



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 09 206 T2 2007.08.30

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 572 683 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 09 206.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/SE03/02005

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 781 232.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/056808

(86) PCT-Anmeldetag: 18.12.2003

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 08.07.2004

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.09.2005

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 18.10.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 30.08.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0203820 20.12.2002 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR

(72) Erfinder:

OLDFIELD, John, Macclesfield, Cheshire SK10  
4TG, GB; TUCKER, Howard, Macclesfield,  
Cheshire SK10 4TG, GB

(54) Bezeichnung: NEUE PIPERIDINDERIVATE ALS MODULATOREN VON CHEMOKINREZEPTOR CCR5

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 eingelebt, 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]** Die vorliegende Erfindung betrifft heterocyclische Derivate mit pharmazeutischer Wirkung, Verfahren zur Herstellung derartiger Derivate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die derartige Derivate enthalten, und die Verwendung derartiger Derivate als therapeutische Wirkstoffe.

**[0002]** Pharmazeutisch wirksame Piperidinderivate werden in WO 01/87839, EP-A1-1013276, WO 00/08013, WO 99/38514, WO 99/04794 und WO 00/53600 beschrieben.

**[0003]** Chemokine sind chemotaktische Cytokine, die von verschiedenen Zellen freigesetzt werden, um Makrophagen, T-Zellen, Eosinophile, Basophile und Neutrophile an Entzündungsorte zu locken, und auch eine Rolle bei der Reifung von Zellen des Immunsystems spielen. Chemokine spielen eine wichtige Rolle bei der Immun- und Entzündungsantwort bei verschiedenen Krankheiten und Störungen einschließlich Asthma und allergischen Krankheiten sowie Autoimmunpathologien, wie rheumatoider Arthritis und Atherosklerose. Bei diesen kleinen sezernierten Molekülen handelt es sich um eine wachsende Superfamilie von Proteinen mit einem Molekulargewicht von 8-14 kDa, die durch ein Strukturmotiv mit vier konservierten Cysteinen gekennzeichnet ist. Die Chemokin-Superfamilie kann in zwei Hauptgruppen mit charakteristischen Strukturmotiven eingeteilt werden, nämlich die Cys-X-Cys-Familie (C-X-C- oder  $\alpha$ -Familie) und die Cys-Cys-Familie (C-C- oder  $\beta$ -Familie). Diese unterscheiden sich auf der Basis des Einschubs einer einzigen Aminosäure zwischen den beiden NH-proximalen Cysteinresten und Sequenzähnlichkeit.

**[0004]** Zu den C-X-C-Chemokinen gehören mehrere hochwirksame Chemoatraktantien und Aktivatoren von Neutrophilen, wie Interleukin-8 (IL-8) und Neutrophile aktivierendes Peptid 2 (NAP-2).

**[0005]** Zu den C-C-Chemokinen gehören hochwirksame Chemoatraktantien für Monozyten und Lymphozyten, aber nicht für Neutrophile, wie humanes MCP-1, MCP-2 und MCP-3 (MCP = Monocyte Chemotactic Protein), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), Eotaxin und MIP-1 $\alpha$  und MIP-1 $\beta$  (MIP = Macrophage Inflammatory Protein).

**[0006]** Bei Studien hat sich gezeigt, daß die Wirkungen der Chemokine durch Unterfamilien von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren vermittelt werden, zu denen unter anderem die Rezeptoren mit der Bezeichnung CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 und CXCR4 gehören. Diese Rezeptoren stellen gute Ziele für die Arzneistoffentwicklung dar, da Mittel, die diese Rezeptoren, modulieren, zur Verwendung bei der Behandlung von Störungen und Krankheiten wie den oben beschriebenen geeignet wären.

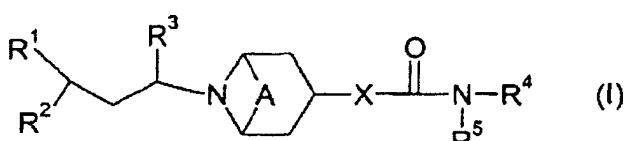
**[0007]** Der CCR5-Rezeptor wird auf T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, Mikroglia und anderen Zelltypen exprimiert. Diese detektieren und reagieren auf einige Chemokine, hauptsächlich RANTES („Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted“), MIP-1 $\alpha$  und MIP-1 $\beta$  (MIP – Macrophage Inflammatory Proteins) und MCP-2 (MCP = Monocyte Chemoattractant Protein).

**[0008]** Dies führt zur Rekrutierung von Zellen des Immunsystems an Krankheitsorten. Bei zahlreichen Krankheiten sind es die CCR5 exprimierenden Zellen, die direkt oder indirekt zu Gewebeschäden beitragen. Demzufolge ist die Inhibition der Rekrutierung dieser Zellen bei einer breiten Palette von Krankheiten vorteilhaft.

**[0009]** CCR5 ist auch ein Corezeptor für HIV-1 und andere Viren, der den Eintritt dieser Viren in Zellen erlaubt.

**[0010]** Die Blockade des Rezeptors mit einem CCR5-Antagonisten oder die Induktion der Rezeptorinternalisierung mit einem CCR5-Agonisten schützt Zellen vor Virusinfektion.

**[0011]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I):



worin

A fehlt oder für  $(\text{CH}_2)_2$  steht;

R<sup>1</sup> für Heterocycl steht, wobei die Heterocyclgruppe unter Pyran, Piperidin, Piperazin oder Azetidin ausge-

wählt ist und R<sup>1</sup> gegebenenfalls einfach durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>}, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Fluoralkyl), S(O)<sub>2</sub>-Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) oder S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Fluoralkyl)}, Benzyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>}, C(O)H, C(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), Benzoyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>}, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) oder C(O)NH-Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>} substituiert ist, oder R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) substituiertes Phenyl steht;

R<sup>2</sup> für gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) , Nitro, Cyano oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl steht, wobei n 0, 1 oder 2 bedeutet;

R<sup>3</sup> für H steht;

R<sup>4</sup> für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) , Nitro, Cyano oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl oder Benzyl steht, wobei z 0, 1 oder 2 bedeutet;

R<sup>5</sup> für H steht;

X für CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH=CH, OCH<sub>2</sub> oder S(O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub> steht;

n für 0, 1 oder 2 steht;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oder ein Solvat davon.

**[0012]** Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in verschiedenen isomeren Formen vorliegen, nämlich als Enantiomere, Diastereomere, geometrische Isomere oder Tautomere. Die vorliegende Erfindung deckt alle derartigen Isomere und Gemische davon in allen Anteilen ab.

**[0013]** Geeignete Salze sind u.a. Säureadditionssalze, wie Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Acetat, Fumarat, Maleat, Tartrat, Citrat, Oxalat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat.

**[0014]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Solvate (wie Hydrate) existieren, und die vorliegende Erfindung deckt alle derartigen Solvate ab.

**[0015]** Alkylgruppen und -teile sind gerad- oder verzweigtkettig und enthalten beispielsweise eins bis sechs (wie eins bis vier) Kohlenstoffatome. Alkyl ist beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl. Methyl wird im Folgenden manchmal mit Me abgekürzt.

**[0016]** Fluoralkyl enthält beispielsweise eins bis sechs, wie eins bis drei, Fluoratome und umfaßt beispielsweise eine CF<sub>3</sub>-Gruppe. Fluoralkyl ist beispielsweise CF<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

**[0017]** Cycloalkyl ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

**[0018]** Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>1</sup> für gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl, wie gegebenenfalls substituiertes Piperidin-1-yl, Piperidin-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-3-yl, Azetidin-1-yl oder Azetidin-3-yl. Die Heterocyclringe sind gegebenenfalls wie oben beschrieben substituiert.

**[0019]** Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist das Heterocyclyl von R<sup>1</sup> einfach durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen (beispielsweise Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl (beispielsweise Methyl), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (beispielsweise Methoxy), CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>}, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (beispielsweise S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Fluoralkyl) (beispielsweise S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> oder S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), S(O)<sub>2</sub>-Phenyl {gegebenenfalls substituiert (wie einfachsubstituiert) durch Halogen (beispielsweise Chlor), Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alykl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alykl) (beispielsweise S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Fluoralkyl) (beispielsweise S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)}, Benzyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen (beispielsweise Chlor oder Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (beispielsweise Methoxy), CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>}, C(O)H, C(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), Benzoyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen (beispielsweise Chlor oder Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl (beispielsweise Methyl), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>}, C(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) oder C(O)NH-Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen (beispielsweise Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>} substituiert. Gemäß noch einer weiteren Ausgestaltung ist das Heterocyclyl ein 4-substituiertes Piperidin-1-yl, ein 1-substituiertes Piperidin-4-yl, ein 1-substituiertes Piperazin-1-yl, ein 3-substituiertes Pyrrolidin-1-yl, ein 1-substituiertes Pyrrolidin-3-yl, ein 3-substituiertes Azetidin-1-yl oder ein 1-substituiertes Azetidin-3-yl.

**[0020]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>1</sup> für Piperidinyl (wie. Piperidin-4-yl) oder Piperazinyl (wie. Piperazin-1-yl), substituiert (wie N-substituiert) durch S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-Alkyl (wie S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-Fluoralkyl (wie S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) oder C(O)NH-Phenyl (worin das Phenyl gegebenenfalls durch Halogen,

beispielsweise Fluor, substituiert ist). Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>1</sup> für durch S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-Alkyl (wie S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) substituiertes Phenyl.

**[0021]** Gemäß noch einer weiteren Ausgestaltung steht R<sup>2</sup> für gegebenenfalls substituiertes (beispielsweise unsubstituiertes oder in der 2-, 3- oder 5-Stellung) substituiertes Phenyl (wie gegebenenfalls substituiert durch Halogen (wie Chlor oder Fluor), Cyano, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy oder CF<sub>3</sub>).

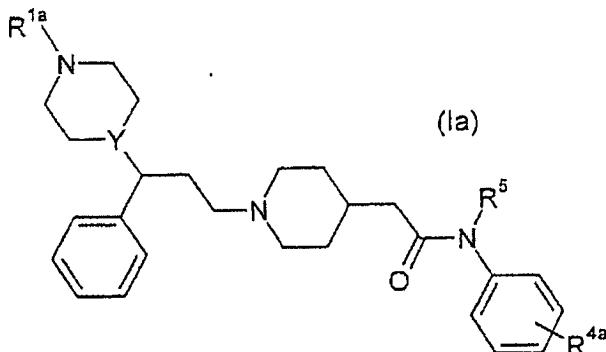
**[0022]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>2</sup> für gegebenenfalls substituiertes (beispielsweise unsubstituiertes oder in der 2-, 3- oder 3- und 5-Stellung substituiertes) Phenyl (wie gegebenenfalls substituiert durch Halogen (beispielsweise Chlor oder Fluor)). Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>2</sup> für gegebenenfalls durch 0, 1 oder 2 Fluoratome substituiertes Phenyl. Beispielsweise steht R<sup>2</sup> für Phenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,5-Difluorphenyl. Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>2</sup> für Phenyl.

**[0023]** Gemäß noch einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>4</sup> für jeweils gegebenenfalls durch Halogen (beispielsweise Fluor) oder S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (beispielsweise S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) substituiertes Phenyl oder Benzyl.

**[0024]** Gemäß noch einer anderen Ausgestaltung der Erfindung fehlt A.

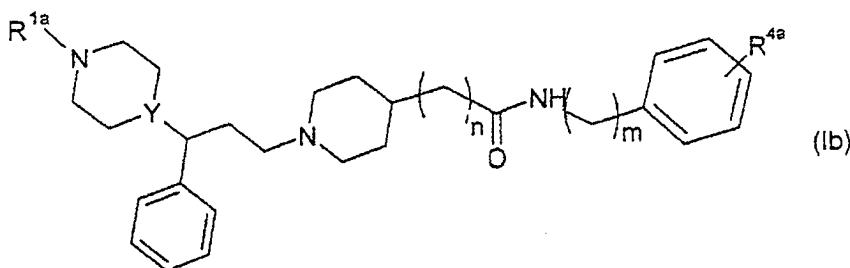
**[0025]** Gemäß einer weiteren Ausgestaltung steht X für CH<sub>2</sub> oder CH=CH.

**[0026]** Gemäß noch einer anderen Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (Ia) bereitgestellt:



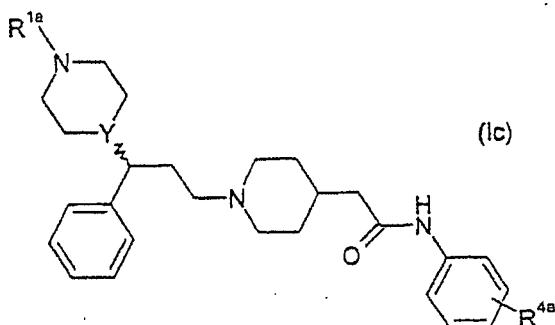
worin Y für CH oder N steht; R<sup>4a</sup> die für einen fakultativen Substituenten an gegebenenfalls substituiertem Phenyl (oben) angegebene Bedeutung besitzt; R<sup>1a</sup> einfach durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen (beispielsweise Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl (beispielsweise Methyl), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (beispielsweise Methoxy); CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>}, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (beispielsweise S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Fluoralkyl) (beispielsweise S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> oder S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), S(O)<sub>2</sub>-Phenyl {gegebenenfalls substituierte (wie einfach substituiert) durch Halogen (beispielsweise Chlor), Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (beispielsweise S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) oder S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Fluoralkyl) (beispielsweise S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)}, Benzyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen (beispielsweise Chlor oder Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (beispielsweise Methoxy), CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>}, C(O)H, C(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), Benzoyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen (beispielsweise Chlor oder Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl (beispielsweise Methyl), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>}, C(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) oder C(O)NH-Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen (beispielsweise Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub> oder OCF<sub>3</sub>} substituiert ist und R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht.

**[0027]** Gemäß einer weiteren Ausgestaltung stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (Ib) bereit:



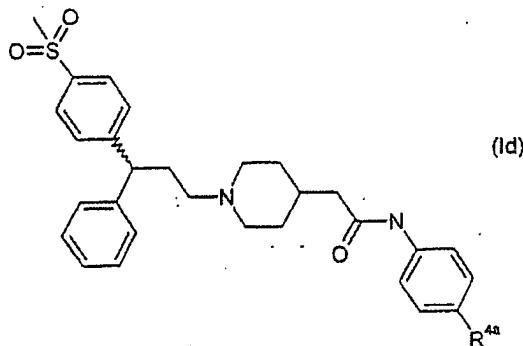
worin R<sup>1a</sup>, R<sup>4a</sup> und Y die oben angegebene Bedeutung besitzen; n für 1 oder 2 steht und m für 0 oder 1 steht.

**[0028]** Gemäß noch einer weiteren Ausgestaltung stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (Ic) bereit:



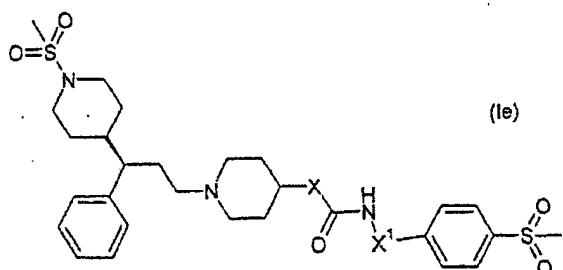
worin R<sup>1a</sup>, R<sup>4a</sup> und Y die oben angegebene Bedeutung besitzen.

**[0029]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (Id) bereit:



worin R<sup>4a</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzt.

**[0030]** Gemäß noch einer anderen Ausgestaltung stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (Ie) bereit:

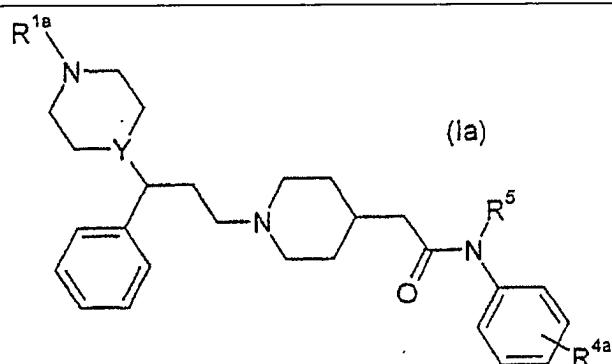


worin X die oben angegebene Bedeutung besitzt und X<sup>1</sup> für CH<sub>2</sub> steht oder fehlt.

**[0031]** Die in den Tabellen I bis V aufgeführten Verbindungen illustrieren die Erfindung.

Tabelle I

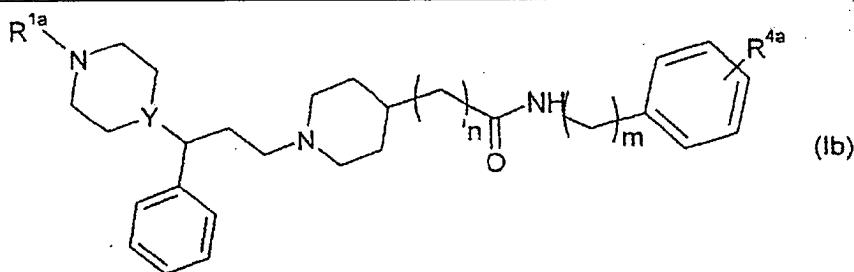
**[0032]** Tabelle I enthält Verbindungen der Formel (Ia):



Verbindung Nr.	Y	R <sup>1a</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4a</sup>
1	CH	Methansulfonyl	H	4 - Methansulfonyl
2	CH	Trifluormethan- sulfonyl	H	4 - Methansulfonyl
3	N	Phenyl	H	4 - Methansulfonyl
4	CH	(2,5-Difluorphe- nyl)aminocarbonyl	H	4 - Methansulfonyl
5	CH	4-Chlorbenzoyl	H	4 - Methansulfonyl
6	CH	Methansulfonyl	H	4-Fluor
7	CH	Methansulfonyl	H	3,5-Difluor
9	CH	Methansulfonyl	H	4-Chlor
12	CH	Methansulfonyl	H	4-Methyl
13	CH	Methansulfonyl	H	4-Methoxy
14	CH	Methansulfonyl	H	4 - Trifluormethyl

Tabelle II

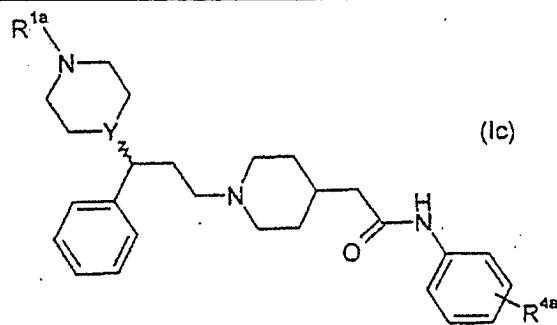
**[0033]** Tabelle II enthält Verbindungen der Formel (Ib):



Verbindung Nr.	R <sup>1a</sup>	Y	n	m	R <sup>4a</sup>
1	Methansulfonyl	CH	1	1	4 - Methansulfonyl
2	Trifluormethan- sulfonyl	CH	1	1	4 - Methansulfonyl
3	Trifluormethan- sulfonyl	CH	1	1	4 - Methansulfonyl

Tabelle III

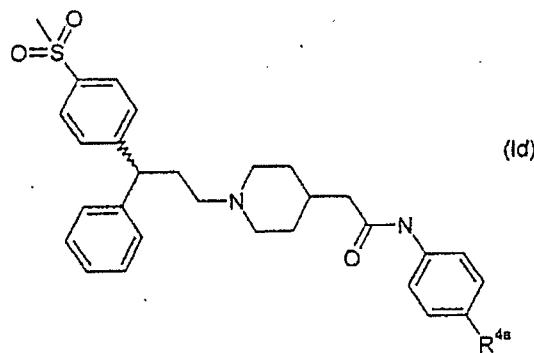
[0034] Tabelle III enthält Verbindungen der Formel (Ic):



Verbindung Nr.	R<sup>1a</sup>	Y	Stereochemie	R<sup>4a</sup>
1	Methansulfonyl	CH	R oder S	4- Methansulfonyl
2	Methansulfonyl	CH	S oder R	4- Methansulfonyl
3	Trifluor- methansulfonyl	CH	S oder R	4- Methansulfonyl
4	Trifluor- methansulfonyl	CH	R oder S	4- Methansulfonyl
5	Methansulfonyl	CH	R oder S	4-Chlor
6	Methansulfonyl	CH	R oder S	3,5-Difluor
7	Methansulfonyl	CH	S oder R	4-Fluor
8	Methansulfonyl	CH	R oder S	4-Fluor
9	Trifluor- methansulfonyl	N	S oder R	4-Fluor
10	Methansulfonyl	N	S oder R	4- Methansulfonyl
11	Trifluor- methansulfonyl	N	S oder R	4- Methansulfonyl

Tabelle IV

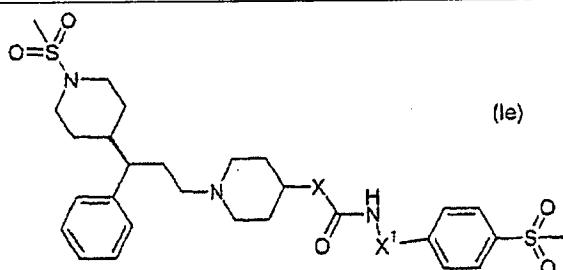
[0035] Tabelle IV enthält Verbindungen der Formel (Id):



Verbindung Nr.	Stereochemie	R <sup>4a</sup>
1	S	4-Methansulfonyl
2	S	4-Chlor
3	S	4-Fluor

Tabelle V

[0036] Tabelle V enthält Verbindungen der Formel (Id):

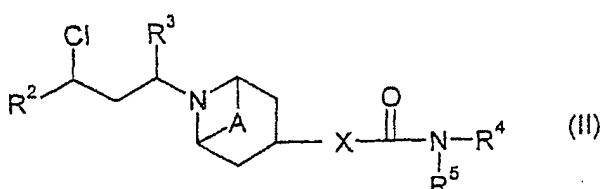


Verbindung Nr.	X	X <sup>1</sup>
1	CH=CH	CH <sub>2</sub>
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>

[0037] Gemäß noch einer anderen Ausgestaltung stellt die Erfindung jede einzelne in den obigen Tabellen aufgeführte Verbindung bereit.

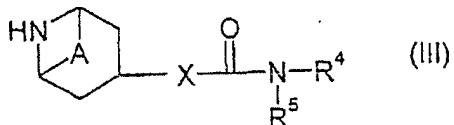
[0038] Die Verbindungen der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) und (Ie) können wie nachstehend gezeigt hergestellt werden.

[0039] Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung, in der R<sup>1</sup> für einen N-verknüpften gegebenenfalls substituierten Heterocyclus steht, kann man eine Verbindung der Formel (II):

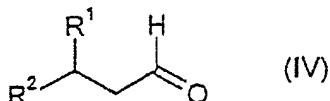


worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A und X die oben angegebenen Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer geeigneten Base (beispielsweise eines Tri(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amins wie Triethylamin oder Hunig-Base) in einem geeigneten Lösungsmittel (wie einem chlorierten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan) und beispielsweise bei Raumtemperatur (beispielsweise 10-30°C) und gegebenenfalls in Gegenwart von Natriumiodid mit einer Verbindung R<sup>1</sup>H (worin das H sich an einem Ringstickstoffatom eines Heterocyclus befindet) umsetzen.

**[0040]** Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung, in der R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht, kann man eine Verbindung der Formel (III):



worin R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A und X die oben angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart von NaBH(OAc)<sub>3</sub> (worin Ac für C(O)CH<sub>3</sub> steht) in einem geeigneten Lösungsmittel (wie einem chlorierten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlormethan) bei Raumtemperatur (beispielsweise 10-30°C) mit einer Verbindung der Formel (IV):



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen, kuppeln.

**[0041]** Alternativ dazu können erfindungsgemäße Verbindungen gemäß den Schemata 1-3 und 5-7 (unten) hergestellt werden.

**[0042]** Alternativ dazu können erfindungsgemäße Verbindungen nach Verfahren gemäß WO 01/87839, EP-A1-1013276, WO 00/08013, WO 99/38514, WO 99/04794, WO 00/76511, WO 00/76512, WO 00/76513, WO 00/76514, WO 00/76972 oder US 2002/0094989 oder in Anlehnung daran hergestellt werden.

**[0043]** Die Ausgangsstoffe für diese Verfahren sind entweder im Handel erhältlich oder nach Literaturverfahren, in Anlehnung an Literaturverfahren oder nach den hier beschriebenen Methoden oder in Anlehnung daran zugänglich.

**[0044]** Gemäß noch einer weiteren Ausgestaltung stellt die Erfindung Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) und (Ie) bereit. Viele der Zwischenprodukte dieser Verfahren sind neu und werden daher als weitere Merkmale der Erfindung bereitgestellt.

**[0045]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben Wirkung als Pharmazeutika, insbesondere als Modulatoren (wie Agonisten, Partialagonisten, inverse Agonisten oder Antagonisten) der Aktivität von Chemokinrezeptoren (insbesondere CCRS) und können bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, proliferativen oder hyperproliferativen Erkrankungen oder immunologisch vermittelten Krankheiten (einschließlich Abstoßung transplanterter Organe oder Gewebe und erworbener Immunschwäche (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)) verwendet werden.

**[0046]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch von Wert bei der Inhibierung des Eintritts von Viren (wie HIV (Human Immunodeficiency Virus) in Zielzellen und damit von Wert bei der Prävention der Infektion durch Viren (wie HIV), der Behandlung von Infektionen durch Viren (wie HIV) und der Prävention und/oder Behandlung von AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome).

**[0047]** Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) oder (Ie) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oder ein Solvat davon zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung eines Warmblüters (wie des Menschen) durch Therapie (einschließlich Prophylaxe) bereitgestellt.

**[0048]** Gemäß einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Modulierung der Chemokinrezeptoraktivität (insbesondere der CCRS-Rezeptoraktivität) bei einem Warmblüter, wie dem Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, bereitgestellt, bei dem man dem Warmblüter eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon oder eines Solvats davon verabreicht.

**[0049]** Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) oder (Ie) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon oder eines Solvats davon als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Transplantatabstoßung, Atemwegserkrankungen, Psoriasis oder rheumatoider Arthritis (insbesondere rheumatoider Arthritis), bereit. [Atemwegserkrankungen sind beispielsweise COPD, Asthma {wie Bronchialasthma, allergisches Asthma, Intrinsic-Asthma, Extrinsic-Asthma}

oder stauballergisches Asthma, insbesondere chronisches oder inveteriertes Asthma (beispielsweise Spätasthma oder Überreaktion der Atemwege) oder Rhinitis {akute, allergische, atrophische Rhinitis oder chronische Rhinitis einschließlich Rhinitis caseosa, hypertrophischer Rhinitis, Rhinitis purulenta, Rhinitis sicca oder Rhinitis medicamentosa; Rhinitis membranosa, einschließlich kruppösen, fibrinöser, pseudomembranöser Rhinitis oder skroföler Rhinitis; saisonale Rhinitis, einschließlich Rhinitis nervosa (Heuschnupfen) oder vasomotorischer Rhinitis; und insbesondere Asthma oder Rhinitis].

**[0050]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) oder (Ie) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon oder eines Solvats davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie (beispielsweise bei der Modulierung der chemokinen Rezeptoraktivität (insbesondere der CCR5-Rezeptoraktivität (insbesondere rheumatoide Arthritis)) bei einem Warmblüter, wie dem Menschen) bereit.

**[0051]** Die Erfindung stellt auch eine Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) oder (Ie) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oder ein Solvat davon zur Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, bereit.

**[0052]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) oder (Ie) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon oder eines Solvats davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie (beispielsweise bei der Modulierung der chemokinen Rezeptoraktivität (insbesondere der CCR5-Rezeptoraktivität (insbesondere rheumatoide Arthritis)) bei einem Warmblüter, wie dem Menschen) bereit.

**[0053]** Die Erfindung stellt ferner die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) oder (Ie) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von:

- (1) (Atemwege) obstruktiven Atemwegserkrankungen einschließlich chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (wie irreversibler COPD); Asthma {wie Bronchialasthma, allergischem Asthma, Intrinsic-Asthma, Extrinsic-Asthma oder stauballergischem Asthma, insbesondere chronischem oder inveteriertem Asthma (beispielsweise Spätasthma oder Überreaktion der Atemwege)}; Bronchitis {wie eosinophiler Bronchitis}; akuter, allergischer, atrophischer Rhinitis oder chronischer Rhinitis einschließlich Rhinitis caseosa, hypertrophischer Rhinitis, Rhinitis purulenta, Rhinitis sicca oder Rhinitis medicamentosa; membranöser Rhinitis einschließlich kruppöser, fibrinöser und pseudomembranöser Rhinitis und skroföler Rhinitis; saisonaler Rhinitis einschließlich Rhinitis nervosa (Heuschnupfen) oder vasomotorischer Rhinitis; Sarkoidose; Drescherkrankheit und verwandten Krankheiten; Nasenpolyposis; Lungenfibrose, idiopathischer interstitieller Pneumonie;
- (2) (Knochen und Gelenke) Arthritiden, u.a. rheumatischer Arthritis, infektiöser Arthritis, Autoimmunarthritis, seronegativen Spondyloarthropathien (wie Spondylitis ankylosa, Arthritis psoriatica oder Reiter-Krankheit), Behcet-Krankheit, Sjögren-Syndrom oder systemischer Sklerose;
- (3) (Haut und Augen) Psoriasis, atopischer Dermatitis, Kontaktdermatitis oder anderen ekzematösen Dermatiden, seborrhoischer Dermatitis, Lichen planus, Phemphigus, bullösem Phemphigus, Epidermolysis bullosa, Urtikaria, Angioödemen, Gefäßentzündungen, Erythemen, kutanen Eosinophilien, Uveitis, Alopecia areata oder Frühjahrskonjunktivitis;
- (4) (Magen-Darm-Trakt) Zöliakie, Proktitis, eosinophiler Gastroenteritis, Mastocytose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Reizkolon oder nahrungsbedingten Allergien mit Wirkung auf darmferne Stellen (beispielsweise Migräne, Rhinitis oder Ekzem);
- (5) (Allograft-Abstoßung) akut und chronisch, beispielsweise nach Transplantation von Niere, Herz, Leber, Lunge, Knochenmark, Haut oder Hornhaut; oder chronischer Graft-versus-Host-Reaktion; und/oder
- (6) (andere Gewebe oder Erkrankungen) Alzheimer-Krankheit, Multipler Sklerose, Atherosklerose, AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), Lupus-Erkrankungen (wie Lupus erythematoses oder systemischer Lupus), Erythematodes, Hashimoto-Thyroiditis, Myasthenia gravis, Typ-I-Diabetes, nephrotischem Syndrom, Eosinophilia fascitis, Hyper-IgE-Syndrom, Lepra (wie lepromatöse Lepra), peridontalen Erkrankungen, Sezary-Syndrom, idiopathischer thrombocytopénischer Purpura, oder Störungen des Menstruationszyklus;

bei einem Warmblüter wie dem Menschen bereit.

**[0054]** Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Behandlung eines chemokinvermittelten Krankheitszustands (insbesondere eines durch CCR5 vermittelten Krankheitszustands) bei einem Warmblüter, wie dem Menschen, bereit, bei dem man einem Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine wirk-

same Menge einer Verbindung der Formel, (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) oder (Ie) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon oder Solvats davon verabreicht.

**[0055]** Zur Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon oder Solvats davon für die therapeutische Behandlung eines Warmblüters, wie des Menschen, insbesondere zur Modulierung der Aktivität von Chemokinrezeptoren (beispielsweise CCR5-Rezeptoren) wird der Bestandteil normalerweise gemäß pharmazeutischer Standardpraxis als pharmazeutische Zusammensetzung formuliert.

**[0056]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung stellt die vorliegende Erfindung daher eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) oder (Ie) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oder ein Solvat davon (Wirkstoff) und einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält. Gemäß einer weiteren Ausgestaltung stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung bereit, bei dem man den Wirkstoff mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt. Je nach Verabreichungsmodus enthält die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), besonders bevorzugt 0,05 bis 80 Gew.-%, noch weiter bevorzugt 0,10 bis 70 Gew.-% und noch weiter bevorzugt 0,10 bis 50 Gew.-% Wirkstoff, wobei sich alle Gewichtsprozentangaben auf die gesamte Zusammensetzung beziehen.

**[0057]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auf die für den zu behandelnden Krankheitszustand standardmäßige Art und Weise verabreicht werden, beispielsweise topisch (wie in die Lunge und/oder die Atemwege oder auf die Haut), oral, rektal oder parenteral. Für diese Zwecke können die erfindungsgemäßen Formulierungen auf an sich bekannten Wegen beispielsweise in Form von Aerosolen, Trockenpulverformulierungen, Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern, Granulaten, wässrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen, (Lipid-)Emulsionen, dispergierbaren Pulvern, Suppositorien, Salben, Cremes, Tropfen und sterilen wässrigen oder öligen Injektionslösungen oder -suspensionen formuliert werden.

**[0058]** Eine geeignete erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist eine zur oralen Verabreichung in Dosiseinheitsform geeignete Zusammensetzung, beispielsweise eine Tablette oder Kapsel, die zwischen 0,1 mg und 1 g Wirkstoff enthält.

**[0059]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung ist eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung eine zur intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Injektion geeignete Zusammensetzung.

**[0060]** Jeder Patient kann beispielsweise eine intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Dosis von  $0,01 \text{ mg kg}^{-1}$  bis  $100 \text{ mg kg}^{-1}$  der Verbindung, vorzugsweise im Bereich von  $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$  bis  $20 \text{ mg kg}^{-1}$  der vorliegenden Erfindung erhalten, wobei die Zusammensetzung 1- bis 4mal pro Tag verabreicht wird. Die intravenöse, subkutane und intramuskuläre Dosis kann als Bolusinjektion verabreicht werden. Alternativ dazu kann die intravenöse Dosis durch kontinuierliche Infusion über einen Zeitraum erfolgen. Alternativ dazu kann jeder Patient eine orale Tagesdosis erhalten, die ungefähr der parenteralen Tagesdosis entspricht, wobei die Zusammensetzung 1- bis 4mal täglich verabreicht wird.

**[0061]** Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosisformen, die die Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) oder (Ie) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon (im folgenden Verbindung X) enthalten, für die therapeutische oder prophylaktische Anwendung bei Menschen erläutert:

(a)

Tablette I	mg/Tablette
Verbindung X	100
Lactose Ph. Eur.	179

Croscarmellose-Natrium	12,0
Polyvinylpyrrolidon	6
Magnesiumstearat	3,0

(b)

Tablette II	mg/Tablette
Verbindung X	50
Lactose Ph. Eur.	229
Croscarmellose-Natrium	12,0
Polyvinylpyrrolidon	6
Magnesiumstearat	3,0

(c)

Tablette III	mg/Tablette
Verbindung X	1,0
Lactose Ph. Eur.	92
Croscarmellose-Natrium	4,0
Polyvinylpyrrolidon	2,0
Magnesiumstearat	1,0

(d)

Kapsel	mg/Kapsel
Verbindung X	10
Lactose Ph. Eur.	389
Croscarmellose-Natrium	100
Magnesiumstearat	1,0

(e)

Injektion I	(50 mg/ml)
Verbindung X	5,0% w/v
Isotonische wässrige Lösung	ad 100%

**[0062]** Als Formulierungshilfsmittel können Puffer, pharmazeutisch annehmbare Cosolventien, wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glycerin oder Ethanol, oder Komplexbildner, wie Hydroxypropyl-β-cyclodextrin, verwendet werden.

**[0063]** Die obigen Formulierungen sind nach in der Pharmazie gut bekannten herkömmlichen Verfahrensweisen erhältlich. Die Tabletten (a)-(c) können mit herkömmlichen Mitteln magensaftresistent beschichtet werden, beispielsweise zur Bereitstellung eines Überzugs aus Celluloseacetatphthalat.

**[0064]** Die Erfindung betrifft ferner Kombinationstherapien oder Zusammensetzungen, bei denen eine Verbin-

dung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein Solvat eines Salzes davon oder eine eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat oder ein Solvat eines Salzes davon enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung gleichzeitig (möglicherweise in der gleichen Zusammensetzung) oder nacheinander mit einem Mittel zur Behandlung eines der obigen Krankheitszustände verabreicht wird.

**[0065]** Insbesondere kann für die Behandlung der entzündlichen Erkrankungen rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Reizkolon, COPD, Asthma und allergische Rhinitis eine erfindungsgemäße Verbindung mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor (wie einem monoklonalem anti-TNF-Antikörper (wie Remicade, CDP-870 und D<sub>2</sub>E<sub>7</sub>) oder einem TNF-Rezeptor-Immunglobulinmolekül (wie Enbrel<sup>TM</sup>)), einem nichtselektiven COX-1/COX-2-Inhibitor (wie Piroxicam oder Diclofenac; einer Propionsäure wie Naproxen, Flubiprofen, Fenoprofen, Ketoprofen oder Ibuprofen; einem Fenamat, wie Mefenamidsäure, Indomethacin, Sulindac oder Apazon; einem Pyrazolon, wie Phenylbutazon; oder einem Silicylat wie Aspirin), einem COX-2-Inhibitor (wie Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib oder Etoricoxib), niedrig dosiertem Methotrexat, Lefunomid; Ciclesonid; Hydroxychloroquin, d-Penicillamin oder Auradofin oder parenteralem oder oralem Gold kombiniert werden.

**[0066]** Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit:

- einem Leukotriensynthese-Inhibitor, einem 5-Lipoxygenase-Inhibitor oder einem FLRP-Antagonisten (FLAP = 5-lipoxygenase activating protein), wie Zileuton, ABT-761, Fenleuton, Tepoxalin, Abbott-79175, Abbott-85761, einem N-(5-subst.)-Thiophen-2-alkylsulfonamid, einem 2,6-Di-tert.-butylphenolhydrazone, einem Methoxytetrahydropuran, wie Zeneca ZD-2138, SB-210661, einer pyridinylsubstituierten 2-Cyanonaphthalinverbindung, wie L-739,010; einer 2-Cyanochinolinverbindung, wie L-746,530; einer Indol- oder Chinolinverbindung, wie MK-591, MK-886 oder BAY × 1005;
- einem Rezeptoragonisten für ein Leukotriens LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> oder LTE<sub>4</sub> aus der Gruppe bestehend aus einem Phenothiazin-3-on, wie L-651,392; einer Amidinoverbindung, wie CGS-25019c; einem Benzoxalamin, wie Ontazolast; einem Benolcarboximidamid, wie BIIL 284/260; oder einer Verbindung wie Zafirlukast, Ablukast, Montelukast, Pranlukast, Verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, Iralukast (CGP 45715A) oder BAY × 7195;
- einem PDE4-Inhibitor einschließlich eines Inhibitors der Isoform PDE4D;
- einem Antihistaminergen H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, wie Cetirizin, Loratadin, Desloratadin, Fexofenadin, Astemizol, Azelastin oder Chlorphiramin;
- einem gastroprotektivem H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten
- einem α<sub>1</sub>- und α<sub>2</sub>-adrenorezeptoragonistischen vasokonstriktorischen Sympathomimetikum, wie Propylhexedrin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Naphazolinhydrochlorid, Oxymetazolinhydrochlorid, Tetrahydrozolinhydrochlorid, Xylometazolinhydrochlorid oder Ethylnorepinephrinhydrochlorid;
- einem Anticholinergikum, wie Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Pirenzepin oder Telenzepin;
- einem β1- bis β4-Adrenorezeptoragonisten, wie Metaproterenol, Isoprotenerol, Isoprenalin, Albuterol, Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Terbutalin, Orciprenalin, Bitolterolmesylat oder Pirbuterol oder einem Methylxanthinan einschließlich Theophyllin und Aminophyllin; Natriumchromoglycat; oder einem Muscarinrezeptorantagonisten (M1-, M2- und M3-Antagonisten);
- einem IGF-1-Mimetikum (IGF-1 = insulin-like growth factor type I);
- einem inhalierbaren Glucocorticoid mit verringerten systemischen Nebenwirkungen, wie Prednison, Prednisolon, Flunisolid, Triamcinolonacetondipropionat, Budesonid, Fluticasonepropionate oder Mometasonfuroat;
- einem Inhibitor einer Matrixmetalloprotease (MMP), wie Stromelysin, einer Collagenase, oder einer Gelatinase oder Aggrecanase; wie Collagenase-1 (MMP-1), Collagenase-2 (MMP-8), Collagenase-3 (MMP13), Stromelysin-1 (MMP-3), Stromelysin-2 (MMP-10) und Stromelysin-3 (MMP-11) oder MMP-12;
- einem Modulator der Chemokinrezeptorfunktion, wie CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 und CCR11 (für die C-C-Familie); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 und CXCR5 (für die C-X-C-Familie) und CX<sub>3</sub>CR1 für die C-X<sub>3</sub>-C-Familie;
- einem Osteoporosemittel, wie Roloxifen, Droloxifen, Lasoxifen oder Fosomax;
- einem Immunsuppressivum, wie FK-506, Rapamycin, Cyclosporin, Azathioprin oder Methotrexat;
- einer zur Verwendung bei der Behandlung von AIDS und/oder HIV-Infektion geeigneten Verbindung, beispielsweise: einem Mittel, das das Andocken des Virusproteins gp 120 an Wirtszellen-CD4 {wie lösliches CD4 (rekombinant); ein anti-CD4-Antikörper (oder modifizierter/rekombinanter Antikörper), beispielsweise PRO542; ein Anti-Gruppe-120-Antikörper (oder modifizierter/rekombinanter Antikörper) oder ein anderes Mittel, das die Bindung von Gruppe 120 an CD4 stört, beispielsweise BMS806}; einem Mittel, das die Bindung an einen anderen Chemokinrezeptor als CCR5, der vom HIV-Virus genutzt wird, verhindert {wie ein

CXCR4-Agonist oder -Antagonist oder ein Anti-CXCR4-Antikörper}; einer Verbindung, die das Verschmelzen der HIV-Virushülle mit einer Zellmembran verhindert (wie ein Anti-Gruppe-41-Antikörper; Enfuvirtid (T-20) oder T-1249); einem Inhibitor von DC-SIGN (auch unter der Bezeichnung CD209 bekannt) {wie ein Anti-DC-SIGN-Antikörper oder ein Inhibitor der DC-SIGN-Bindung}; einem die reverse Transkriptase inhibierenden Nukleosid/Nukleotid-Analogon {beispielsweise Zidovudin (AZT), Nevirapin, Didanosin (ddI), Zalcitabin (ddC), Stavudin (d4T), Lamivudin (3TC), Abacavir, Adefovir oder Tenofovir (beispielsweise als freie Base oder Disoproxilfumarat)}; einem nichtnukleosidischen Inhibitor der reversen Transkriptase {beispielsweise Nevirapin, Delavirdin oder Efavirenz}; einem Proteaseinhibitor {beispielsweise Ritonavir, Indinavir, Saquinavir (beispielsweise als freie Base oder als Mesylatsalz), Nelfinavir (beispielsweise als freie Base oder als Mesylatsalz)}, Amprenavir, Lopinavir oder Atazanavir (beispielsweise als freie Base oder Sulfatsalz)}; einem Ribonukleotidreduktaseinhibitor {beispielsweise Hydroxyharnstoff} oder einem antiretroviren Mittel {beispielsweise Emtricitabin}; oder

- einem existierenden therapeutischen Mittel für die Behandlung von Osteoarthritis, beispielsweise einem nichtsteroidalen Antiflogistikum (im folgenden NSAID's), wie Piroxicam oder Diclofenac, einer Propionsäure, wie Naproxen, Flubiprofen, Fenoprofen, Ketoprofen oder Ibuprofen, einem Fenamat, wie Mefenamicäure, Indomethazin, Sulindac oder Apazon, einem Pyrazolon, wie Phenylbutazon, einem Salicylat, wie Aspirin, einem COX-2-Inhibitor, wie Celecoxib, Valdecoxib, Rofecoxib oder Etoricoxib, einem Analgetikum oder einer intraartikulären Therapie, wie einem Corticosteroid oder einer Hyaluronsäure, wie Hyalgan oder Synvisc, oder einem P2X7-Rezeptorantagonisten.

**[0067]** Die vorliegende Erfindung betrifft überdies die Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit: (i) einem Tryptaseinhibitor; (ii) einem Antagonisten des plättchenaktivierenden Faktors (PAF); (iii) einem ICE-Inhibitor (ICE = interleukin converting enzyme); (iv) einem IMPDH-Inhibitor; (v) einem Adhäsionsmolekülinhibitor einschließlich eines VLS-4-Antagonisten; (vi) einem Cathepsin; (vii) einem MAP-Kinaseinhibitor; (viii) einem Glucose-6-phosphatdehydrogenaseinhibitor; (ix) einem Kinin-B<sub>1</sub>- und Kinin-B<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten; (x) einem Antigichtmittel, z.B. Colchicin; (xi) einem Xanthinoxidaseinhibitor, z.B. Allopurinol; (xii) einem Uricosurikum, z.B. Probenecid, Sulfinpyrazon oder Benzboromaron; (xiii) einem Wachstumshormon-Sekretagogum; (xiv) einem transforming growth factor (TGFβ); (xv) einem PDGF (platelet-derived growth factor); (xvi) einem Fibroblasten-Wachstumsfaktor, z.B. basischem Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF); (xvii) einem GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor); (xviii) einer Capsaicincreme; (xix) einem Tachykinin-NK<sub>1</sub>- und Tachykinin-NK<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten aus der Gruppe bestehend aus NKP-608C; SB-233412 (Talnetant) und D-4418; (xx) einem Elastaseinhibitor aus der Gruppe bestehend aus UT-77 und ZD-0892; (xxi) einem TACE (TNFα converting enzyme inhibitor); (xxii) einem Inhibitor der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS) oder (xxiii) einem auf TH2-Zellen exprimierten zum chemoattraktiven Rezeptor homologen Molekül (einem CRTH2-Antagonisten).

**[0068]** Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele erläutert, aber nicht eingeschränkt, wobei, sofern nicht anders vermerkt:

- (i) Temperaturen in Grad Celcius (°C) angegeben sind; bei Raum- oder Umgebungstemperatur gearbeitet wurde, d.h. bei einer Temperatur im Bereich von 18-25°C;
- (ii) organische Lösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurden; die Abdampfung von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter verminderter Druck (600 bis 4000 Pascal; 4,5-30 mm Hg) mit einer Badtemperatur von bis zu 60°C durchgeführt wurde;
- (iii) Chromatographie Flash-Chromatographie an Kieselgel bedeutet, sofern nicht anders vermerkt; Dünn-schichtchromatographie (DC) an Kieselgelplatten durchgeführt wurde; wo Bezug auf eine „Bond-Elut“-Säule genommen wird, bedeutet dies eine Säule mit 20 g oder 10 g Siliciumdioxid mit einer Teilchengröße von 40 Mikron, welches in einer 60-ml-Einwegspritze enthalten und durch eine poröse Scheibe getragen wird, das von Varian, Harbor City, Californien, USA, unter der Bezeichnung „Mega Bond Elut SI“ erhältlich ist. Bei Bezugnahme auf eine „Isolute™-SCX-Säule“ bedeutet dies eine Säule mit nicht in Gruppen verschlossener Benzolsulfonsäure von International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial Estate, Ystrad nynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. Bei Bezugnahme auf „Argonaut™-PS-Tris-amin-Scavengerharz“ bedeutet dies ein Tris-(2-aminoethyl)amin-Polystyrolharz von Argonaut Technologies Inc., 887 Industrial Road, Suite G, San Carlos, California, USA.
- (iv) der Verlauf von Reaktionen im allgemeinen mittels DC verfolgt wurde und Reaktionszeiten nur zur Erläuterung angegeben sind;
- (v) Ausbeuten, sofern angegeben, nur zur Erläuterung dienen und nicht unbedingt die durch sorgfältige Verfahrensentwicklung erhaltenen Ausbeuten darstellen; Präparationen wiederholt wurden, wenn mehr Material benötigt wurde;
- (vi) <sup>1</sup>H-NMR-Daten, sofern angegeben, in Form von deltarwerten für diagnostische Hauptprotonen in Teilen pro Million (ppm) relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard angegeben sind, die bei 300 MHz

unter Verwendung von perdeuteriertem DMSO ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) als Lösungsmittel bestimmt wurden, sofern nicht anders vermerkt; Kopplungskonstanten ( $J$ ) in Hz angegeben sind; (vii) Chemische Symbole ihre üblichen Bedeutungen besitzen; SI-Einheiten und -Symbole verwendet werden;

(viii) Lösungsmittelverhältnisse in Volumenprozent angegeben sind;

(ix) Massenspektrum (MS) mit einer Elektronenenergie von 70 Elektronenvolt im Modus der chemischen Ionisation (APCI) unter Verwendung einer Direktexpositionssonde gefahren wurden; wo angegeben, wurde die Ionisation durch Elektrospray (ES) herbeigeführt; wo Werte für  $m/z$  angegeben sind, im allgemeinen nur Ionen, die die Molekülmasse anzeigen, angegeben sind, und das angegebene Massenion das positive Massenion –  $(M+H)^+$  – ist, sofern nicht anders vermerkt;

(x) die LCMS-Charakterisierung mit zwei Gilson-306-Pumpen mit Gilson-233 XL-Sampler und Waters-ZMD4000-Massenspektrometer durchgeführt wurde. Die LC umfaßte eine Waters-Symmetry-4,6 × 50-C18-Säule mit einer Teilchengröße von 5 Mikron. Als Elutionsmittel dienten: A: Wasser mit 0,05% Ameisensäure und B: Acetonitril mit 0,05 Ameisensäure. Der Elutionsgradient bewegte sich in 6 min von 95% A nach 95% B. Wo angegeben, wurde die Ionisation durch Elektrospray (ES) herbeigeführt; wo Werte für M/Z angegeben sind, sind im allgemeinen nur Ionen, die die Molekülmasse anzeigen, angegeben, und das angegebene Massenion ist das positive Massenion –  $(M+H)^+$ , sofern nicht anders vermerkt;

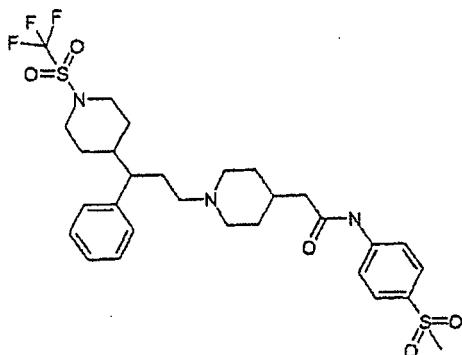
(xi) zur Benennung der Verbindungen gemäß Beispiel 6 und Methode D die ACD-Benennungsdatenbank verwendet wurde und

(xii) die folgenden Abkürzungen verwendet wurden:

DMSO Dimethylsulfoxid;  
DMF N-Dimethylformamid;  
THF Tetrahydrofuran; und  
HBTU O-(7-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat.

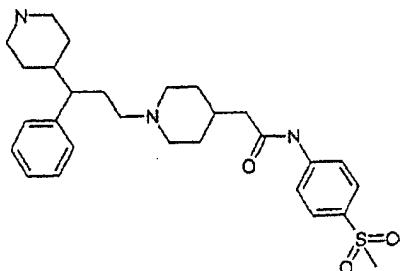
## BEISPIEL 1

**[0069]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-(N-trifluormethanesulfonylpiperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-acetamid (Verbindung Nr. 2, Tabelle II).



**[0070]** Eine Lösung von N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-piperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-acetamid (150 mg) und Triethylamin (42 µl) in Dichlormethan (10 ml) wurde bei –70°C mit Trifluoressigsäureanhydrid (51 µl) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 48 Stunden gerührt und dann mit 2 M Natriumhydroxid (15 ml) und Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen und getrocknet. Die Dichlormethanlösung wurde auf eine 20-g-Siliciumdioxid-Bond-Elut-Säule gegossen und mit einem Lösungsmittelgradienten (Essigsäureethylester-20% Methanol/Essigsäureethylester) eluiert, was die Titelverbindung ergab, Ausbeute 90 mg,  $MH^+$  630, NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2-1,4 (m; 6H) 1,65 (m, 1H) 1,8 (m, 3H) 1,9-2,2 (m, 6H) 2,3 (d, 2H) 2,4 (m, 1H) 2,8 (m, 3H) 3,0 (m, 1H) 3,05 (2, 3H) 3,8 (d, 1H) 4,0 (d, 1H) 7,1 m, 2H) 7,2 (m, 3H) 7,75 m, 3H) 7,9 (m, 2H).

## N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-piperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-acetamid

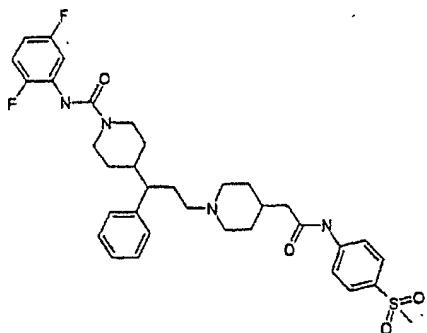


**[0071]** Eine Lösung von 3-Phenyl-3-(1-tert.-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)propionaldehyd (0,92 g) in Dichlormethan (20 ml) mit 2 Tropfen Essigsäure wurde mit N-(4-Methansulfonylphenyl)piperidin-4-acetamid (1 g) versetzt. Nach Zugabe von Natriumtriacetoxyborhydrid (1,074 g) wurde die Mischung 16 Stunden gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit 2 M Natriumhydroxid (10 ml), Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet. Durch Entfernung des Lösungsmittels wurde N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-(1-tert.-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-acetamid erhalten, Ausbeute 2 g,  $\text{MH}^+$  598.

**[0072]** Diese Substanz wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäureanhydrid (5 ml) versetzt, wonach die Reaktionsmischung 1 Stunde gerührt wurde. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter verminderter Druck wurde der Rückstand mit 2 M Natriumhydroxid (10 ml) verdünnt und mit Dichlormethan ( $2 \times 25$  ml) extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte wurden getrocknet und bis zur Trockne eingedampft, was N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-piperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-acetamid ergab, Ausbeute 1,5 g,  $\text{MH}^+$  498.

## Beispiel 2

**[0073]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-(N-{3,5-difluorophenyl}aminocarbonyl-piperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-acetamid (Verbindung Nr. 4, Tabelle I).



**[0074]** Eine Lösung von N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-piperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-acetamid (200 mg, Beispiel 1) in Dichlormethan (5 ml) wurde mit 3,5-Difluorphenylisocyanat (47  $\mu\text{l}$ ) versetzt, wonach die Reaktionsmischung 16 Stunden gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung auf eine 20-g-Siliciumdioxid-Bond-Elut-Säule gegossen, die mit einem Lösungsmittelgradienten (Essigsäureethylester-40% Methanol/Essigsäureethylester) eluiert wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Schaums ergab, Ausbeute 150 mg,  $\text{MH}^+$  653. NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,3 (m, 5H) 1,7-1,9 (m, 10H) 2,0-2,1 (m, 4H) 2,4 (m, 1H) 2,8 (m, 3H) 3,0 (s, 3H) 7,1 (m, 2H) 7,2-7,4 (m, 7H) 7,7 (m, 2H) 7,9 (d, 2H) 8,0 (bs, 1H).

## BEISPIEL 3

**[0075]** Trennung der Enantiomere von N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-acetamid (Verbindung Nr. 3 und 4, Tabelle III).

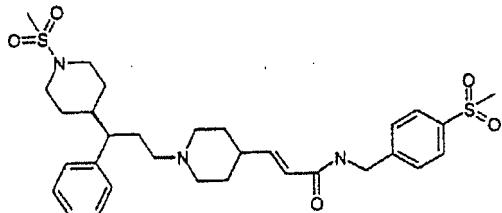
**[0076]** Razemisches N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-acetamid (240 mg) wurde auf einer 50 mm-20  $\mu\text{m}$ -Chiralpak-AD-Säule von Merck (Los AD00SC-HL001) chromatographiert, die mit einer Mischung aus Aceton und Methanol (85/15) eluiert wurde, was folgende Produkte ergab:

weniger polares Isomer, 85 mg, Verbindung Nr. 3 von Tabelle III.

polareres Isomer, 86 mg, Verbindung Nr. 4 von Tabelle III.

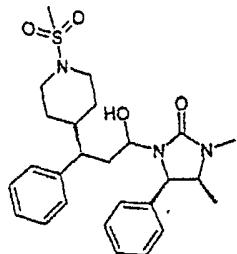
#### BEISPIEL 4

**[0077]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von (R)- oder (S)-trans-N-(4-Methansulfonylmethyl)-1-[3-phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propyl]piperidin-4-prop-2-enamid (Verbindung Nr. 1, Tabelle V).



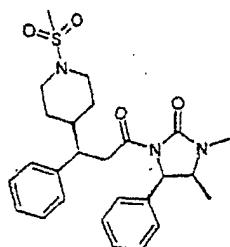
**[0078]** Eine Lösung von 3R-3-[1-Hydroxy-3-phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propyl]-  
(4R,5S)-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon (400 mg) und 3-(piperidin-4-yl)-N-(4-methansulfonylphenylmethyl)-acrylamid (242 mg) in Dichlormethan (25 ml) mit 2 Tropfen Essigsäure wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (172 mg) versetzt, wonach die Mischung 16 Stunden gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung getrocknet und auf eine 20-g-SCX3-Patrone gegossen und mit Methanol (4 × 20 ml) und 1 ml Ammoniaklösung (4 × 20 ml) eluiert. Die vereinigten Ammoniakwaschlösungen wurden bis zur Trockne eingedampft, wonach der Rückstand an einer Bond-Elut-Säule unter Verwendung von 20% Methanol in Essigsäureethylester als Elutionsmittel chromatographiert wurde, was die Titelverbindung ergab, Ausbeute 44 mg.  $MH^+$  602. NMR (DMSO d6): 1-1,8 (m, 11H) 1,9-2,4 (m, 7H) 2,8 (s, 3H) 3,2-3,6 (m, 5H) 4,4 (d, 2H) 5,9 (d, 1H) 6,6 (m, 1H) 7,1-7,2 (m, 5H) 7,5 (d, 2H) 7,85 (d, 2H) 8,6 (t, 1H).

(3R)-3-[1-Hydroxy-3-phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propyl]-  
(4R,5S)-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon



**[0079]** Eine Lösung von 3R-3-[3-Phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propionyl]-  
(4R,5S)-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon (2 g) in Dichlormethan (75 ml) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 15 Minuten tropfenweise mit Diisobutylaluminiumhydrid (8,2 ml) versetzt, wonach die Mischung 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde. Nach Zugabe von gesättigter Natriumsulfatlösung (10 ml) wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und getrocknet. Ein Aliquot der Dichlormethanolösung wurde für die nächste Stufe verwendet.

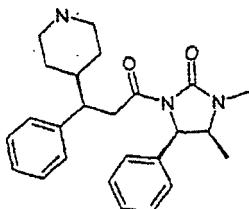
(3R)-3-[3-Phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propionyl]-  
(4R,5S)-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon



**[0080]** Eine Lösung von (3R)-3-[3-Phenyl-3-(piperidin-4-yl)propionyl]-  
(4R,5S)-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon (4,2 g) und Triethylamin (1,05 g) in Dichlormethan (100 ml) wurde mit Methansulfonylchlorid (1,2 g) versetzt, wonach die Reaktionsmischung 16 Stunden gerührt und dann mit gesättigter wäßriger Natriumhyd-

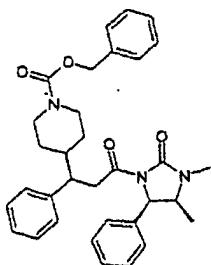
rogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet wurde. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde mit Diethylether (50 ml) trituriert, wonach der erhaltene Feststoff abfiltriert und bei 40°C unter Vakuum getrocknet wurde. Ausbeute 3,2 g. NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 0,6 (d, 3H) 1-1,9 (m, 5H) 2,7 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 2,9-3,2 (m, 2H) 3,4-3,7 (m, 3H) 3,7-3,9 (m, 2H) 5,2 (d, 1H) 6,8 (m, 2H) 7-7,4 (m, 8H).

(3R)-3-[3-Phenyl-3-(piperidin-4-yl)propionyl]-<sup>(4R,5S)</sup>-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon.



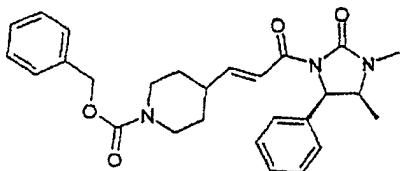
**[0081]** Eine Mischung von (3R)-3-[3-Phenyl-3-(N-benzyloxycarbonylpiperidin-4-yl)propionyl]-<sup>(4R,5S)</sup>-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon (5 g) und 20% Pd/C Katalysator in Ethanol (250 ml) wurde unter Verwendung eines mit Wasserstoff gefüllten Ballons hydriert. Dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft, was die Titelverbindung ergab, Ausbeute 4, 2 g.

(3R)-3-[3-Phenyl-3-(benzyloxycarbonylpiperidin-4-yl)propionyl]-<sup>(4R,5S)</sup>-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon.



**[0082]** Eine Suspension von Kupfer(I)-iodid (4,02 g) in THF (100 ml) wurde mit N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamin (2,4 g) versetzt, wonach die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung auf -78°C abgekühlt, mit Phenylmagnesiumbromid (11,69 ml einer 1 M Lösung in THF) versetzt und 30 Minuten bei -78°C gerührt. Eine Lösung von 3-[3-(Benzylloxycarbonylpiperidin-4-yl)acryloyl]-<sup>(4R,5S)</sup>-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon (4,9 g) in THF (50 ml) wurde mit Dibutylbor triflat (11,69 ml, 1 M Lösung in Diethylether) versetzt, wonach diese Mischung über einen Zeitraum von 10 Minuten zu der Lösung des Cuprat reagens getropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei -78°C gerührt und dann auf Umgebungstemperatur kommen gelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst und über Siliciumdioxid (100 g) filtriert. Die Essigsäureethylesterlösung wurde mit 2 M HCl (1 × 100 ml) gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde durch eine Bond-Elut-Säule geführt, die mit einer Mischung aus Essigsäureethylester und Isohexan (1:1) eluiert wurde, was die Titelverbindung in Form eines einzigen Diastereomers gemäß NMR ergab. Ausbeute 5,1 g. NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 0,5 (d, 3H) 0,8-1,1 (m, 2H) 1,3 (d, 1H) 1,7 (m, 2H) 2,6 (m, 5H) 2,85-3,1 (m, 4) 5,05 (s, 2H) 5,2 (d, 1H) 6,8 (m, 2H) 7,1-7,5 (m, 13H).

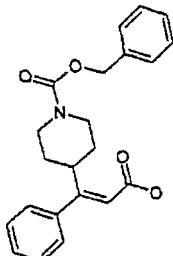
3-[3-(Benzylloxycarbonylpiperidin-4-yl)acryloyl]-<sup>(4R,5S)</sup>-1,5-dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon



**[0083]** Eine Lösung von 3-(Benzylloxycarbonylpiperidin-4-yl)propensäure (2,5 g) in THF (20 ml) wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten tropfenweise mit 1-Chlor-N,N-2-trimethyl-1-propenylamin (1,37 g) versetzt, wonach die Mischung 1,5 Stunden gerührt wurde. Eine Lösung von <sup>(4R,5S)</sup>-1,5-Dimethyl-4-phenyl-2-imidazolidinon (1,64 g) in THF (20 ml) wurde bei -10°C mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (8,65 ml) versetzt, wonach die Mischung 10 Minuten bei -10°C gerührt, auf 0°C kommen gelassen und dann wieder auf -10°C abgekühlt wur-

de. Nach Zutropfen der oben hergestellten Säurechloridlösung wurde die Mischung auf Raumtemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung in Wasser (100 ml) gegossen und mit Essigsäureethylester (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und bis zur Trockne eingedampft, wonach der Rückstand an einer Bond-Elut-Säule chromatographiert wurde, die mit einer Mischung aus Essigsäureethylester und Isohexan (1:1) eluiert wurde, was die Titelverbindung ergab, Ausbeute 3,6 g. NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 0,6 (d, 3H) 0,95 (d, 1H) 1,2 (m, 2H) 1,55 (m, 2H) 2,4 (m, 1H) 2,3 (s, 3H) 2,8 (m, 2H) 3,95 (m, 3H) 5 (s, 2H) 5,3 (d, 1H) 6,9 (m, 1H) 7,1 (m, 2H) 7,2-7,4 (m, 8).

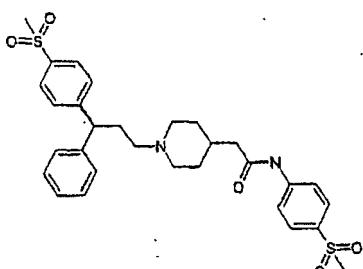
#### 3-(Benzylloxycarbonylpiperidin-4-yl)propensäure



**[0084]** Eine Mischung aus N-Benzylloxycarbonyl-4-formylpiperidin (10 g), Malonsäure (4,2 g), Pyridin (4 ml) und Piperidin (0,4 ml) wurde 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abkühlen gelassen und mit Essigsäureethylester (100 ml) verdünnt. Die Lösung wurde mit 2 M HCl (2 x 100 ml) gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Isohexan trituriert, was die Titelverbindung ergab, Ausbeute 13,5 g. NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 1,2 (m; 2H) 1,7 (m, 2H) 2,35 (m, 1H) 2,85 (m, 2H) 4 (d, 2H) 5,05 (s, 2H) 5,75 (d, 1H) 6,75 (m, 1H) 7,35 (m, 5H) 12,25 (breites Signal, 1H).

#### BEISPIEL 5

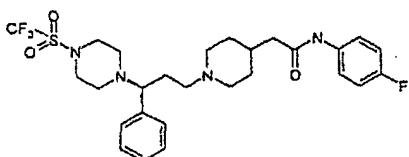
**[0085]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von (S)-N-(4-Methansulfonylphenyl)-1-[3-phenyl-3-(4-methansulfonylphenyl)propyl]piperidin-4-yacetamid (Verbindung Nr. 1, Tabelle IV).



**[0086]** Eine Mischung aus N-(4-Methansulfonylphenyl)piperidin-4-yacetamid (103 mg) und (S)-3-Phenyl-3-(4-methansulfonylphenyl)propionaldehyd (100 mg) in Dichlormethan (20 ml) mit 2 Tropfen Essigsäure wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (112 mg) versetzt, wonach die Reaktionsmischung 16 Stunden gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung mit 2 M Natriumhydroxid (15 ml) und Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen und getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand an einer 20-g-Bond-Elut-Säule unter Verwendung eines Lösungsmittelgradienten von Essigsäureethylester-20% Methanol/Essigsäureethylester als Elutionsmittel chromatographiert, was die Titelverbindung ergab, Ausbeute 150 mg, MH<sup>+</sup> 569.

#### BEISPIEL 6

**[0087]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von N-(4-Fluorphenyl)-2-[1-((3S)-3-phenyl-3-{4-[(trifluormethyl)sulfonyl]piperazin-1-yl}propyl)piperidin-4-yl]acetamid (Verbindung 9, Tabelle III)



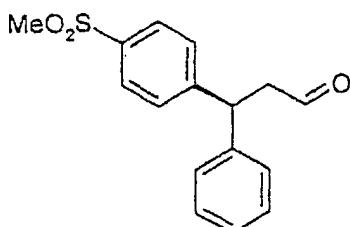
**[0088]** Eine Lösung von 2-{1-[(3R)-3-Chlor-3-phenylpropyl]piperidin-4-yl}-N-[4-fluorophenyl]acetamid (221 mg)

in Dichlormethan (15 ml) wurde mit Triethylamin (0,16 ml) und Trifluormethansulfonylpiperazin-hydrochlorid (114 mg) versetzt, wonach die Mischung 72 Stunden stehen gelassen wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und auf eine 20-g-Siliciumdioxid-Bond-Elut-Säule gegossen und mit einem Lösungsmittelgradienten von Essigsäureethylester-20% Methanol/Essigsäureethylester eluiert, was die Titelverbindung ergab, Ausbeute 152 mg, M+H 571.

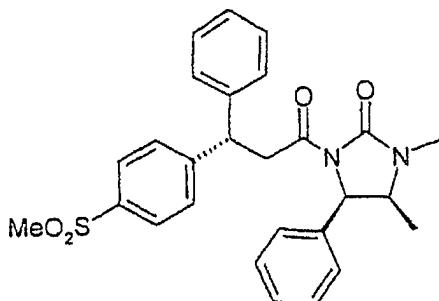
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (m, 2H) 1,8 (m, 3H) 1,9 (m, 3H) 2,1 (m, 2H) 2,3 (m, 2H) 2,5 (m, 3H) 2,8-3,0 (m, 3H) 3,4-3,6 (m, 6H) 7,0 (m, 2H) 7,2 (m, 2H) 7,3 (m, 4H) 7,6 (m, 2H).

#### Methode A

##### (S)-3-Phenyl-3-(4-methansulfonylphenyl)propionaldehyd



Schritt 1: Herstellung von (4R,5S)-1-[(S)-3-(4-Methansulfonylphenyl)-3-phenylpropionyl]-3,4-dimethyl-5-phenylimidazolidin-2-on



**[0089]** Eine Mischung aus Kupfer(I)-iodid (960 mg, 5,0 mmol) und THF (20 ml) wurde mit N,N,N',N'-Tetramethylenthylendiamin (0,83 ml, 5,5 mmol) versetzt, wonach die erhaltene Mischung 10 Min bei Raumtemperatur gerührt und dann auf -78°C abgekühlt wurde. Nach Zugabe von Phenylmagnesiumbromid (5,0 ml, 1 M in THF, 5,0 mmol) wurde die erhaltene Mischung 15 Min bei -78°C gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von Di-n-butylbor triflat (3,0 mmol, 1 M in Diethylether, 3,0 mmol) und (E)-(4R,5S)-1-(3-[4-Methansulfonylphenyl]acryloyl)-3,4-dimethyl-5-phenylimidazolidin-2-on (1,0 g, 2,51 mmol) (hergestellt gemäß Schritt 4) in THF (15 ml) wurde die erhaltene Mischung 18 h gerührt und dabei auf Raumtemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung mit gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Elution über eine 20-g-Bond-Elut-Säule mit einem Gradienten von Isohexan zu Essigsäureethylester gereinigt, was die Untertitelverbindung (1,49 g, 100%) ergab; NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,78 (d, 3H) 2,82 (s, 3H) 3,00 (s, 3H) 3,78 (dd, 1H) 3,80 (m, 1H) 3,98 (dd, 1H) 4,72 (m, 1H) 5,19 (d, 1H) 6,99 (m, 2H) 7,22 (m, 8H) 7,48 (d, 2H) 7,79 (d, 2H) MS: 477(MH<sup>+</sup>).

##### Schritt 2: Herstellung von (S)-3-Phenyl-3-(4-methansulfonylphenyl)propan-1-ol

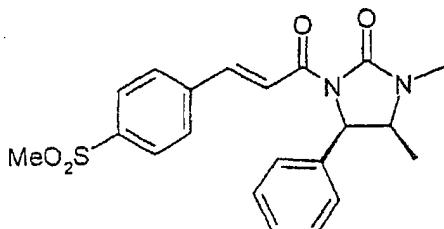
**[0090]** Eine Lösung von (4R,5S)-1-[(S)-3-(4-Methansulfonylphenyl)-3-phenylpropionyl]-3,4-dimethyl-5-phenylimidazolidin-2-on (846 mg, 1,78 mmol) in THF (20 ml) wurde bei 0°C mit Lithiumaluminiumhydrid (3,6 ml, 1 M in THF, 3,6 mmol) versetzt, wonach die erhaltene Mischung 15 Min gerührt wurde. Dann wurde der Ansatz durch Zugabe von 2 M Natronlauge gequencht. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase auf eine Bond-Elut-Säule vorabsorbiert und mit einem Gradienten von Hexan zu Essigsäureethylester eluiert, was die Untertitelverbindung in Form eines weißen Feststoffs (285 mg, 55%) ergab; NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,63 (br s, 1H) 2,33 (m, 2H) 3,00 (s, 3H) 3,59 (t, 2H) 4,28 (t, 1H) 7,23 (m, 5H) 7,43 (d, 2H) 7,82 (d, 2H).

##### Schritt 3: Herstellung der Titelverbindung

**[0091]** Eine Lösung von (S)-3-Phenyl-3-(4-methansulfonylphenyl)propan-1-ol (244 mg, 0,84 mmol) in DCM (5

ml) wurde mit Dess-Martin-Periodinan (392 mg, 0,92 mmol) versetzt, wonach die erhaltene Mischung 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Mischung mit 2 M Natronlauge ( $2 \times 10$  ml) gewaschen, getrocknet und eingedampft, was die Titelverbindung ergab.

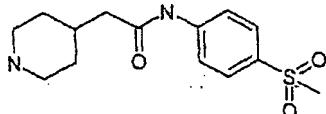
Schritt 4: Herstellung von E-(4R,5S)-1-(3-[4-Methansulfonylphenyl]acryloyl)-3,4-dimethyl-5-phenylimidazolidin-2-on



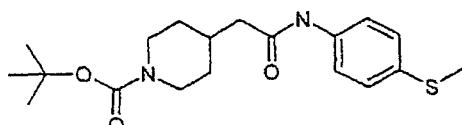
**[0092]** Eine gerührte Lösung von 3-(4-Methansulfonylphenyl)-acrylsäure (7,14 g, 31,5 mmol) in DCM (10 ml) wurde tropfenweise mit Thionylchlorid (3 ml, 34,7 mmol) versetzt, wonach die erhaltene Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Diese Lösung wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit DIPEA (5,04 ml, 28,9 mmol) versetzt. Die erhaltene Lösung wurde zu einer gerührten Lösung von (4R,5S)-3,4-Dimethyl-5-phenylimidazolidin-2-on (5,0 g, 26,3 mmol) in DCM (20 ml) und DIPEA (4,58 ml, 26,9 mmol) gegeben, wonach die erhaltene Mischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Mischung mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, auf eine Bond-Elut-Säule vorabsorbiert und mit einem Gradienten von Isohexan zu Essigsäureethylester eluiert, was die Titelverbindung in Form eines Feststoffs (7,61 g, 73%) ergab; NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,84 (d, 3H) 2,89 (s, 3H) 3,04 (s, 3H) 3,98 (m, 1H) 5,42 (d, 1H) 7,20 (m, 2H) 7,32 (m, 3H) 7,69 (d, 1H) 7,74 (d, 2H) 7,93 (d, 2H) 8,31 (d, 1H); MS: 399 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Methode B

N-(4-Methansulfonylphenyl)-piperidin-4-ylacetamid

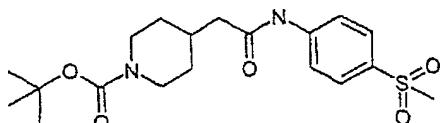


Schritt 1: Herstellung von N-(4-Methylthiophenyl)-1-tert.-butoxycarbonylpiperidin-4-ylacetamid



**[0093]** Eine Lösung von N-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidinessigsäure (4 g) und N,N-Diisopropylethylamin (5,72 ml) in Dichlormethan (50 ml) wurde mit HATU (6,25 g) versetzt, wonach die Mischung 15 Minuten gerührt wurde. Nach Zugabe von 4-Methylthioanillin (2,05 ml) wurde die Mischung 1 Stunde gerührt und nacheinander mit jeweils 20 ml 1 M HCl, gesättigtem Natriumhydrogencarbonat, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Der nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde an einer 70-g-Siliciumdioxid-Bond-Elut-Säule unter Verwendung eines Lösungsmittelgradienten von Isohexan-30% Essigsäureethylester/Isohexan als Elutionsmittel chromatographiert. Ausbeute 4,5 g,  $\text{MH}^+$  265.

Schritt 2: Herstellung von N-(4-Methansulfonylphenyl)-tert.-butoxycarbonylpiperidin-4-ylacetamid



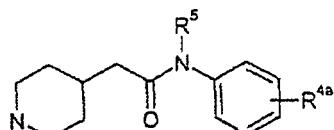
**[0094]** Eine gerührte Lösung von N-(4-Methylthiophenyl)-1-tert.-butoxycarbonylpiperidin-4-ylacetamid (4,7 g) in Dichlormethan (50 ml) wurde bei 0°C mit m-Chlorperbenzoësäure (6,4 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 2 Stunden gerührt und dann mit 2 M Natriumhydroxid (15

ml) und Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen und getrocknet. Das nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Öl wurde für den nächsten Schritt verwendet.

### Schritt 3: Herstellung der Titelverbindung

**[0095]** Das Öl aus Schritt 2 wurde in Dichlormethan (50 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäureanhydrid (10 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen und bis zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in 2 M Natriumhydroxid (15 ml) gelöst und mit Dichlormethan ( $3 \times 40$  ml) extrahiert, getrocknet und bis zur Trockne eingedampft, was die Titelverbindung ergab, Ausbeute 1,92 g,  $\text{MH}^+$  297.

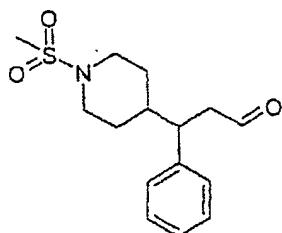
**[0096]** Unter Verwendung der oben beschriebenen Schritte 1 und 3 und der entsprechenden Aniline wurden die folgenden Analoga hergestellt:



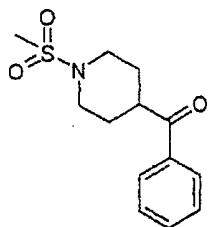
Verbindung Nr.	R <sup>5</sup>	R <sup>4a</sup>
1	H	4 - F
2	H	3 , 5 - DiF
3	H	4 - Cl
5	H	4 - Methyl

### Methode C

#### 3-Phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propionaldehyd

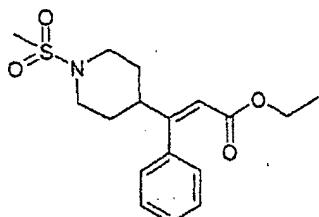


#### Schritt 1: Herstellung von 4-Benzoyl-1-methansulfonpiperidin



**[0097]** Eine gerührte Aufschlämmung von 4-Benzoylpiperidinhydrochlorid (4,51 g) und Triethylamin (8,35 ml) in Dichlormethan (100 ml) wurde bei 0°C mit Methansulfonylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 16 Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und mit Ammoniumchloridlösung ( $2 \times 25$  ml) und Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingedampft, was 4-Benzoyl-1-methansulfonpiperidin in Form eines weißen Feststoffs ergab, Ausbeute 3,98 g. NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,93 (m, 4H) 2,81 (s, 3H) 2,98 (d-t, 2H) 3,40 (m, 1H) 3,77 (m, 2H) 7,43 (t, 2H) 7,57 (t, 1H) 7,89 (d, 2H).

Schritt 2: Herstellung von 3-Phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)acrylsäureethylester.

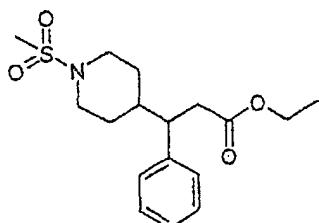


**[0098]** Eine Lösung von Triethylphosphonoacetat (2,93 ml) in THF wurde unter Argonatmosphäre bei 0°C tropfenweise mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (16,3 ml einer 1 M Lösung in THF) versetzt, wonach die Mischung 30 Minuten gerührt wurde. Nach Zugabe einer Aufschämmung von 4-Benzoyl-1-methansulfonylpiperidin (3,96 g) in THF (30 ml) wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen gelassen und noch 24 Stunden gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (80 ml) und Wasser (80 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, wonach die vereinigten wäßrigen Extrakte wiederum mit Dichlormethan (50 ml) extrahiert wurden. Die vereinigten Dichlormethanextrakte wurden in Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer 90-g-Biotage-Säule (erhältlich von Biotage UK Ltd., Foxhole Business Park, Hertford) chromatographiert, die mit einem Lösungsmittelgradienten (30-5% Essigsäureethylester/Isohexan) eluiert wurde, was eine weniger polare Fraktion (1,62 g) und eine polarere Fraktion (0,53 g) ergab. Die beiden Fraktionen (cis/trans-Isomere) wurden vereinigt und für den nächsten Schritt verwendet.

Weniger polar: NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,27 (t, 3H) 1,69 (m, 2H) 1,81 (d, 2H) 2,72 (s, 3H) 2,72 (t, 2H) 3,81 (d, 2H) 3,88 (m, 1H) 4,21 (q, 2H) 5,78 (s, 1H) 7,11 (m, 2H) 7,27 (m, 3H).

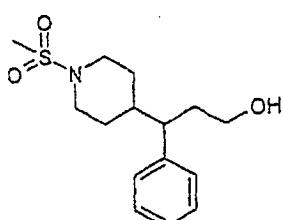
Polarer: NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,01 (t, 3H) 1,56 (m, 2H) 1,85 (d, 2H) 2,31 (m, 1H) 2,63 (t, 2H) 2,74 (s, 3H) 3,83 (d, 2H) 3,92 (q, 3H) 5,82 (s, 1H) 7,04 (d, 2H) 7,30 (m, 3H).

Schritt 3: Herstellung von 3-Phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propionsäureethylester



**[0099]** Eine Lösung von 3-Phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)acrylsäureethylester (2,06 g) in Ethanol (30 ml) wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden unter einem mit Wasserstoff gefüllten Ballon mit 20% Palladiumhydroxid als Katalysator hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.  $\text{MH}^+$  340.

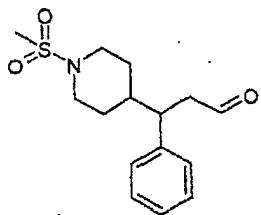
Schritt 4: 3-Phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propan-1-ol



**[0100]** Eine Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (232 mg) in THF (20 ml) wurde unter Argon bei 0°C über einen Zeitraum von 30 Minuten mit einer Lösung von 3-Phenyl-3-(N-methansulfonylpiperidin-4-yl)propionsäureethylester (2 g) in THF (10 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 2 Stunden gerührt. Dann wurde Wasser (10 ml) gefolgt von Magnesiumsulfat (10 g) zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft, was das Produkt in Form eines weißen Schaums ergab, Ausbeute 1,57 g. NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,40 (m, 4H) 4,57 (m, 1H) 1,78 (m, 1H) 2,01 (m, 2H) 2,45 (m, 2H) 2,58 (t, 1H) 2,70 (m, 3H) 3,31 (m, 1H) 3,42 (m, 1H) 3,67 (d, 1H) 3,80 (d, 1H) 7,04 (d, 1H)

7,19 (t, 1H) 7,29 (q, 2H).

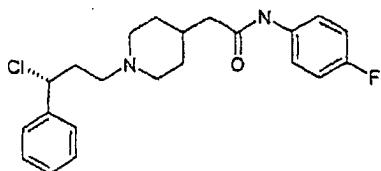
Schritt 5: Herstellung der Titelverbindung



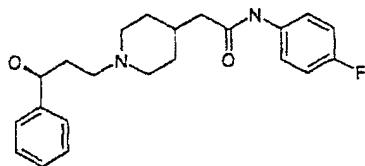
**[0101]** Eine gerührte Lösung von 3-Phenyl-3-(N-methansulfonyl-piperidin-4-yl)propan-1-ol (454 mg) in Dichlormethan (8 ml) wurde mit Dess-Martin-Periodinan (739 mg) versetzt, wonach noch 2 Stunden gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt, mit 2 M Natriumhydroxid (2 × 50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und getrocknet. Das nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung in nachfolgenden Schritten verwendet.

Methode D

Herstellung von 2-{1-[(3R)-3-Chlor-3-phenylpropyl]piperidin-4-yl}-N-[4-fluorophenyl]acetamid



Schritt 1: Herstellung von 2-{1-[(3S)-3-Hydroxy-3-phenylpropyl]piperidin-4-yl}-N-[4-fluorophenyl]acetamid



**[0102]** Eine Mischung von N-(4-Fluorophenyl)-2-piperidin-4-ylacetamid-hydrochlorid (750 mg, hergestellt gemäß Methode B, M+H 237), Triethylamin (0,38 ml) und Kaliumcarbonat (572 mg) in 1,4-Dioxan (15 ml) wurde mit einer Lösung von (3S)-3-Hydroxy-3-phenylpropyl-4-methylbenzolsulfonat (844 mg, CAS Nr. 156453-52-0) in 1,4-Dioxan (5 ml) versetzt und dann unter Röhren 4 Stunden auf 90°C erhitzt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung bis zur Trockne wurde der Rückstand in Dichlormethan (20 ml) gelöst, mit Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels Chromatographie an einer 20-g-Siliciumdioxid-Bond-Elut-Säule unter Verwendung eines Lösungsmittelgradienten von Essigsäureethylester-20% Methanol/Essigsäureethylester gereinigt. Ausbeute 733 mg, M+H 371.

Schritt 2

**[0103]** Eine Lösung von 2-{1-[(3S)-3-Hydroxy-3-phenylpropyl]piperidin-4-yl}-N-[4-fluorophenyl]acetamid (723 mg) in Dichlormethan (10 ml) mit Triethylamin (0,326 ml) wurde mit Methansulfonylchlorid (0,159 ml) versetzt, wonach die Mischung 1 Stunde gerührt und dann mit Wasser (20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet wurde. Durch Entfernung des Lösungsmittels wurde die Titelverbindung in Form eines gebrochen weißen Schaums erhalten, Ausbeute 442 mg, M+H 389.

BEISPIEL 7

**[0104]** Die Fähigkeit von Verbindungen zur Inhibition der Bindung von RANTES wurde durch einen in-vitro-Radioligandenbindungsassay beurteilt. Aus Ovarialzellen chinesischer Hamster, die den rekombinanten humanen CCR5-Rezeptor exprimierten, wurden Membranen hergestellt. Diese Membranen wurden mit 0,1 nM iodiniertem RANTES, Scintillation Proximity Beads und verschiedenen Konzentrationen der erfindungsgemäß

ßen Verbindungen in Platten mit 96 Vertiefungen inkubiert. Die Menge des an den Rezeptor gebundenen iodinierten RANTES wurde durch Szintillationszählung bestimmt. Dann wurden für Verbindungen Konkurrenzkurven erhalten, und es wurde die Konzentration an Verbindung berechnet, die 50% gebundenes iodiniertes RANTES verdrängte ( $IC_{50}$ ). Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) haben einen  $IC_{50}$ -Wert von weniger als 50  $\mu\text{M}$ .

## BEISPIEL 8

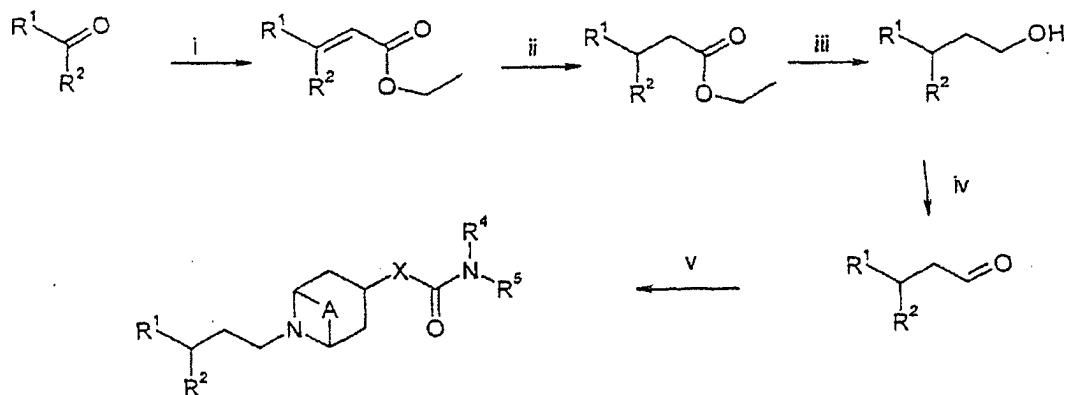
**[0105]** Die Fähigkeit von Verbindungen zur Inhibierung der Bindung von MIP-1a wurde durch einen in-vitro-Radioligandenbindungsassay beurteilt. Aus Ovarialzellen chinesischer Hamster, die den rekombinanten humanen CCR5-Rezeptor exprimierten, wurden Membranen hergestellt. Diese Membranen wurden mit 0,1 nM iodiniertem MIP-1a, Scintillation-Proximity-Beads und verschiedenen Konzentrationen der erfindungsgemäßigen Verbindungen in Platten mit 96 Vertiefungen inkubiert. Die Menge des an den Rezeptor gebundenen iodinierten MIP-1a wurde durch Szintillationszählung bestimmt. Dann wurden für Verbindungen Konkurrenzkurven erhalten, und es wurde die Konzentration an Verbindung berechnet, die 50% gebundenes iodiniertes MIP-1a verdrängte ( $IC_{50}$ ). Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) haben einen  $IC_{50}$ -Wert von weniger als 50  $\mu\text{M}$ .

**[0106]** Die Ergebnisse dieser Prüfung für bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen sind in Tabelle IV wiedergegeben. In Tabelle IV sind die Ergebnisse als Pic50-Werte angegeben. Ein Pic50-Wert ist der negative log (zur Basis 10) des  $IC_{50}$ -Ergebnisses, so daß ein  $IC_{50}$ -Wert von 1  $\mu\text{M}$  (d.h.  $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ ) einen Pic50-Wert von 6 ergibt. Wenn eine Verbindung mehr als einmal geprüft wurde, handelt es sich bei den nachstehenden Daten um einen Durchschnittswert der Prüfergebnisse.

Tabelle Nr.	Verbindung Nr.	Pic50
I	3	7,92
I	5	8,88
I	6	8,25
IV	1	9,06
V	3	7,05

Schema 1

**[0107]** Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise worin  $R^1$  für Aryl oder C-verknüpftes Piperidin steht.



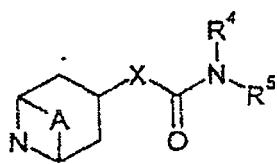
i Wittig-Reaktion (z.B. LHDMS, Triethylphosphonoacetat)

ii Katalytische Hydrierung (z.B.  $H_2$ , 10% Pd/C)

iii Reduktion (z.B. Lithiumaluminiumhydrid)

iv Oxidation (z.B. Dess-Martin-Oxidation)

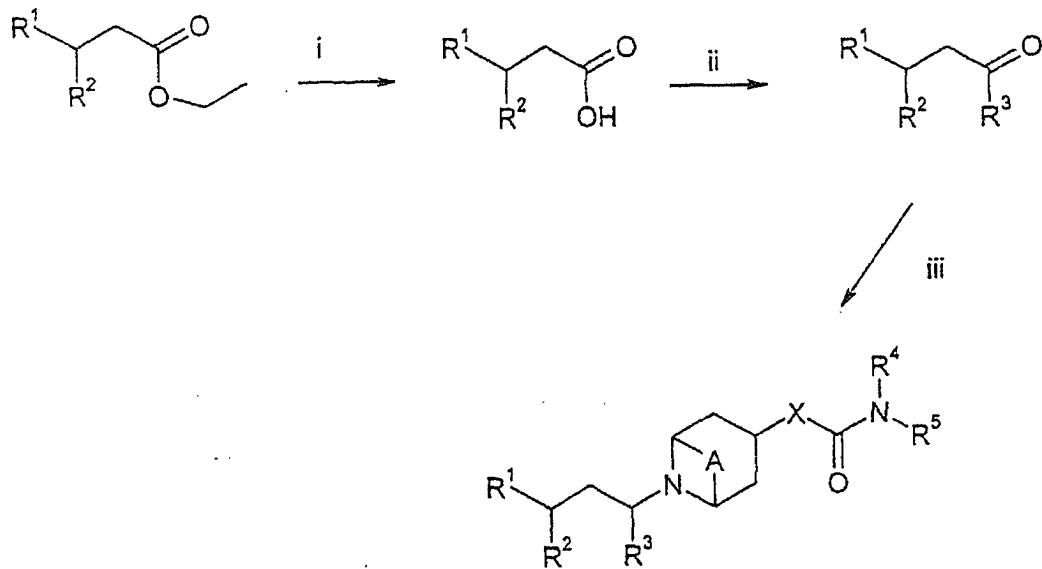
v Reduktive Aminierung mit



(z.B. unter Verwendung von Natriumtriacetoxyborhydrid)

Schema 2

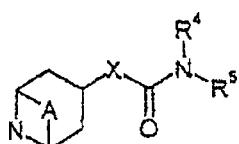
**[0108]** Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise worin R<sup>1</sup> für Aryl oder C-verknüpftes Piperidin steht.



i Basenhydrolyse (z.B. LiOH, MeOH/H<sub>2</sub>O)

ii MeMgCl, R<sup>3</sup>MgBr, Et<sub>2</sub>O

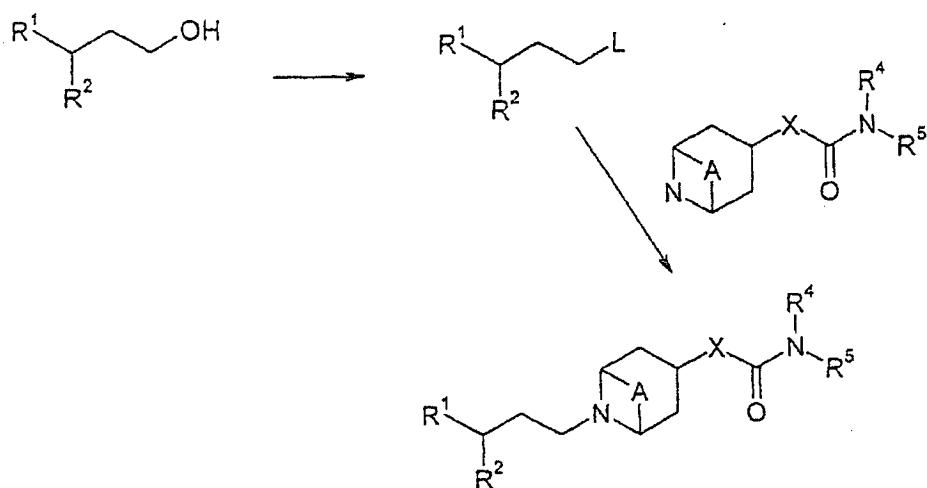
iii Reduktive Aminierung



in Gegenwart von Titanatetraisopropoxid (z.B. unter Verwendung von Natriumtriacetoxyborhydrid).

Schema 3

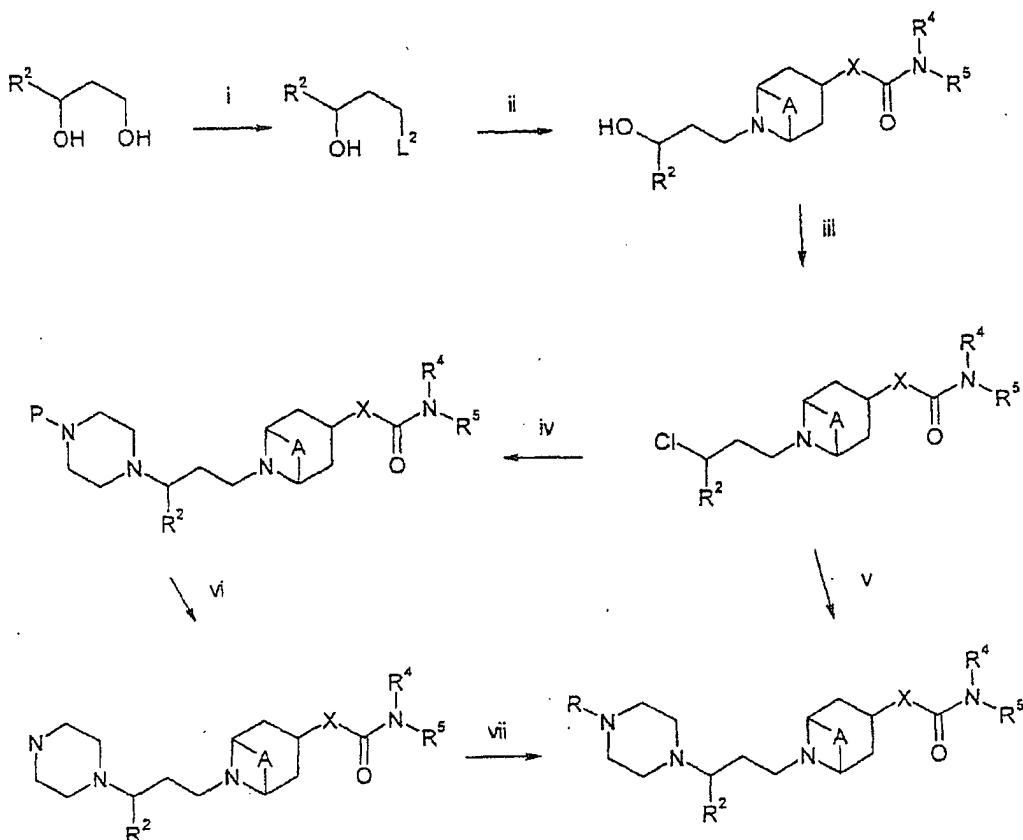
**[0109]** Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise worin R<sup>1</sup> für Aryl oder Heterocyclen steht.



worin L für eine aktivierte Gruppe, wie Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat, steht.

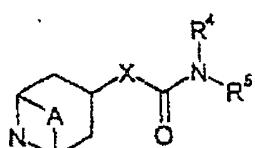
Schema 5

[0110] Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise worin  $\text{R}^1$  für Piperazin steht.



i Umwandlung von OH in eine Abgangsgruppe (z.B. Tosylchlorid ( $\text{L}^2$  steht für Tosylat) oder Mesylchlorid ( $\text{L}^2$  steht für Mesylat))

ii Substitutionsreaktion mit



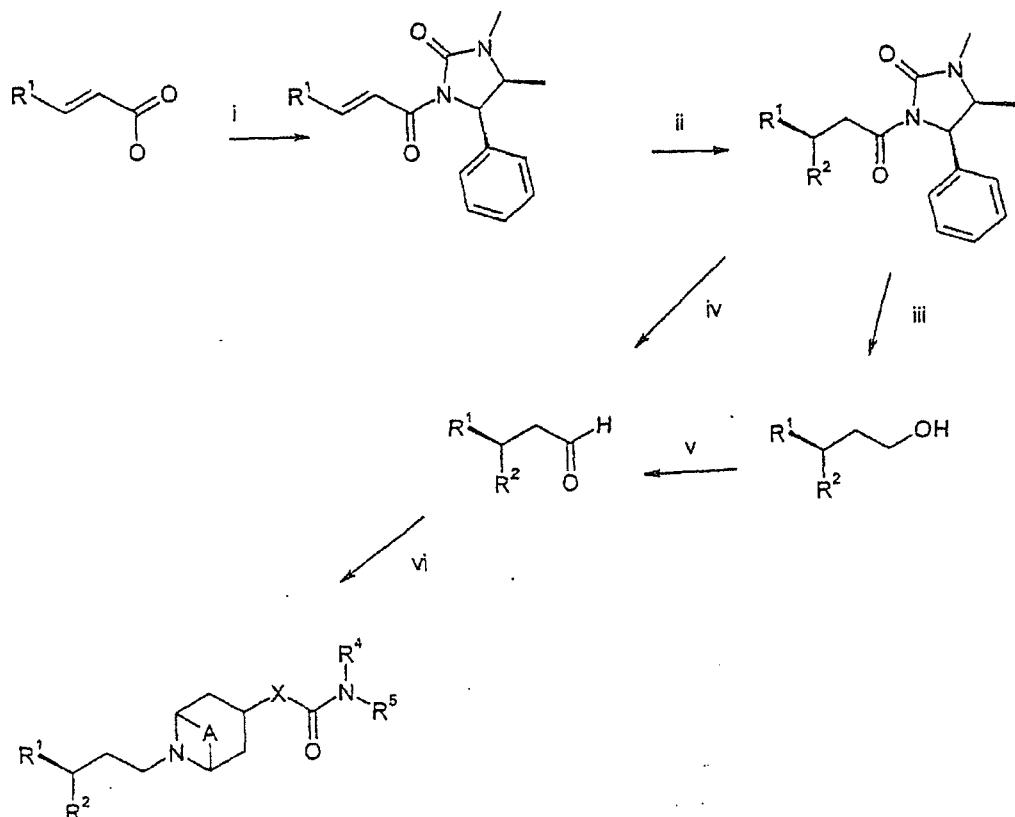
(z.B. in Gegenwart von Triethylamin)

iii Mesylchlorid, DCM, 0°C

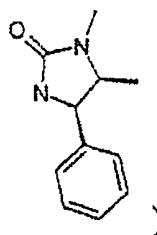
- iv Substitutionsreaktion mit einfach geschütztem Piperazin (P = Schutzgruppe)
- v Substitutionsreaktion mit R-substituiertem Piperazin
- vi Entschützung (TFA für Boc, Hydrierung für Cbz)
- vii Je nach R, Acylierung, Sulfonylierung, Alkylierung, reduktive Aminierung

Schema 6

[0111] Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise worin R<sup>1</sup> für Aryl oder Piperidin steht.



i Aktivierung der Säuregruppe und Kupplung mit chiralem Auxiliar (z.B. SOCl<sub>2</sub>),



ii 1,4-Addition von Organocuprat (z.B. R<sup>2</sup>MgBr, Cu(I)I, TMEDA, Dibutylbor triflat)

iii Reduktion (z.B. LAH)

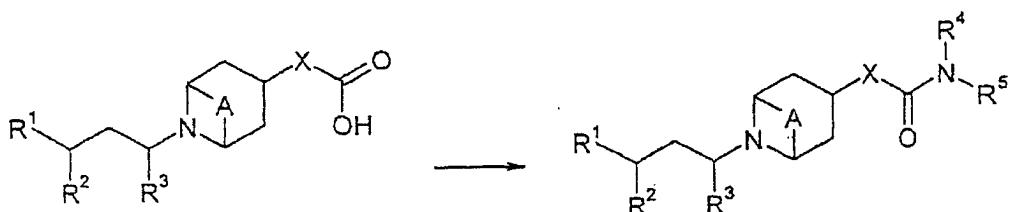
iv Dibal

v Oxidation (z.B. Dess-Martin-Reagens)

vi Reduktive Aminierung (z.B. mit Natriumtriacetoxyborhydrid)

Schema 7

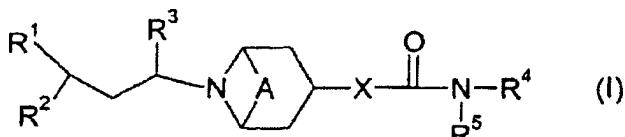
[0112] Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen.



[0113] Aktivierung der Säuregruppe und Kupplung mit  $R^4R^5NH$ .

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin

A fehlt oder für  $(CH_2)_2$  steht;

$R^1$  für Heterocycl steht, wobei die Heterocyclgruppe unter Pyran, Piperidin, Piperazin oder Azetidin ausgewählt ist und  $R^1$  gegebenenfalls einfach durch  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $CF_3$  oder  $OCF_3$ },  $S(O)_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $S(O)_2(C_{1-4}$ -Fluoralkyl),  $S(O)_2$ -Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $S(O)_2(C_{1-4}$ -Alkyl) oder  $S(O)_2(C_{1-4}$ -Fluoralkyl)}, Benzyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $CF_3$  oder  $OCF_3$ },  $C(O)H$ ,  $C(O)(C_{1-4}$ -Alkyl), Benzoyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $CF_3$  oder  $OCF_3$ },  $C(O)_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$ -Alkyl) oder  $C(O)NH$ -Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $CF_3$  oder  $OCF_3$ } substituiert ist, oder  $R^1$  für gegebenenfalls durch  $S(O)_2(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiertes Phenyl steht;

$R^2$  für gegebenenfalls durch Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $S(O)_n(C_{1-4}$ -Alkyl), Nitro, Cyano oder  $CF_3$  substituiertes Phenyl steht, wobei  $n$  0, 1 oder 2 bedeutet;

$R^3$  für H steht;

$R^4$  für jeweils gegebenenfalls durch Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $S(O)_2(C_{1-4}$ -Alkyl), Nitro, Cyano oder  $CF_3$  substituiertes Phenyl oder Benzyl steht, wobei  $z$  0, 1 oder 2 bedeutet;

$R^5$  für H steht;

X für  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$ ,  $CH=CH$ ,  $OCH_2$  oder  $S(O)_nCH_2$  steht;

n für 0, 1 oder 2 steht;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oder ein Solvat davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der A fehlt.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der  $R^1$  für durch  $S(O)_2(C_{1-4}$ -Alkyl),  $S(O)_2(C_{1-4}$ -Fluoralkyl) oder  $C(O)NH$ -Phenyl substituiertes Piperidinyl oder Piperazinyl steht.

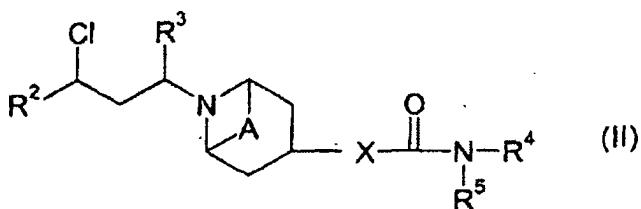
4. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der  $R^1$  für durch  $S(O)_2(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiertes Phenyl steht.

5. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, in der  $R^2$  für gegebenenfalls durch 0, 1 oder 2 Fluoratome substituiertes Phenyl steht.

6. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, in der X für  $CH_2$  oder  $CH=CH$  steht.

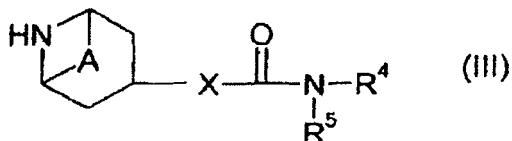
7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, bei dem man:

a. für eine erfindungsgemäße Verbindung, in der  $R^1$  für einen N-verknüpften gegebenenfalls substituierten Heterocyclus steht, eine Verbindung der Formel (II):

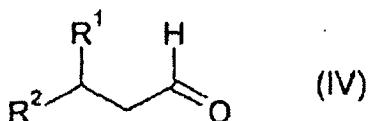


worin  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung  $R^1H$  (worin das H sich an einem Ringstickstoffatom eines Heterocyclus befindet), worin  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt;

b. für eine erfindungsgemäße Verbindung, in der  $R^3$  für Wasserstoff steht, eine Verbindung der Formel (III):

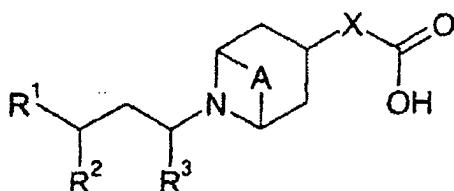


worin  $R^4$ ,  $R^5$ , A und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, in Gegenwart von  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (worin Ac für  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  steht) in einem geeigneten Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit einer Verbindung der Formel (IV):



worin  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, kuppelt;

c. die Säuregruppe einer Verbindung der Formel (V)



worin X, A,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, aktiviert und das so gebildete Produkt mit einem Amin  $R^4R^5\text{NH}$  (worin  $R^4$  und  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen) kuppelt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oder Solvat davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

9. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oder Solvat davon zur Verwendung als Arzneimittel.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Transplantatabstoßung, Atemwegserkrankungen, Psoriasis oder rheumatoider Arthritis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen