 beanspruchte Verbindung, wobei die Stereochemie der 2-, 3-, 4- und 8-Stellungen wie in den Formeln (Ib) und (Ic) gezeigt ist:



(Ib)



(Ic).

19. Eine wie in irgendeinem vorhergehenden Anspruch beanspruchte Verbindung zur Verwendung bei der Therapie.

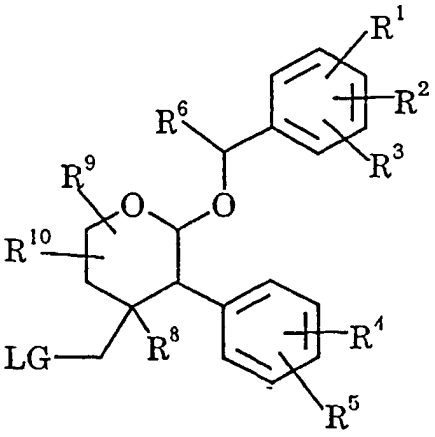
20. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 18 bean-

spruchte Verbindung zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

21. Die Verwendung einer wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 18 beanspruchten Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention einer physiologischen Störung, die mit einem Überschuß an Tachykininen verbunden ist.

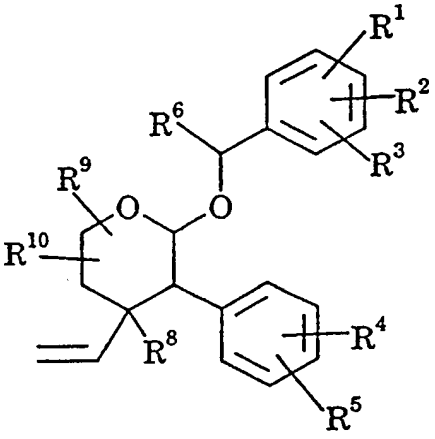
22. Die Verwendung einer wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 18 beanspruchten Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Schmerz oder Entzündung, Migräne, Erbrechen, postherpetischer Neuralgie, Depression oder Angst.

23. Ein Verfahren zur Herstellung einer wie in Anspruch 1 beanspruchten Verbindung, das umfaßt:
(A), wenn n 1 ist, die Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



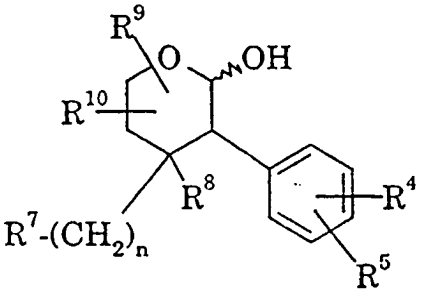
(II),

wobei LG eine geeignete Abgangsgruppe ist, mit einem passenden Amin der Formel $HNR^{11}R^{12}$ oder einer heteroaromatischen Verbindung, die für die Addition eines fünf- oder sechsgliedrigen stickstoffhaltigen heteroaromatischen Rings, wie er in Bezug auf Anspruch 1 definiert ist, geeignet ist, oder einem Azid, oder
(B), wenn R^7 Hydroxy ist und n 1 oder 2 ist, die Umwandlung einer entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin n null ist und R^7 Vinyl ist, nachstehend als Formel (III) bezeichnet

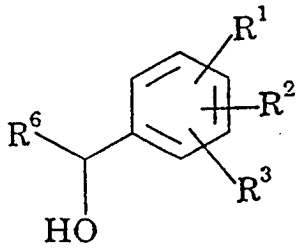


(III),

durch Reaktion mit Ozon, gefolgt von einer Reaktion mit einem Reduktionsmittel, oder durch Reaktion mit einem Reduktionsmittel, gefolgt von Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Base, oder
(C) die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V)

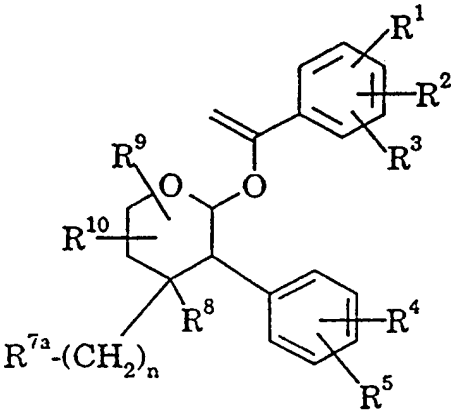


(IV)



(V)

in Gegenwart eines Harzkatalysators oder
(D), wenn R^6 entweder Methyl oder Hydroxymethyl ist, die Umsetzung einer Verbindung der Formel (VI)



(VI),

wobei R^{7a} wie für R^7 in Bezug auf Anspruch 1 definiert oder ein Vorläufer davon ist, entweder unter:
(a) (wenn R^6 Methyl ist) Bedingungen einer katalytischen Hydrierung oder
(b) (wenn R^6 Hydroxymethyl ist) reduzierenden Bedingungen, gefolgt von der Behandlung mit Wasserstoffperoxid und einer Base,
wobei sich an jedes Verfahren, wo nötig, die Entfernung einer etwaigen Schutzgruppe, wo vorhanden,
und, wenn die Verbindung der Formel (I) als eine Mischung aus Enantiomeren oder Diastereomeren erhalten wird, gegebenenfalls die Auftrennung der Mischung, um das erwünschte Enantiomer zu erhalten,
und/oder, falls erwünscht, die Umwandlung der resultierenden Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon in ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon anschließen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen