



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 010 708 T2 2008.12.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 682 545 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 010 708.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB2004/003153**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 769 496.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/033107**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.09.2004**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **14.04.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.07.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **12.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.12.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 471/04 (2006.01)**

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0323236 03.10.2003 GB

0325020 27.10.2003 GB

0418566 19.08.2004 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Pfizer Inc., New York, N.Y., US

(72) Erfinder:

**STUPPLE, Paul Anthony, Sandwich, Kent CT13
9NJ, GB**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(54) Bezeichnung: **IMIDAZOPYRIDINSUBSTITUIERTE TROPANDERIVATE MIT CCR5-REZEPTORANTAGONISTI-
SCHER WIRKUNG ZUR BEHANDLUNG VON HIV UND ENTZÜNDUNGEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Tropan-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, Zusammensetzungen, die sie enthalten, und ihre Verwendung.

[0002] Spezieller betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von 8-Azabicyclo[3.2.1]octan-Derivaten bei der Behandlung einer Vielfalt von Störungen, einschließlich jener, die mit der Modulation, insbesondere Antagonismus, von Chemokin-CCR5-Rezeptoren in Verbindung gebracht werden. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zweckmäßig bei der Behandlung von HIV, wie HIV-1, und von genetisch damit in Verbindung stehenden bzw. verwandten retroviralen Infektionen (und dem resultierenden erworbenen Immundefizienzsyndrom, AIDS) und von entzündlichen Erkrankungen.

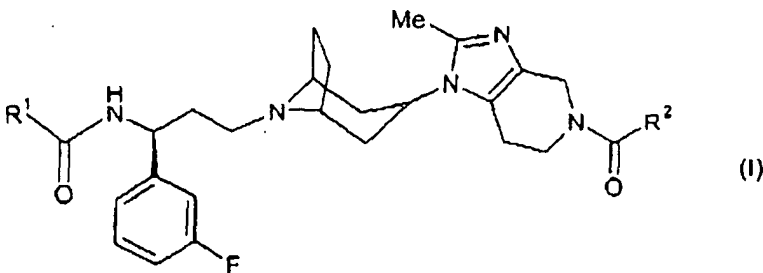
[0003] Die Bezeichnung "Chemokin" ist eine Zusammenziehung aus "chemotaktische Cytokine" ("chemotactic cytokines"). Die Chemokine umfassen eine große Familie von Proteinen, welche wichtige Struktureigenschaften gemeinsam haben und welche die Fähigkeit zum Anziehen von Leukozyten aufweisen. Als chemotaktische Faktoren von Leukozyten spielen Chemokine eine unverzichtbare Rolle bei der Anziehung bzw. Hinzuziehung von Leukozyten zu verschiedenen Geweben des Körpers, ein Prozess, welcher sowohl für eine Entzündung als auch für die Reaktion des Körpers auf eine Infektion essentiell ist. Da Chemokine und ihre Rezeptoren bezüglich der Pathophysiologie von entzündlichen und infektiösen Erkrankungen zentral sind, sind Mittel, welche wirksam beim Modulieren, vorzugsweise Antagonisieren, der Aktivität von Chemokinen und ihren Rezeptoren sind, zweckmäßig bei der therapeutischen Behandlung derartiger entzündlicher und infektiöser Erkrankungen.

[0004] Der Chemokin-Rezeptor CCR5 ist von besonderer Bedeutung im Kontext des Behandelns von entzündlichen und infektiösen Erkrankungen. CCR5 ist ein Rezeptor für Chemokine, insbesondere für die Makrophagen-Entzündungsproteine ("macrophage inflammatory Proteins") (MIP), bezeichnet als MIP-1 α und MIP-1 β , und für ein Protein, welches bei Aktivierung reguliert wird und normalerweise von T-Zellen exprimiert und sekretiert wird ("regulated upon activation and is normal T-cell expressed and secreted") (RANTES).

[0005] WO 00/38680, WO 01/90106 und WO 03/084954 beziehen sich auf substituierte Tropan-Derivate, welche eine CCR5-Rezeptor-Modulator-Aktivität zur Behandlung von inter alia HIV und entzündlichen Erkrankungen aufweisen.

[0006] Wir haben nun eine Gruppe von Verbindungen gefunden, die sowohl wirksame bzw. potente als auch selektive Modulatoren, insbesondere Antagonisten, des CCR5-Rezeptors sind.

[0007] Gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon bereitgestellt, worin:

R¹ C₁-C₆-Alkyl ist; und

R² C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl ist, wobei das Alkyl gegebenenfalls mit CF₃ substituiert ist.

[0008] Der Begriff "Alkyl" als eine Gruppe oder Teil einer Gruppe schließt geradkettige und verzweigte Gruppen ein. Beispiele für Alkyl schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl und t-Butyl ein. Der Begriff "C₃-C₇-Cycloalkyl" bedeutet Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

[0009] In einer Ausführungsform ist R¹ C₁-C₄-Alkyl.

[0010] In einer weiteren Ausführungsform ist R¹ Methyl.

[0011] In einer weiteren Ausführungsform ist R² C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit CF₃.

[0012] In einer weiteren Ausführungsform ist R² Cyclopropyl oder Cyclobutyl.

[0013] In einer weiteren Ausführungsform ist R² Methyl, Ethyl oder i-Propyl.

[0014] Es soll verstanden werden, dass die Erfindung alle Kombinationen von Ausführungsformen der Erfindung, wie hierin obenstehend beschrieben, in Übereinstimmung mit der Definition der Verbindungen der Formel (I) abdeckt.

[0015] Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate davon ein. In einer weiteren Ausführungsform sind die erfindungsgemäßen Verbindungen Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate davon, insbesondere die Verbindungen der Formel (I). Es soll verstanden werden, dass die zuvor genannten erfindungsgemäßen Verbindungen Polymorphe und Stereoisomere davon einschließen.

[0016] Pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen die Säureadditions- und Basensalze davon ein.

[0017] Geeignete Säureadditionssalze werden aus Säuren gebildet, die nicht-toxische Salze bilden. Beispiele schließen die Acetat-, Aspartat-, Benzoat-, Besylat-, Hydrogencarbonat-, Hydrogensulfat-, Borat-, Bromid-, Camsylat-, Carbonat-, Chlorid-, Citrat-, Edisylat-, Esylat-, Formiat-, Fumarat-, Gluceptat-, Gluconat-, Glucuronat-, Hexafluorophosphat-, Hibenzat-, Hydrobromid-, Hydrochlorid-, Hydroiodid-, Iodid-, Isethionat-, Lactat-, Malat-, Maleat-, Malonat-, Mesylat-, Methylsulphat-, Naphthylat-, 2-Napsylat-, Nicotinat-, Nitrat-, Orotat-, Oxalat-, Palmitat-, Pamoat-, Phosphat-/Hydrogenphosphat-/Dihydrogenphosphat-, Saccharat-, Stearat-, Succinat-, Sulfat-, Tartrat-, Tosylat- und Trifluoracetatsalze ein.

[0018] Geeignete Basensalze werden aus Basen gebildet, welche nicht-toxische Salze bilden. Beispiele schließen die Aluminium-, Arginin-, Benzathin-, Calcium-, Cholin-, Diethylamin-, Diolamin-, Glycin-, Lysin-, Magnesium-, Meglumin-, Olatin-, Kalium-, Natrium-, Tromethamin- und Zinksalze ein.

[0019] Für einen Überblick über geeignete Salze siehe "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" von Stahl und Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Deutschland, 2002).

[0020] Pharmazeutisch annehmbare Salze von Verbindungen der Formel (I) können mittels eines oder mehrerer der folgenden drei Verfahren hergestellt werden:

- (i) durch Umsetzen der Verbindung der Formel (I) mit der gewünschten Säure;
- (ii) durch Entfernen einer Säure- oder Basen-labilen Schutzgruppe von einem geeigneten Vorläufer bzw. Präkursor der Verbindung der Formel (I) oder durch Ringöffnung eines geeigneten cyclischen Vorläufers, z. B. eines Lactons oder Lactams, wobei die gewünschte Säure verwendet wird; oder
- (iii) durch Umwandeln eines Salzes der Verbindung der Formel (I) in ein anderes durch Reaktion mit einer geeigneten Säure oder mittels einer geeigneten Ionenaustauschersäule.

[0021] Alle drei Reaktionen werden typischerweise in Lösung durchgeführt. Das Salz kann aus der Lösung präzipitieren und mittels Filtration gesammelt werden oder es kann durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden. Der Ionisierungsgrad des Salzes kann von vollständig ionisiert bis zu fast nicht ionisiert variieren.

[0022] Die Verbindungen der Erfindung können sowohl in unsolvatisierten als auch in solvatisierten Formen vorliegen. Der Begriff "Solvat" wird hierin verwendet, um einen Molekülkomplex zu beschreiben, der die erfindungsgemäße Verbindung und eines oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Lösungsmittelmoleküle, z. B. Ethanol, umfasst. Der Begriff "Hydrat" wird angewendet, wenn das Lösungsmittel Wasser ist.

[0023] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können die Fähigkeit aufweisen, in mehr als einer Form zu kristallisieren, ein Charakteristikum, das als Polymorphismus bekannt ist, und alle derartigen polymorphen Formen ("Polymorphe") sind innerhalb des Rahmens der Erfindung umfasst. Polymorphismus kann allgemein als Reaktion auf Veränderungen bei Temperatur oder Druck oder beidem auftreten, und er kann auch aus Veränderungen bei dem Kristallisationsprozess resultieren. Polymorphe können durch verschiedene physikalische Charakteristika unterschieden werden, und typischerweise werden die Röntgenbeugungsbilder, das Löslichkeitsverhalten und der Schmelzpunkt der Verbindung verwendet, um Polymorphe zu unterscheiden.

[0024] Verbindungen der Formel (I) können ein oder mehrere weitere asymmetrische(s) Kohlenstoffatom(e)

enthalten und daher als zwei oder mehr Stereoisomere vorliegen. Eine Imidazol-Substitution des Tropan-Rings in Verbindungen der Formel (I) kann entweder in endo- oder exo-Konfiguration vorliegen, und daher sind geometrische cis/trans-(oder Z/E)-Isomere möglich. In dem Fall, dass die Verbindung z. B. eine Ketogruppe enthält, kann Tautomeren-Isomerie ("Tautomerie") auftreten. Es folgt daraus, dass eine einzelne Verbindung mehr als einen Isomerietyp aufweisen kann.

[0025] Eingeschlossen innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung sind alle Stereoisomere der Verbindungen der Formel (I), einschließlich aller optischen Isomere, geometrischen Isomere und tautomeren Formen, sowie Verbindungen, die mehr als einen Isomerietyp aufweisen, und Gemische von einem oder mehreren davon. Ebenfalls eingeschlossen sind Säureadditions- oder Basensalze, in denen das Gegenion optisch aktiv, z. B. D-Lactat oder L-Lysin, oder racemisch ist, z. B. DL-Tartrat oder DL-Arginin.

[0026] Eine Imidazol-Substitution des Tropan-Rings in der endo-Konfiguration ist bevorzugt. Endo/exo-Isomere können mittels konventioneller Techniken, die Fachleuten auf dem Gebiet gut bekannt sind, z. B. Chromatographie und fraktionierte Kristallisation, getrennt werden.

[0027] Konventionelle Techniken für die Herstellung/Isolierung einzelner Isomere schließen die chirale Synthese aus einem geeigneten optisch reinen Vorläufer oder die Auftrennung des Racemats (oder des Racemats eines Salzes oder Derivates) unter Verwendung von z. B. chiraler Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) ein.

[0028] Alternativ kann das Racemat (oder ein racemischer Vorläufer) mit einer geeigneten optisch aktiven Verbindung, z. B. einem Alkohol, oder in dem Fall, in dem die Verbindung der Formel (I) eine saure oder basische Gruppierung enthält, einer Säure oder Base, wie Weinsäure oder 1-Phenylethylamin, umgesetzt werden. Das resultierende Diastereomergemisch kann mittels Chromatographie und/oder fraktionierter Kristallisation getrennt werden, und eines oder beide der Diastereoisomeren kann/können in das/die entsprechende/n reine/n Enantiomer/en durch Mittel umgewandelt werden, die einem Fachmann auf dem Gebiet gut bekannt sind.

[0029] Chirale erfindungsgemäße Verbindungen (und chirale Vorläufer davon) können in Enantiomeren-angereicherter Form unter Verwendung von Chromatographie, typischerweise HPLC, an einem asymmetrischen Harz mit einer mobilen Phase, bestehend aus einem Kohlenwasserstoff, typischerweise Heptan oder Hexan, enthaltend von 0 bis 50% Isopropanol, typischerweise von 2 bis 20%, und von 0 bis 5% eines Alkylamins, typischerweise 0,1% Diethylamin, erhalten werden. Die Konzentration des Eluats ergibt das angereicherte Gemisch. Stereoisomerenkonglomerate können mittels konventioneller Techniken, die Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind, getrennt werden – siehe z. B. "Stereochemistry of Organic Compounds" von E.L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

[0030] Die vorliegende Erfindung schließt auch alle pharmazeutisch annehmbaren Isotopen-markierten Verbindungen der Formel (I) ein, in welchen ein oder mehrere Atome durch Atome mit derselben Ordnungszahl, aber einer Atommasse oder Massenzahl, die von der Atommasse oder Massenzahl, die gewöhnlich in der Natur gefunden wird, verschieden ist, ersetzt ist/sind.

[0031] Beispiele von Isotopen, die zum Einschluss in die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, schließen Isotope von Wasserstoff, wie ^2H und ^3H , Kohlenstoff, wie ^{11}C , ^{13}C und ^{14}C , Chlor, wie ^{36}Cl , Fluor, wie ^{18}F , Iod, wie ^{123}I und ^{125}I , Stickstoff, wie ^{13}N und ^{15}N , Sauerstoff, wie ^{15}O , ^{17}O und ^{18}O , Phosphor, wie ^{32}P , und Schwefel, wie ^{35}S , ein.

[0032] Bestimmte Isotopen-markierte Verbindungen der Formel (I), z. B. jene, in die ein radioaktives Isotop eingebaut ist, sind in Wirkstoff- und/oder Substrat-Gewebe-Verteilungsstudien zweckmäßig. Die radioaktiven Isotope Tritium, d. h., ^3H , und Kohlenstoff-14, d. h., ^{14}C , sind hinsichtlich der Einfachheit des Einbaus und den bereitstehenden Mitteln zur Detektion für diesen Zweck besonders nützlich.

[0033] Eine Substitution mit schwereren Isotopen, wie Deuterium, d. h., ^2H , kann bestimmte therapeutische Vorteile, resultierend aus einer größeren metabolischen Stabilität, z. B. erhöhte Halbwertszeit in vivo oder verringerte Dosierungsanforderungen, verleihen, und sie kann daher in manchen Fällen bevorzugt sein.

[0034] Eine Substitution mit Positronen-emittierenden Isotopen, wie ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O und ^{13}N , kann in Positronen-Emissionstomographie ("Positron Emission Topography (PET)-Untersuchungen zur Untersuchung der Substrat-Rezeptor-Ersetzung zweckmäßig sein.

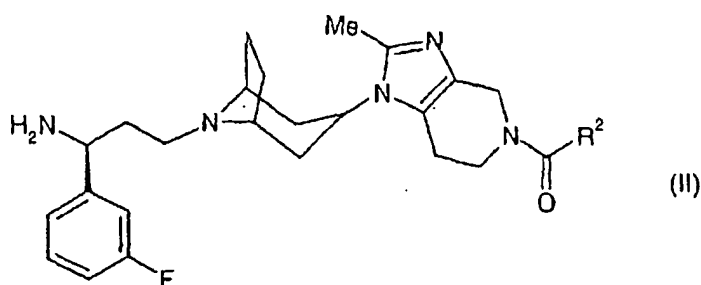
[0035] Isotopen-markierte Verbindungen der Formel (I) können allgemein mittels konventioneller Techniken, die Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind, oder durch Verfahren, die analog zu jenen sind, die in den begleitenden Beispielen und Herstellungen beschrieben sind, unter Verwendung eines geeigneten Isotopen-markierten Reagenzes anstelle des nicht-markierten Reagenzes, das zuvor eingesetzt wurde, hergestellt werden.

[0036] Pharmazeutisch annehmbare Solvate in Übereinstimmung mit der Erfindung schließen jene ein, in denen das Lösungsmittel der Kristallisation Isotopen-substituiert sein kann, z. B. D₂O, d₆-Aceton, d₆-DMSO.

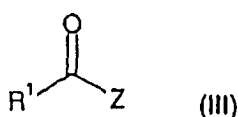
[0037] Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) schließen die Verbindungen der Beispiele 1–8 und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate davon ein.

[0038] In den allgemeinen Verfahren und Schemata, die folgen: sind R¹ und R², soweit nichts anderes angegeben ist, wie zuvor definiert; ist Z OH oder eine Carbonsäure-aktivierende Gruppe, wie Chlor oder 1H-Imidazol-1-yl; ist EsGp eine Ester-bildende Gruppe, wie C₁-C₆-Alkyl, ist Pg eine Aminoschutzgruppe, wie Boc; ist ArLg eine Abgangsgruppe, die für aromatische nucleophile Substitution geeignet ist, wie jene, die in Jerry March, Advanced Organic Chemistry (4. Auflage), Wiley Interscience, 1992, Seite 652 (hierin durch Bezugnahme eingeschlossen) offenbart sind, z. B. F, Cl, Br, OMe oder OEt; ist Boc t-Butoxycarbonyl; ist DMF N,N-Dimethylformamid; ist DCM Dichlormethan; ist THF Tetrahydrofuran; ist Lg eine Abgangsgruppe, die für eine aliphatische nucleophile Substitution geeignet ist, wie jene, die in Jerry March, ibid, Seite 352 (hierin durch Bezugnahme eingeschlossen) offenbart sind, einschließlich Cl, Br, I und Sulfonsäureester (z. B. Tosylat, Mesylat und Triflat); ist WSCDI 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid; ist DCC N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; ist HORT 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol; ist HOBt 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat; ist HBTU O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat.

[0039] Gemäß einem ersten Verfahren (A) können Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (II)

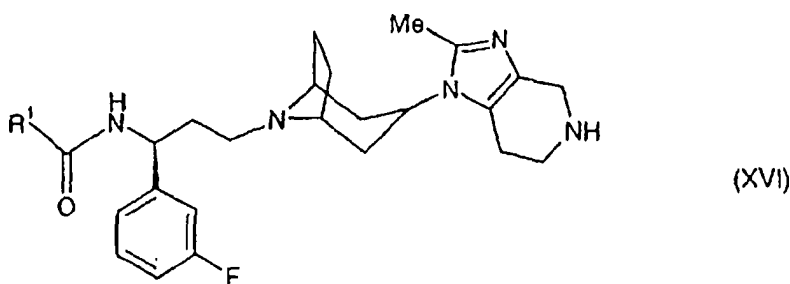


mit einer Verbindung der Formel (III)

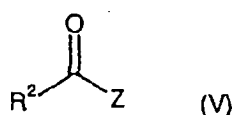


unter konventionellen Carbonsäure/Amin-Kupplungsbedingungen umgesetzt wird. Zweckmäßigerweise wird die Kupplung unter den Bedingungen bewirkt, die hierin nachstehend in Verbindung mit Schema 1, Stufe (i) beschrieben sind.

[0040] Gemäß einem zweiten Verfahren (B) können Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (XVI)

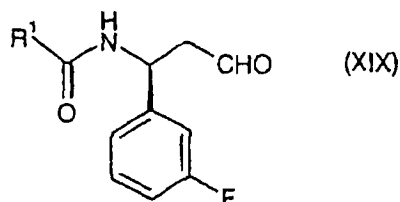


mit einer Verbindung der Formel (V)

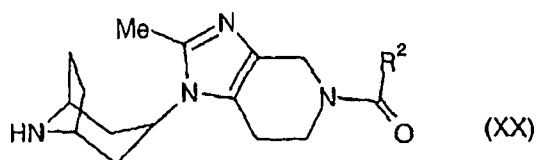


unter konventionellen Carbonsäure/Amin-Kupplungsbedingungen eingesetzt wird. Zweckmäßigerweise wird die Kupplung unter den Bedingungen bewirkt, die hierin nachstehend in Verbindung mit Schema 1a, Stufe (i) beschrieben sind.

[0041] Gemäß einem dritten Verfahren (C) können Verbindungen der Formel (I) durch reduktive Aminierung eines Aldehyds der Formel (XIX)

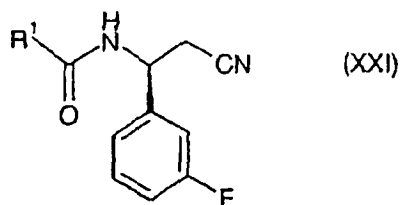


mit einem Amin der Formel (XX)



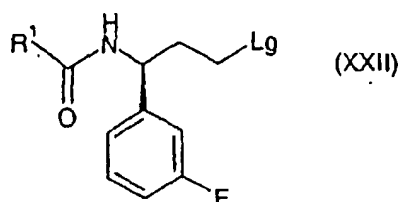
unter konventionellen Bedingungen hergestellt werden. Zweckmäßigerweise wird die reduktive Aminierung unter den Bedingungen bewirkt, die hierin nachstehend in Verbindung mit Schema 1, Stufe (g) beschrieben sind.

[0042] Gemäß einem vierten Prozess (D) können Verbindungen der Formel (I) durch reduktive Aminierung eines Nitrils der Formel (XXI)



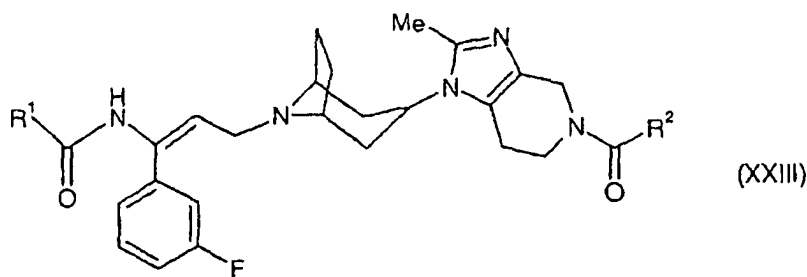
mit einem Amin der Formel (XX) unter konventionellen Bedingungen hergestellt werden. Zweckmäßigerweise wird die reduktive Aminierung unter den Bedingungen bewirkt, die hierin nachstehend in Verbindung mit Schema 1, Stufe (g) beschrieben sind.

[0043] Gemäß einem fünften Verfahren (E) können Verbindungen der Formel (I) durch Alkylierung einesamins der Formel (XX) mit einer Verbindung der Formel (XXII)



unter konventionellen Alkylierungsbedingungen hergestellt werden. Zweckmäßigerweise wird die Alkylierung in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem halogenierten Alkan bzw. Halogenalkan (z. B. DCM), einem Alkohol (z. B. Ethanol) oder einem Ether (z. B. THF), gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie einem Amin (z. B. Triethylamin oder N-Ethyl-N,N-diisopropylamin), und bei von Raumtemperatur bis zu erhöhter Temperatur (z. B. Rückfluss) bewirkt.

[0044] Gemäß einem anderen Verfahren (F) können Verbindungen der Formel (I) durch asymmetrische Reduktion eines Enamids der Formel (XXIII)



unter konventionellen Reduktionsbedingungen hergestellt werden. Zweckmäßigerweise wird eine asymmetrische Reduktion in Gegenwart eines Übergangsmetalls, wie Rh, Ru, Pd, Pt, Ir oder Ti (z. B. vorhanden in 0,001 bis 0,1 Mol-Äq.), einem chiralen Liganden, wie BINAP (2,2-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), Tol-BINAP (2,2-Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl), Du-PHOS (1,2-Bis(2,5-dimethylphospholano)benzol) oder Penn-Phos (P,P'-1,2-Phenylbis(endo-2,5-dimethyl-7-phosphabicyclo[2,2,1]heptan) (z. B. vorhanden als 0,001–0,2 Mol-Äq.), eines Wasserstoff-Donors, wie molekularer Wasserstoff, Phenylsilan, 2-Propanol oder Ammoniumformiat, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol (z. B. Methanol, Ethanol oder 2-Propanol), einem Nitril (z. B. Acetonitril), einem Ester (z. B. Ethylacetat), einem Ether (z. B. THF) oder Toluol, bei von 0°C bis zur Rückflusstemperatur und gegebenenfalls bei einem erhöhten Druck, bewirkt.

[0045] Gemäß einem anderen Verfahren (G) können Verbindungen der Formel (I) aus dem Amin der Formel (II) oder einem Metallsalz davon (d. h. einer deprotonierten Form) durch Reaktion mit einem Ester der Formel (XXIV)



unter konventionellen Bedingungen hergestellt werden. Zweckmäßigerweise wird die Reaktion in Gegenwart eines Überschusses einer Base, wie einesamins (z. B. Triethylamin oder N-Ethyl-N,N-diisopropylamin), eines optionalen Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem halogenierten Alkan (z. B. DCM), einem Ether (z. B. THF), einem Ester (z. B. Ethylacetat) oder Toluol, mit oder ohne das Vorhandensein von Wasser als Cosolvens, bewirkt. Alternativ wird die Reaktion in Gegenwart eines Enzym-Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem halogenierten Alkan (z. B. DCM), einem Ether (z. B. THF), einem Ester (z. B. Ethylacetat) oder Toluol, mit oder ohne das Vorhandensein von Wasser als Cosolvens, bewirkt.

[0046] Schemata, die die allgemeinen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und Intermediaten dazu weiter veranschaulichen, folgen.

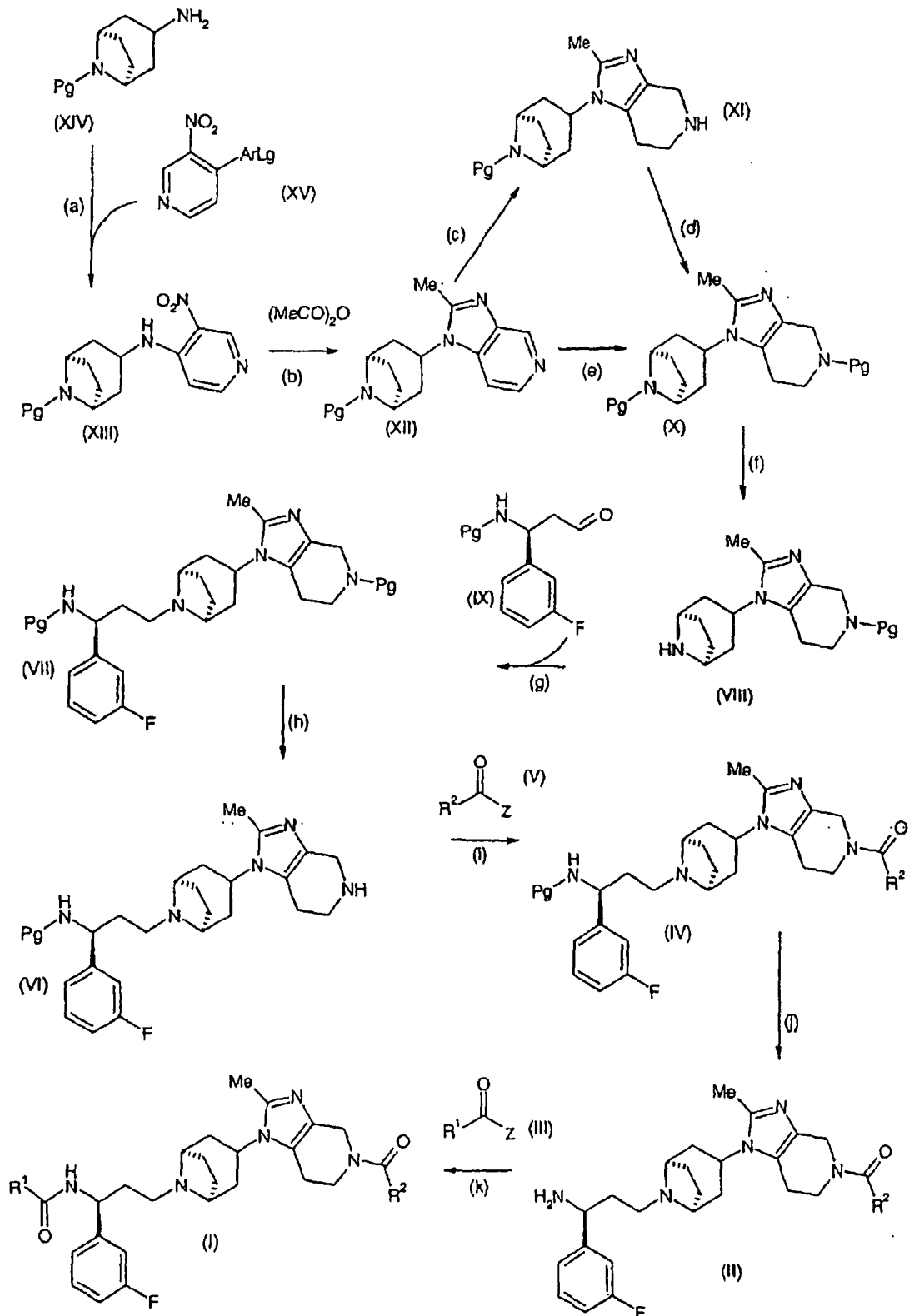
[0047] Es wird durch Fachleute auf dem Gebiet anerkannt werden, dass es möglich ist, dass bestimmte der Vorgehensweisen, die in den Schemata zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder Intermediaten davon beschrieben sind, auf einige der möglichen Substituenten nicht anwendbar sind.

[0048] Es wird von Fachleuten auf dem Gebiet weiterhin anerkannt werden, dass es notwendig oder wünschenswert sein kann, die in den Schemata beschriebenen Transformationen in einer Reihenfolge durchzuführen, die von der beschriebenen verschieden ist, oder eine oder mehrere der Transformationen zu modifizieren, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) bereitzustellen.

[0049] Es wird weiterhin noch von Fachleuten auf dem Gebiet anerkannt werden, dass, wie in den folgenden Schemata veranschaulicht, es notwendig oder wünschenswert sein kann, bei einer beliebigen Stufe in der Synthese der Verbindungen der Formel (I) eine oder mehrere sensitive Gruppe/n in dem Molekül zu schützen, um so unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Insbesondere kann es notwendig oder wünschenswert sein, Aminogruppen zu schützen. Die in der Herstellung der Verbindungen der Formel (I) verwendeten Schutzgruppen können in konventioneller Weise verwendet werden. Siehe z. B. jene, die in "Protective Groups in Organic Synthesis" von Theodora W. Green und Peter G.M. Wuts, dritte Auflage (John Wiley and Sons, 1999), insbesondere Kapitel 7, Seiten 494–653 ("Protection for the Amino Group"), hierin durch Bezugnahme eingeschlossen, beschrieben sind, wobei dort auch Verfahren zum Entfernen derartiger Gruppen beschrieben werden.

[0050] Die Aminoschutzgruppen Boc, Benzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Benzyl und Acetyl sind von besonderem Nutzen bei der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und von Intermediaten davon.

Schema 1



[0051] Unter spezieller Bezugnahme auf Schema 1 können die darin abgebildeten Transformationen wie folgt bewirkt werden:

(a) Die Substitution einer Abgangsgruppe an einem Nitropyridin der Formel (XV) mit einem Amin der Formel (XIV) wird zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base, wie einesamins (z. B. Triethylamin oder N-Ethyl-N,N-diisopropylamin) oder eines Alkalimetallcarbonats (z. B. Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat), in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol (z. B. Methanol oder Ethanol), einem Nitril (z. B. Acetonitril) oder einem Amid (z. B. DMF), und bei von Raumtemperatur bis zu erhöhter Temperatur (z. B. bis zu etwa 120°C) bewirkt werden.

(b) Ein Imidazopyridin der Formel (XII) kann durch Reduktion und in situ-Cyclisierung eines Amino-Nitropyridins der Formel (XIII) hergestellt werden. Die Reduktion wird zweckmäßigerweise in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Eisenpulver, eines Lösungsmittels, wie einer Carbonsäure (z. B. Essigsäure), und bei von Raumtemperatur bis zu etwa 120°C bewirkt. Die Cyclisierung des intermediären Amino-Aminopyridins wird zweckmäßigerweise durch Zugabe von Essigsäureanhydrid und bei erhöhter Temperatur (z. B. etwa 140°C) bewirkt.

(c) Die Reduktion eines Imidazopyridins der Formel (XII) zu einem Imidazopiperidin der Formel (XI) wird zweckmäßigerweise durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie eines Übergangsmetallkatalysators, z. B. eines Platin (z. B. Platinoxid)- oder eines Palladium (z. B. Palladiumhydroxid oder Palladium auf Kohlenstoff)-Katalysators, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol (z. B. Methanol oder Ethanol) oder einer Carbonsäure (z. B. Essigsäure), bei Raumtemperatur bis erhöhter Temperatur (z. B. bis zu 80°C, und bei erhöhtem Druck, wie von 150 bis 500 kPa des Wasserstoffs (z. B. 400 kPa Wasserstoff)) bewirkt.

(d) Das Imidazopiperidin der Formel (XI) kann durch Reaktion mit einem Alkylchlorformiat (z. B. Methylchlorformiat) geschützt werden. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie einem halogenierten Alkan (z. B. DCM) oder einem Ether (z. B. THF), unter Verwendung einer Base, wie einem Amin (z. B. Triethylamin oder N-Ethyl-N,N-diisopropylamin), bei Raumtemperatur durchgeführt.

(e) In einer Alternative zu den Stufen (c) und (d) wird ein Imidazopyridin der Formel (XII) mit einem Alkylchlorformiat (z. B. Methylchlorformiat) und einer Aminbase (z. B. Triethylamin oder N-Ethyl-N,N-diisopropylamin) unter Erhalt eines quaternären Intermediats behandelt, welches unter konventionellen Bedingungen reduziert wird. Zweckmäßigerweise wird Methylchlorformiat zu einem Imidazopyridin der Formel (XII) in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines Ethers (z. B. THF) oder eines halogenierten Alkans (z. B. DCM), und bei Raumtemperatur unter Erhalt eines quaternären Intermediats zugegeben, welches anschließend durch Zugabe eines Alkalimetallhalogenids, wie Lithiumborhydrid, unter Bedingungen verringerter Temperatur (z. B. etwa -70°C) reduziert wird. Das resultierende Intermediat wird weiter durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie eines Übergangsmetall-Katalysators, z. B. eines Palladium (z. B. Palladiumhydroxid oder Palladium auf Kohlenstoff)-Katalysators, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol (z. B. Methanol oder Ethanol) oder einer Carbonsäure (z. B. Essigsäure), bei Raumtemperatur bis erhöhter Temperatur (z. B. bis zu 80°C) reduziert.

(f) In dem Fall, dass die Schutzgruppe eine Acetylschutzgruppe oder eine ähnliche Gruppe ist, wird ihre Entfernung zweckmäßigerweise durch Behandlung mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid), oder einer Säure, wie einer anorganischen Säure (z. B. HCl), und bei erhöhter Temperatur, wie von 60 bis 100°C, bewirkt.

(g) Verbindungen der Formel (VII) werden durch reduktive Aminierung eines Aldehyds der Formel (IX) durch ein Amin der Formel (VIII) hergestellt. Zweckmäßigerweise wird die Reaktion in Gegenwart einer Säure, wie einer organischen Säure (z. B. Essigsäure), in einem Lösungsmittel, wie einem Ether (z. B. THF) oder einem halogenierten Alkan (z. B. DCM), unter Verwendung eines Alkalimetallhydrid-Reduktionsmittels, wie Natriumtriacetoxyborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Natriumborhydrid, und bei Raumtemperatur durchgeführt.

(h) In dem Fall, dass der Schutz unter Stufe (d) mittels einer Methoxycarbonylgruppe erzielt wird, wird ihre Entfernung zweckmäßigerweise durch Behandlung mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid) in einem Lösungsmittel, wie einem wässrigen Alkohol (z. B. H₂O/Propan-2-ol), bei einer erhöhten Temperatur (z. B. 100°C) bewirkt.

(i) Die Säure/Amin-Kupplung wird zweckmäßigerweise unter Verwendung einesamins der Formel (VI) und eines Säurechlorids der Formel (V), eines Überschusses eines Säureakzeptors, wie Triethylamin oder N-Ethyl-N,N-diisopropylamin, eines Lösungsmittels, wie eines halogenierten Alkans (z. B. DCM) oder eines Ethers (z. B. THF), und bei Raumtemperatur bewirkt.

Alternativ wird die Säure/Amin-Kupplung unter Verwendung einer Säure der Formel (V), aktiviert mittels Reagenzien wie WSCDI oder DCC oder HOBt oder HOAt, eines Überschusses eines Säureakzeptors, wie Triethylamin oder N-Ethyl-N,N-diisopropylamin, eines Lösungsmittels, wie eines halogenierten Alkans (z. B. DCM) oder eines Ethers (z. B. THF), und bei Raumtemperatur bewirkt.

(j) In dem Fall, dass die Schutzgruppe eine Boc-Schutzgruppe ist, wird ihre Entfernung zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Säure, wie einer anorganischen Säure (z. B. wasserfreier HCl) oder von Trifluoressigsäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem Ester (z. B. Ethylacetat), einem halogenierten Alkan (z. B. DCM) oder einem Ether (z. B. THF), und bei von 0°C bis Raumtemperatur bewirkt.

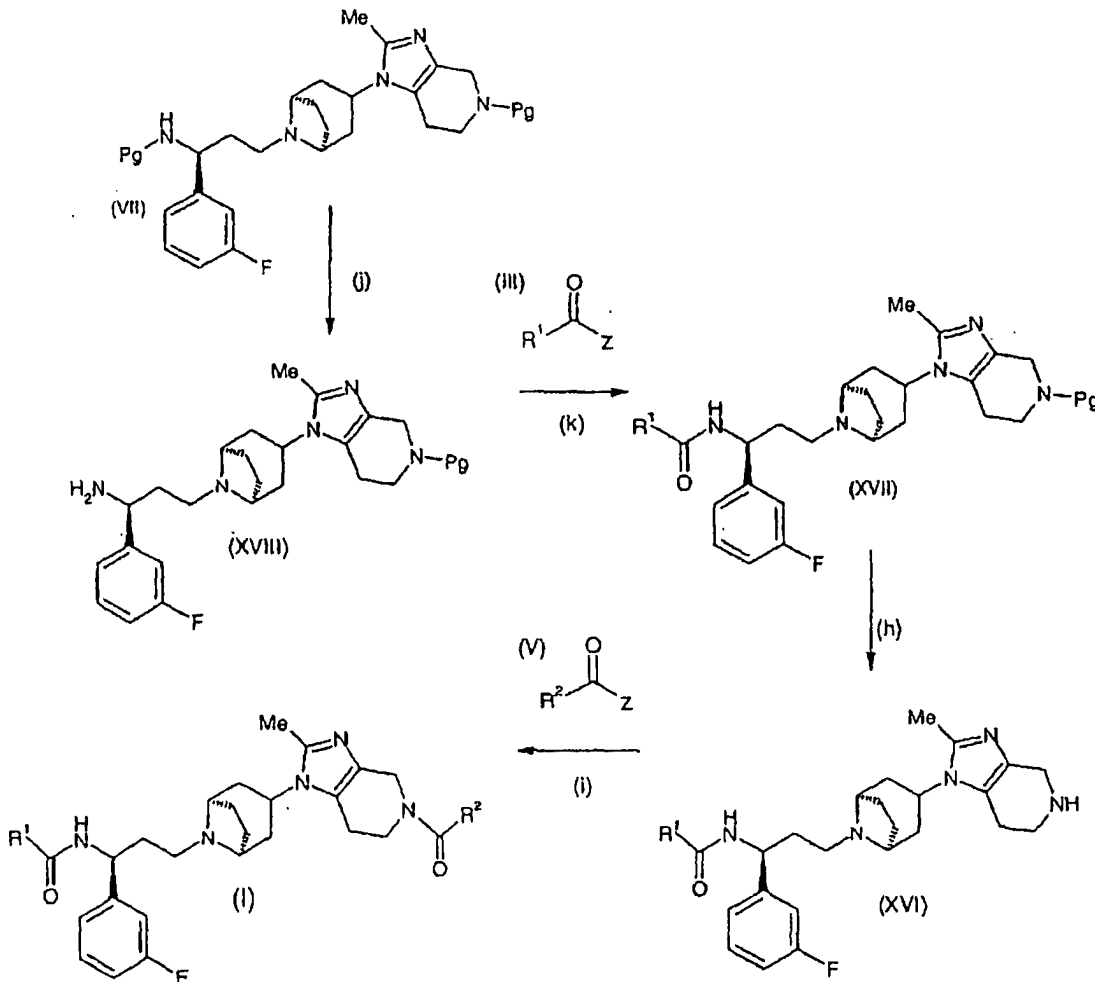
(k) Das Säure/Amin wird zweckmäßigerweise unter Verwendung einesamins der Formel (II) und einer Säure oder eines Säurechlorids der Formel (III) unter den Bedingungen herbeigeführt, die in Stufe (i) hierin oben stehend beschrieben sind.

[0052] Es wird von Fachleuten auf dem Gebiet anerkannt werden, dass eine oder mehrere der in Schema 1

beschriebenen Transformationen in einer Reihenfolge durchgeführt werden kann/können, die von der beschriebenen verschieden ist, oder sie kann/können modifiziert sein, um die gewünschte Verbindung der Formel (I) bereitzustellen.

[0053] In einer Variation von Schema 1 können die Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden, indem die Stufen (h) bis (k) in einer abweichenden Reihenfolge ausgeführt werden, wie in dem folgenden Schema 1a veranschaulicht.

Schema 1a



[0054] Verbindungen der Formel (XX) haben eine analoge Struktur zu den Verbindungen der Formel (I) oder zu Intermediaten davon, und sie können mittels analoger Verfahren hergestellt werden.

[0055] Die Verbindungen der Formeln (III), (V), (IX), (XV), (XIX), (XXI), (XXII) und (XXIII) sind entweder bekannte Verbindungen oder sie können mittels konventioneller Chemie hergestellt werden, siehe z. B. WO 01/90106 (insbesondere Seiten 5–19).

[0056] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Solvate sind zweckmäßig, weil sie pharmakologische Aktivität bei Tieren, einschließlich Menschen, aufweisen. Spezieller sind sie zweckmäßig bei der Behandlung einer Störung, in welcher die Modulation von CCR5-Rezeptoren einbezogen ist. Erkrankungszustände von besonderem Interesse schließen HIV, retrovirale Infektionen, die genetisch mit HIV in Verbindung stehen bzw. damit verwandt sind, AIDS und Entzündungserkrankungen bzw. entzündliche Erkrankungen ein.

[0057] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von Atemwegsstörungen bzw. -erkrankungen, einschließlich Schocklunge ("adult respiratory distress syndrome") (ARDS), Bronchitis, chronischer Bronchitis, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, cystischer Fibrose, Asthma, Emphysem, Rhinitis und chronischer Sinusitis, verwendet werden.

[0058] Andere Zustände, die behandelt werden können, sind jene, die getriggert werden, beeinflusst werden oder in einer beliebigen anderen Weise mit dem T-Zell-Verkehr ("trafficking") in verschiedenen Organen korreliert sind. Es wird erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zweckmäßig für die Behandlung derartiger Zustände sind, und insbesondere, aber ohne Einschränkung darauf, Zustände, für die eine Korrelation mit CCR5 oder CCR5-Chemokinen etabliert wurde, und spezieller, aber ohne Einschränkung darauf, das Folgende: Multiple Sklerose, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Spondyloarthropathien, Gichtarthritis, Osteoarthritis, systemischer Lupus erythematodes und juvenile Arthritis, und Transplantatabstoßung, insbesondere, aber ohne Einschränkung darauf, Transplantate fester Organe, wie Herz-, Lungen-, Leber-, Nieren- und Pankreastransplantate (z. B. Nieren- und Lungenallotransplantate). Andere Zustände, für welche eine ähnliche Korrelation mit CCR5 oder CCR5-Chemokinen etabliert wurde, schließen, ohne Einschränkung darauf, Folgendes ein: entzündliche Darmerkrankung, einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Endometriose, Diabetes Typ I, Nierenerkrankungen, wie glomeruläre Erkrankung (z. B. Glomerulonephritis), Fibrose, wie Leber-, Lungen- und Nierenfibrose, chronische Pankreatitis, entzündliche Lungenzustände, Enzephalitis, wie HIV-Enzephalitis, chronisches Herzversagen, ischämische Herzerkrankung, Psoriasis, Schlaganfall, Adipositas, ZNS-Erkrankungen, wie Demenzen mit AIDS-Bezug und Alzheimer'sche Krankheit, Anämie, Restenose, atherosklerotische Plaque, atopische Dermatitis, chronische Pankreatitis, Krebs, wie Non-Hodgkin-Lymphom, Kaposi-Sarkom, Melanom und Brustkrebs, Schmerz, wie nozizeptiver Schmerz und neuropathischer Schmerz (z. B. peripherer neuropathischer Schmerz) und Stressreaktion, resultierend aus einem chirurgischen Eingriff, einer Infektion, einer Verletzung oder einem anderen traumatischen Insult.

[0059] Infektiöse Erkrankungen, bei denen die Modulation des CCR5-Rezeptors einbezogen ist, schließen akute und chronische Hepatitis B-Virus (HBV)- und Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion, Beulenpest, Pestis siderans und Lungenpest, Pockenvirusinfektion, wie Pocken, Toxoplasmoseinfektion, Mycobacterium-Infektion, trypanosomale Infektion, wie Chagas-Krankheit, Lungenentzündung bzw. Pneumonie und Zytosporidiose ("cytosporeidiosis") ein.

[0060] Für einen kürzlich (erschiedenen) Überblick über die möglichen Applikationen von Chemokinen und Chemokin-Rezeptor-Blockern siehe Cascieri, M.A., und Springer, M.S., "The chemokine/chemokine receptor family: potential and Progress for therapeutic intervention", Curr. Opin. Chem. Biol., 4(4), 420–7 (August 2000).

[0061] Demgemäß stellt die Erfindung in einem anderen Aspekt eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Derivat davon zur Verwendung als Medikament bereit.

[0062] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Derivat davon zur Behandlung einer Störung, in welcher die Modulation von CCR5-Rezeptoren einbezogen ist, bereit.

[0063] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Derivat davon zur Behandlung von HIV, einer retroviralen Infektion, genetisch in Verbindung stehend mit bzw. verwandt mit HIV, AIDS oder einer Entzündungserkrankung bereit.

[0064] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Derivat davon zur Behandlung einer Atemwegsstörung bzw. -erkrankung, einschließlich Schocklunge (ARDS), Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, cystische Fibrose, Asthma, Emphysem, Rhinitis oder chronische Sinusitis, bereit.

[0065] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Derivat davon zur Behandlung von multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis oder Transplantatabstoßung bereit.

[0066] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Derivat davon zur Behandlung von entzündlicher Darmerkrankung, Endometriose, Diabetes Typ I, Nierenerkrankungen, Fibrose, chronischer Pankreatitis, entzündlicher Lungenzustände, Enzephalitis, chronischem Herzversagen, ischämischer Herzerkrankung, Psoriasis, Schlaganfall, Adipositas, ZNS-Erkrankungen, Anämie, Restenose, atherosklerotischer Plaque, atopischer Dermatitis, chronischer Pankreatitis, Krebs, Schmerz oder Stressreaktion, resultierend aus einem chirurgischen Eingriff, einer Infektion, einer Verletzung oder einem anderen traumatischen Insult, bereit.

[0067] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zur Behandlung von HBV, HCV, Pest, Pockenvirus, Toxoplasmose, My-

cobacterium, trypanosomaler (Infektion) ("trypanosomal"), Lungenentzündung oder Zytoplastidiose bereit.

[0068] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Störung, in welcher die Modulation von CCR5-Rezeptoren einbezogen ist, bereit.

[0069] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung einer Störung bei einem Säuger, in welcher die Modulation von CCR5-Rezeptoren einbezogen ist, bereit, welches das Behandeln des Säugers mit einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder mit einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Solvat davon umfasst.

[0070] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als kristalline oder amorphe Produkte verabreicht werden. Sie können z. B. als feste Pflöpfen ("plugs"), Pulver oder Filme durch Verfahren wie Präzipitation, Kristallisation, Gefriertrocknen, Sprühtrocknen oder Verdampfungstrocknen erhalten werden. Mikrowellen- oder Hochfrequenz-trocknen ("radio frequency drying") können zu diesem Zweck verwendet werden.

[0071] Sie können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren anderen erfindungsgemäßen Verbindung/en oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoff/en (oder in einer beliebigen Kombination davon) verabreicht werden. Allgemein werden sie als eine Formulierung in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Exzipiens/Exzipientien verabreicht werden. Der Begriff "Exzipiens" wird hierin verwendet, um einen beliebigen Inhaltsstoff außer der/den erfindungsgemäßen Verbindung/en zu beschreiben. Die Auswahl des Exzipiens wird in einem großen Ausmaß von Faktoren, wie dem speziellen Verabreichungsweg, der Wirkung des Exzipiens auf Löslichkeit und Stabilität und der Beschaffenheit der Dosierungsform, abhängen.

[0072] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die zur Abgabe der erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, und Verfahren zu ihrer Herstellung werden für Fachleute auf dem Gebiet leicht ersichtlich sein. Derartige Zusammensetzungen und Verfahren zu ihrer Herstellung können z. B. in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19. Auflage (Mack Publishing Company, 1995) gefunden werden.

[0073] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral verabreicht werden. Eine orale Verabreichung kann das Schlucken beinhalten, so dass die Verbindung in den Gastrointestinaltrakt eintritt, oder es kann eine bukkale oder sublinguale Verabreichung eingesetzt werden, durch welche die Verbindung direkt aus dem Mund in den Blutstrom eintritt.

[0074] Formulierungen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, schließen feste Formulierungen, wie Tabletten, Kapseln, die partikuläre Stoffe ("particulates") enthalten, Flüssigkeiten oder Pulver, Pastillen (einschließlich Flüssigkeits-gefüllter), Kaugummis, multi- und nanopartikuläre Stoffe, Gele, eine feste Lösung, ein Liposom, Filme (einschließlich mucoadhäsive), Ovula, Sprays und flüssige Formulierungen ein.

[0075] Flüssige Formulierungen schließen Suspensionen, Lösungen, Sirupe und Elixiere ein. Derartige Formulierungen können als Füllungen in Weich- oder Hartkapseln eingesetzt werden, und sie umfassen typischerweise einen Träger, z. B. Wasser, Ethanol, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Methylcellulose oder ein geeignetes Öl, und ein oder mehrere emulgierende Mittel und/oder Suspendierungsmittel. Flüssige Formulierungen können auch zur Rekonstitution eines Feststoffs, z. B. aus einem Sachet bzw. Beutelchen, hergestellt werden.

[0076] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in sich schnell auflösenden, schnell zerfallenden Dosierungsformen, wie jenen verwendet werden, die in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981–986, von Liang und Chen (2001), beschrieben sind.

[0077] Bei Tablettendosierungsformen kann der Wirkstoff in Abhängigkeit von der Dosis von 0,1 Gew.-% bis 80 Gew.-%, typischer von 1 Gew.-% bis 60 Gew.-%, wie 5 Gew.-% bis 50 Gew.-%, der Dosierungsform ausmachen. Zusätzlich zu dem Wirkstoff enthalten Tabletten allgemein ein Zerfallsförderungsmittel. Beispiele für Zerfallsförderungsmittel schließen Natriumstärkeglykolat, Natriumcarboxymethylcellulose, Calciumcarboxymethylcellulose, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Niederalkyl-substituierte Hydroxypropylcellulose, Stärke, vorgelierte Stärke bzw. Quellstärke und Natriumalginat ein. Allgemein wird das Zerfallsförderungsmittel von 0,1 Gew.-% bis 25 Gew.-%, typischer von 0,5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, wie 1 Gew.-% bis 15 Gew.-%, der Dosierungsform umfassen.

[0078] Bindemittel werden allgemein verwendet, um einer Tablettenformulierung kohäsive Eigenschaften zu

verleihen. Geeignete Bindemittel schließen mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Zucker, Polyethylenglykol, natürliche und synthetische Gummen, Polyvinylpyrrolidon, vorgelierte Stärke bzw. Quellstärke, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose ein. Tabletten können auch Verdünnungsmittel, wie Lactose (Monohydrat, sprühgetrocknetes Monohydrat, wasserfrei und dergleichen), Mannit, Xylit, Dextrose, Saccharose, Sorbit, mikrokristalline Cellulose, Stärke, Calciumcarbonat und dibasisches Calciumphosphat-Dihydrat, enthalten.

[0079] Tabletten können gegebenenfalls auch oberflächenaktive Mittel, wie Natriumlaurylsulfat und Polysorbat 80, und Gleitmittel, wie Siliciumdioxid und Talkum, umfassen. Falls vorhanden, können die oberflächenaktiven Mittel von 0,2 Gew.-% bis 5 Gew.-% der Tablette umfassen, und die Gleitmittel können von 0,2 Gew.-% bis 1 Gew.-% der Tablette umfassen.

[0080] Tabletten enthalten ebenfalls allgemein Schmier- bzw. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Zinkstearat, Natriumstearylformurat und Gemische von Magnesiumstearat mit Natriumlaurylsulfat. Schmier- bzw. Gleitmittel umfassen allgemein von 0,25 Gew.-% bis 10 Gew.-%, vorzugsweise von 0,5 Gew.-% bis 3 Gew.-%, der Tablette.

[0081] Andere mögliche Inhaltsstoffe schließen Antioxidantien, Färbemittel, Aroma-gebende Mittel, Konservierungsstoffe und Geschmacks-maskierende Mittel ein.

[0082] Exemplarische Tabletten enthalten bis zu etwa 80% Wirkstoff, von etwa 10 Gew.-% bis etwa 90 Gew.-% Bindemittel, von etwa 0 Gew.-% bis etwa 85 Gew.-% Verdünnungsmittel, von etwa 1 Gew.-% bis etwa 10 Gew.-% zerfallsförderndes Mittel und von etwa 0,25 Gew.-% bis etwa 10 Gew.-% Schmier- bzw. Gleitmittel.

[0083] Tablettenmischungen können zur Bildung von Tabletten direkt oder mittels Walzen verpresst werden. Tablettenmischungen oder Teile von Mischungen können alternativ vor dem Tablettieren feucht-, trocken- oder schmelzgranuliert, Schmelzen-Erstarren-behandelt ("melt congealed") oder extrudiert werden. Die letztendliche Formulierung kann eine oder mehrere Schichten umfassen, und sie kann beschichtet oder unbeschichtet sein; sie kann sogar verkapselt sein.

[0084] Die Formulierung von Tabletten wird in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", von H. Lieberman und L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), diskutiert.

[0085] Feste Formulierungen zur oralen Verabreichung können für unmittelbare und/oder modifizierte Freisetzung formuliert sein. Formulierungen zur modifizierten Freisetzung schließen (solche mit) verzögerter, anhaltender bzw. verzögerter ("sustained"), gepulster, kontrollierter, zielgerichteter und programmierter Freisetzung ein.

[0086] Für die Zwecke der Erfindung geeignete Formulierungen zur modifizierten Freisetzung werden in dem US-Patent Nr. 6 106 864 beschrieben. Details anderer geeigneter Freisetzungstechnologien, wie Hochenergie-dispersionen ("high energy dispersions") und osmotische und beschichtete Partikel ("osmotic and coated particles") werden bei Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001), gefunden. Die Verwendung von Kaugummi, um eine kontrollierte Freisetzung zu erzielen, wird in WO 00/35298 beschrieben.

[0087] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch direkt in den Blutstrom, in einen Muskel oder in ein inneres Organ verabreicht werden. Geeignete Wege zur parenteralen Verabreichung schließen intravenös, intraarteriell, intraperitoneal, intrathekal, intraventrikulär, intraurethral, intrasternal, intrakranial, intramuskulär und subkutan ein. Geeignete Vorrichtungen zur parenteralen Verabreichung schließen Nadel(einschließlich Mikronadel)-Injektoren, Nadel-freie Injektoren und Infusionstechniken ein.

[0088] Parenterale Formulierungen sind typischerweise wässrige Lösungen, welche Exzipientien, wie Salze, Kohlenhydrate und Puffermittel (vorzugsweise für einen pH von 3 bis 9) enthalten, aber für einige Applikationen können sie passender als eine sterile nicht-wässrige Lösung oder als eine getrocknete Form, die in Verbindung mit einem geeigneten Vehikel, wie steriles, Pyrogen-freies Wasser, verwendet werden soll, formuliert werden.

[0089] Die Herstellung parenteraler Formulierungen unter sterilen Bedingungen, z. B. durch Lyophilisierung, kann leicht unter Verwendung von pharmazeutischen Standardtechniken, die Fachleuten auf dem Gebiet gut bekannt sind, erreicht werden.

[0090] Die Löslichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, die bei der Herstellung parenteraler Lösungen

verwendet werden, kann durch Verwendung geeigneter Formulierungstechniken, wie Einarbeitung von Löslichkeits-erhöhenden Mitteln, erhöht werden.

[0091] Formulierungen zur parenteralen Verabreichung können für eine unmittelbare und/oder modifizierte Freisetzung formuliert sein. Formulierungen zur modifizierten Freisetzung schließen (solche mit) verzögerter, anhaltender bzw. verzögerter, gepulster, kontrollierter, zielgerichteter und programmierter Freisetzung ein. Somit können die Verbindungen der Erfindung als Feststoff, Halbfeststoff oder thixotrope Flüssigkeit zur Verabreichung als implantiertes Depot unter Bereitstellung einer modifizierten Freisetzung der Verbindung formuliert werden. Beispiele derartiger Formulierungen schließen Wirkstoff-beschichtete Stents und PGLA-Mikrosphären ein.

[0092] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch topisch an die Haut oder Mucosa, d. h., dermal oder transdermal, verabreicht werden. Typische Formulierungen für diesen Zweck schließen Gele, Hydrogele, Lotionen, Lösungen, Cremes, Salben, Streupuder, Verbände, Schäume, Filme, Hautpflaster, Wafer bzw. Plättchen, Implantate, Schwämme, Fasern, Bandagen und Mikroemulsionen ein. Es können auch Liposomen verwendet werden. Typische Träger schließen Alkohol, Wasser, Mineralöl bzw. medizinisches Öl, Petrolatum liquidum, weißes Petrolatum, Glycerin, Polyethylenglykol und Propylenglykol ein. Penetrationsverstärker können eingearbeitet sein – siehe z. B. J. Pharm. Sci., 88 (10), 955–958, von Finnin und Morgan (Oktober 1999).

[0093] Andere Wege der topischen Verabreichung schließen die Abgabe mittels Elektroporation, Iontophorese, Phonophorese, Sonophorese und Mikronadelinjektion oder nadelfreier (z. B. Powderject™, Bioject™, etc.) Injektion ein.

[0094] Formulierungen zur topischen Verabreichung können für unmittelbare und/oder modifizierte Freisetzung formuliert sein. Formulierungen zur modifizierten Freisetzung schließen (solche mit) verzögerter, anhaltender bzw. verzögerter, gepulster, kontrollierter, zielgerichteter und programmierter Freisetzung ein.

[0095] Die Verbindungen der Erfindung können auch intranasal oder mittels Inhalation, typischerweise in der Form eines trockenen Pulvers (entweder allein, als Gemisch, z. B. in einem trockenen Gemisch mit Lactose, oder als ein Partikel mit gemischten Komponenten ("mixed component particle"), z. B. gemischt mit Phospholipiden, wie Phosphatidylcholin), aus einem Trockenpulverinhalator oder als Aerosolspray aus einem Druckbehälter, über eine Pumpe, eine Sprühvorrichtung ("spray"), einen Feinstzerstäuber (vorzugsweise ein Feinstzerstäuber unter Verwendung von Elektrohydrodynamik, um einen feinen Nebel zu erzeugen) oder einen Vernebler mit oder ohne Verwendung eines geeigneten Treibmittels, wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan, verabreicht werden. Zur intranasalen Verwendung kann das Pulver ein bioadhäsives Mittel, z. B. Chitosan oder Cyclodextrin, umfassen.

[0096] Der Druckbehälter, die Pumpe, die Sprühvorrichtung ("spray"), der Feinstzerstäuber oder Vernebler enthält eine Lösung oder Suspension der Verbindung, umfassend z. B. Ethanol (gegebenenfalls wässriges Ethanol) oder ein geeignetes alternatives Mittel zum Dispergieren, Solubilisieren oder Verlängern der Freisetzung der Verbindung, das/die Treibmittel als Lösungsmittel und ein optionales oberflächenaktives Mittel, wie Sorbitantrioleat, Ölsäure, oder eine Oligomilchsäure.

[0097] Vor der Verwendung in einer Trockenpulver- oder Suspensionsformulierung wird das Wirkstoffprodukt bis zu einer Größe mikronisiert, die zur Abgabe mittels Inhalation geeignet ist (typischerweise weniger als 5 µm). Dies kann durch jegliches geeignete Zerkleinerungsverfahren, wie Vermahlen mittels Spiralstrahlmühle, Vermahlen mittels Wirbelschicht- bzw. Fließbettstrahlmühle, Verarbeitung mittels superkritischer Flüssigkeit, um Nanopartikel zu bilden, Hochdruckhomogenisierung oder Sprühtrocknen, erreicht werden.

[0098] Kapseln (z. B. aus Gelatine oder HPMC hergestellt), Blister und Kartuschen zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator, können so formuliert sein, dass sie ein Pulvergemisch der erfindungsgemäßen Verbindung, eine geeignete Pulvergrundlage, wie Lactose oder Stärke, und einen Leistungsmodifikator ("performance modifier"), wie L-Leucin, Mannit oder Magnesiumstearat, enthalten. Die Lactose kann wasserfrei oder in Form des Monohydrats, vorzugsweise das Letztere, vorliegen. Andere geeignete Exzipientien schließen Dextran, Glucose, Maltose, Sorbit, Xylit, Fructose, Saccharose und Trehalose ein.

[0099] Eine geeignete Lösungsformulierung zur Verwendung in einem Feinstzerstäuber unter Verwendung von Elektrohydrodynamik, um einen feinen Nebel zu erzeugen, kann von 1 µg bis 20 mg der erfindungsgemäßen Verbindung pro Betätigung enthalten, und das Betätigungsvolumen kann von 1 µl bis 100 µl variieren. Eine typische Formulierung kann eine erfindungsgemäße Verbindung, Propylenglykol, steriles Wasser, Ethanol und

Natriumchlorid umfassen. Alternative Lösungsmittel, welche anstelle von Propylenglykol verwendet werden können, schließen Glycerin und Polyethylenglykol ein.

[0100] Geeignete aromagebende Mittel, wie Menthol und Levomenthol, oder Süßungsmittel, wie Saccharin oder Saccharin-Natrium, können zu jenen erfindungsgemäßen Erfindungen zugegeben werden, die zur inhalierten/intranasalen Verabreichung vorgesehen sind.

[0101] Formulierungen zur inhalierten/intranasalen Verabreichung können für unmittelbare und/oder modifizierte Freisetzung unter Verwendung von z. B. Poly(DL-milchsäure-co-glykolsäure) ("poly(DL-lactic-coglycolic acid)") (PGLA) formuliert sein. Formulierungen zur modifizierten Freisetzung schließen (solche mit) verzögerter, anhaltender bzw. verzögerter, gepulster, kontrollierter, zielgerichteter und programmierter Freisetzung ein.

[0102] Im Fall von Trockenpulverinhalatoren und Aerosolen wird die Dosierungseinheit mittels eines Ventils festgelegt, welches eine abgemessene Menge abgibt. Einheiten in Übereinstimmung mit der Erfindung werden typischerweise so festgelegt, dass sie eine abgemessene Dosis oder einen "Stoß" ("puff") verabreichen, die/der von 1 µg bis 10 mg der erfindungsgemäßen Verbindung enthält. Die tägliche Gesamtdosis wird typischerweise in dem Bereich 1 µg bis 200 mg liegen, wobei sie als Einzeldosis oder, eher üblich, als unterteilte Dosen während des ganzen Tages hindurch verabreicht werden kann.

[0103] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können rektal oder vaginal, z. B. in Form eines Suppositoriums, Pessars oder Klistiers, verabreicht werden. Kakaobutter ist eine traditionelle Suppositoriengrundlage, aber verschiedene Alternativen können, wie geeignet, verwendet werden.

[0104] Formulierungen zur rektalen/vaginalen Verabreichung können für unmittelbare und/oder modifizierte Freisetzung formuliert sein. Formulierungen zur modifizierten Freisetzung schließen (solche mit) verzögerter, anhaltender bzw. verzögerter, gepulster, kontrollierter, zielgerichteter und programmierter Freisetzung ein.

[0105] Die Verbindungen der Erfindung können auch direkt an das Auge oder Ohr, typischerweise in Form von Tropfen einer mikronisierten Suspension oder einer Lösung in isotonischer, pH-eingestellter, steriler Salzlösung verabreicht werden. Andere Formulierungen, die zur Verabreichung an Auge und Ohr ("ocular and aural administration") geeignet sind, schließen Salben, biologisch abbaubare (z. B. absorbierbare Gelschwämme, Collagen) und nicht-biologisch abbaubare (z. B. Silicon) Implantate, Wafer bzw. Plättchen, Linsen und partikuläre Stoffe oder vesikuläre Systeme, wie Niosomen oder Liposomen, ein. Ein Polymer, wie vernetzte Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol, Hyaluronsäure, ein Cellulose-Polymer, z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose oder Methylcellulose, oder ein Heteropolysaccharidpolymer, z. B. Gelangummi, kann zusammen mit einem Konservierungsstoff, wie Benzalkoniumchlorid, eingearbeitet sein. Derartige Formulierungen können auch mittels Iontophorese abgegeben werden.

[0106] Formulierungen zur Verabreichung an Auge/Ohr können für eine unmittelbare und/oder modifizierte Freisetzung formuliert sein. Formulierungen zur modifizierten Freisetzung schließen (solche mit) verzögerter, anhaltender bzw. verzögerter, gepulster, kontrollierter, zielgerichteter oder programmierter Freisetzung ein.

[0107] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit löslichen makromolekularen Funktionseinheiten, wie Cyclodextrin, und geeigneten Derivaten davon oder Polyethylenglykol-enthaltenden Polymeren kombiniert sein, um ihre Löslichkeit, Auflösungsrate bzw. -geschwindigkeit, die Geschmacksmaskierung, ihre Bioverfügbarkeit und/oder Stabilität zur Verwendung in einer beliebigen der zuvor genannten Verabreichungsweisen zu verbessern.

[0108] Bei Wirkstoff-Cyclodextrin-Komplexen wurde z. B. festgestellt, dass sie allgemein für die meisten Dosierungsformen und Verabreichungswege zweckmäßig sind. Sowohl Einschluss- als auch Nicht-Einschluss-Komplexe können verwendet werden. Als eine Alternative zur direkten Komplexierung mit dem Wirkstoff kann das Cyclodextrin als ein Hilfsadditiv ("auxiliary additiv"), d. h. als Träger, Verdünnungsmittel oder Solubilisierungsmittel, verwendet werden. Am häufigsten werden für diese Zwecke alpha-, beta- und gamma-Cyclodextrine verwendet, wobei Beispiele dafür in den internationalen Patentanmeldungen mit den Nummern WO 91/11172, WO 94/02518 und WO 98/55148 gefunden werden können.

[0109] Insoweit es wünschenswert sein kann, eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem anderen therapeutischen Mittel zu verabreichen, z. B. für den Zweck des Behandeln einer bestimmten Erkrankung oder eines bestimmten Zustands, liegt es innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung, dass zwei oder mehr pharmazeutische Zusammensetzungen, von denen mindestens eine eine erfindungsgemäße

Verbindung enthält, zweckmäßigerweise in Form eines Kits, der zur Coverabreichung der Zusammensetzungen geeignet ist, kombiniert werden können.

[0110] Somit umfasst der erfindungsgemäße Kit zwei oder mehr getrennte pharmazeutische Zusammensetzungen, von denen mindestens eine eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Derivat davon enthält, und Mittel zum getrennten Aufbewahren der Zusammensetzungen, wie einen Behälter, eine unterteilte Flasche oder ein unterteiltes Folienpäckchen. Ein Beispiel eines derartigen Kits ist die vertraute Blisterpackung, die zum Abpacken von Tabletten, Kapseln und dergleichen verwendet wird.

[0111] Der erfindungsgemäße Kit ist insbesondere zur Verabreichung verschiedener Dosierungsformen, z. B. oral und parenteral, zur Verabreichung der getrennten Zusammensetzungen bei verschiedenen Dosierungsintervallen oder zum Titrieren ("titrating") der getrennten Zusammensetzungen gegeneinander geeignet. Um die Compliance zu unterstützen, wird der Kit typischerweise Anweisungen zur Verabreichung umfassen, und er kann mit einer sogenannten Gedächtnishilfe bereitgestellt werden.

[0112] Bei Verabreichung an menschliche Patienten mit einem Gewicht von etwa 65 bis 70 kg liegt die tägliche Gesamtdosis einer erfindungsgemäßen Verbindung typischerweise im Bereich von 1 bis 10.000 mg, wie 10 bis 1.000 mg, z. B. 25 bis 500 mg, natürlich in Abhängigkeit von der Verabreichungsweise, dem Alter, Zustand und Gewicht des Patienten, und sie wird in jedem Fall letztendlich im Ermessen des Arztes liegen. Die tägliche Gesamtdosis kann als Einzeldosis oder unterteilte Dosen verabreicht werden.

[0113] Demgemäß stellt die Erfindung in einem anderen Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Exzipiens/Exzipientien, Verdünnungsmittel/n oder Träger/n einschließt, bereit.

[0114] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate und Derivate haben den Vorteil, dass sie selektiver sind, ein rascheres Auftreten der Wirkung aufweisen, wirksamer sind, besser absorbiert werden, stabiler sind, beständiger gegenüber dem Metabolismus sind, einen verringerten "Nahrungseffekt" ("food effect") aufweisen, ein verbessertes Sicherheitsprofil haben oder andere wünschenswertere Eigenschaften (z. B. hinsichtlich Löslichkeit oder Hygroskopizität) aufweisen als die aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen.

[0115] Insbesondere weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine verringerte inhibierende Aktivität bei dem HERG-Kaliumkanal auf. Es wurde aufgezeigt, dass die Verlängerung der Herzaktionspotentialdauer (QT-Verlängerung) auf der Wirkung an dem HERG-Kaliumkanal beruht (Expert Opinion of Pharmacotherapy, 2, S. 947–973, 2000). Es ist bekannt, dass die QT-Verlängerung möglicherweise dafür verantwortlich ist, dass fatale Herzarrhythmien (vom Typ) der Torsades de Pointes (TdP) erzeugt werden. Durch Bereitstellen von Verbindungen, welche eine weiter verringerte inhibierende Aktivität an dem HERG-Kaliumkanal bei vergleichbaren oder verbesserten Pharmakokinetiken aufweisen, stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen bereit, welche therapeutisch wirksame CCR5-Antagonisten mit weiter verbesserter Sicherheit für das Herz sind.

[0116] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Solvate können allein oder als Teil einer Kombinationstherapie verabreicht werden. Somit sind innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung Ausführungsformen eingeschlossen, welche die Coverabreichung von Zusammensetzungen und Zusammensetzungen umfassen, welche zusätzlich zu einer erfindungsgemäßen Verbindung ein oder mehrere zusätzliche/s therapeutische/s Mittel enthalten. Derartige Regime mit mehreren Wirkstoffen, die häufig als Kombinationstherapie bezeichnet werden, können bei der Behandlung und Prävention einer beliebigen der Erkrankungen oder eines beliebigen der Zustände, vermittelt durch oder assoziiert mit CCR5-Chemokin-Rezeptor-Modulation, insbesondere bei Infektion durch das humane Immundefizienzvirus, HIV, verwendet werden. Die Verwendung einer derartigen Kombinationstherapie ist insbesondere hinsichtlich der Behandlung und Prävention von Infektion und Vervielfältigung des humanen Immundefizienzvirus, HIV, und damit verwandter pathogener Retroviren innerhalb eines Patienten, der einer Behandlung bedarf, oder bei jemandem mit dem Risiko, ein solcher Patient zu werden, sachdienlich. Die Fähigkeit derartiger retroviraler Pathogene, sich innerhalb einer relativ kurzen Zeitdauer zu Stämmen zu entwickeln, die gegenüber jeder Monotherapie resistent sind, welche dem Patienten verabreicht wurde, ist in der Literatur gut bekannt. Eine empfohlene Behandlung für HIV ist eine Kombinationswirkstoffbehandlung, die hochaktive bzw. hochwirksame antiretrovirale Therapie ("Highly Active Anti-Retroviral Therapy") oder HAART genannt wird. HAART kombiniert drei oder mehr HIV-Wirkstoffe. Somit können die Verfahren zur Behandlung und die pharmazeutischen Zusammensetzungen

der vorliegenden Erfindung eine erfindungsgemäße Verbindung in Form einer Monotherapie einsetzen, aber die genannten Verfahren und Zusammensetzungen können auch in Form einer Kombinationstherapie verwendet werden, bei welcher eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindung/en in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen therapeutischen Mittel/n, wie jenen, die hierin im Detail weiter beschrieben sind, verabreicht wird/werden.

[0117] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung schließen Kombinationen der vorliegenden Erfindung die Behandlung mit einer Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Solvat davon und einem oder mehreren zusätzlichen therapeutischen Mittel/n ein, ausgewählt aus den Folgenden: HIV-Protease-Inhibitoren (PIs), einschließlich, aber ohne Einschränkung darauf, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Lopinavir, Amprenavir, Atazanavir, Tipranavir, AG1859 und TMC 114; Non-Nucleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Nevirapin, Delaviridin, Capravirin, Efavirenz, 5-{{[3,5-Diethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy}isophthalonitril oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Derivate davon, 5-{{[3-Cyclopropyl-1-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]oxy}isophthalonitril oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Derivate davon, GW-8248, GW-5634 und TMC 125, Nucleosid/Nucleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), einschließlich, aber ohne Einschränkung darauf, Zidovudin, Didanosin, Zalcitabin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Adefovir-Dipivoxil, Tenofovir, Emtricitabin und Alovudin, anderen CCR5-Antagonisten, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:

N-{{(1S)-3-[3-(3-Isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl}-4,4-difluorocyclohexancarboxamid oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Derivate davon, 1-endo-{{8-[[3(3S)-3-(Acetylamino-3-(3-fluorphenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäuremethylester oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Derivate davon,

3-endo-{{8-[[3(3S)-3-(Acetamido)-3-(3-fluorphenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäuremethylester oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Derivate davon,

1-endo-{{8-[[3(3S)-3-(Acetylamino-3-(3-fluorphenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäureethylester oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Derivate davon,

Sch D, ONO4128, GW873140, AMD-887 und CMPD-167, Mitteln, welche die Wechselwirkung von gp120 mit CD4 inhibieren, einschließlich, aber nicht beschränkt darauf, BMS806, BMS-488043, 5-{{(1S)-2-[(2R)-4-Benzoyl-2-methylpiperazin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethoxy}-4-methoxy-pyridin-2-carbonsäuremethylester und 4-{{(1S)-2-[(2R)-4-Benzoyl-2-methylpiperazin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethoxy}-3-methoxy-N-methylbenzamid, anderen Mitteln, welche den Eintritt von HIV in eine Zielzelle inhibieren, einschließlich, aber nicht beschränkt darauf, Enfuvirtid, T1249, PRO542 und PRO140, Integrase-Inhibitoren, einschließlich, aber nicht beschränkt darauf, L-870, 810, und RNaseH-Inhibitoren.

[0118] Ebenfalls eingeschlossen innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon zusammen mit einem oder mehreren zusätzlichen therapeutischen Mittel/n, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Proliferations-Inhibitoren, z. B. Hydroxyharnstoff Immunmodulatoren, wie Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Wachstumsfaktoren (z. B. Sargramostim), Tachykinin-Rezeptor-Modulatoren (z. B. NK1-Antagonisten) und verschiedenen Formen von Interferon oder Interferon-Derivaten, anderen Chemokin-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten, wie CXCR4-Antagonisten (z. B. AMD-070), Mitteln, welche im Wesentlichen die virale Transkription oder RNA-Replikation inhibieren, unterbrechen oder verringern, wie Inhibitoren von tat (transkriptioneller trans-Aktivator) oder nef (negativer regulatorischer Faktor) ("negative regulatory factor"), Mitteln, welche im Wesentlichen die Translation eines oder mehrerer Proteins/Proteine, exprimiert durch den Virus (einschließlich, aber ohne Einschränkung darauf, Herabregulierung der Proteinexpression oder Antagonismus von einem oder mehreren Protein/en), außer der reversen Transkriptase, wie Tat oder Nef, inhibieren, unterbrechen oder verringern, Mitteln, welche die CCR5-Rezeptor-Expression beeinflussen, insbesondere herabregulieren, Chemokinen, die CCR5-Rezeptor-Internalisierung induzieren, wie MIP-1-1 α , MIP-1 β , RANTES und Derivate davon, und anderen Mitteln, die die Virusinfektion inhibieren oder den Zustand der oder die Folge bei HIV-infizierten Individuen durch verschiedene Mechanismen verbessern.

[0119] Mittel, welche die CCR5-Rezeptorexpression beeinflussen (insbesondere herabregulieren), schließen Immunosuppressiva, wie Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Tacrolimus und Cyclosporin A), Steroide, Mittel, welche in die Cytokin-Produktion oder Signalgebung eingreifen, wie Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren (z. B. JAK-3-Inhibitoren, einschließlich 3-{{(3R,4R)-4-Methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}-3-oxopropionitril) und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Derivate davon, Cytokin-An-

tikörper (z. B. Antikörper, die den Interleukin-2 (IL-2)-Rezeptor inhibieren, einschließlich Basiliximab und Dacizumab), und Mittel, welche in die Zellaktivierung oder den Zellzyklus eingreifen, wie Rapamycin, ein.

[0120] Ebenfalls eingeschlossen innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon zusammen mit einem oder mehreren zusätzlichen therapeutischen Mittel/n, welche/s die Metabolismusrate bzw. -geschwindigkeit der erfindungsgemäßen Erfindung verlangsamt/verlangsamen, was zu einer erhöhten Exposition bei den Patienten führt. Die Erhöhung der Exposition in einer derartigen Weise ist als "Boosting" bzw. "Bonstern" bekannt. Dies hat den Vorteil der Erhöhung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung oder der Verringerung der Dosis, die erforderlich ist, um die gleiche Wirksamkeit zu erzielen wie bei einer Dosis ohne Boosting ("unboosted dose"). Der Metabolismus der erfindungsgemäßen Verbindungen schließt oxidative Prozesse, die durch P450 (CYP450)-Enzyme, insbesondere CYP3A4, durchgeführt werden, und Konjugation mittels UDP-Glucuronosyltransferase und sulfatierende Enzyme ein. Somit befinden sich unter den Mitteln, die verwendet werden können, um die Exposition eines Patienten gegenüber einer Verbindung der vorliegenden Erfindung zu erhöhen, jene, die als Inhibitoren mindestens einer Isoform der Cytochrom P450 (CYP450)-Enzyme wirken können. Die Isoformen von CYP450, die vorteilhafterweise inhibiert werden können, schließen ohne Einschränkung darauf CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 ein. Geeignete Mittel, die verwendet werden können, um CYP3A4 zu inhibieren, schließen, ohne Einschränkung darauf, Ritonavir, Saquinavir oder Ketoconazol ein.

[0121] Es wird von einem Fachmann auf dem Gebiet anerkannt werden, dass eine Kombinationswirkstoffbehandlung, wie hierin oben beschrieben, zwei oder mehr Verbindungen mit dem gleichen oder einem verschiedenen Wirkmechanismus umfassen kann. Nur zur Veranschaulichung kann eine Kombination somit eine erfindungsgemäße Verbindung umfassen und: einen oder mehrere NRTIs, einen oder mehrere NRTIs und einen PI, einen oder mehrere NRTIs und einen anderen CCR5-Antagonisten, einen PI, einen PI und einen NNRTI, einen NNRTI, usw.

[0122] Zusätzlich zu der Erfordernis der therapeutischen Wirksamkeit, welche die Verwendung therapeutischer Mittel zusätzlich zu den erfindungsgemäßen Verbindungen erforderlich machen kann, kann es zusätzliche Gründe geben, welche die Verwendung einer Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung und eines anderen bzw. weiteren therapeutischen Mittels, wie bei der Behandlung von Erkrankungen oder Zuständen, welche direkt aus der grundlegenden oder zugrunde liegenden CCR5-Chemokin-Rezeptor-modulierten Erkrankung oder dem entsprechenden Zustand resultieren oder diese indirekt begleiten, erzwingen oder höchst empfehlenswert machen. Z. B. kann es in dem Fall, in dem die grundlegende CCR5-Chemokin-Rezeptormodulierte Erkrankung oder der entsprechende Zustand eine HIV-Infektion und -Vervielfältigung ist, notwendig oder zumindest wünschenswert sein, Hepatitis C-Virus (HCV)-, Hepatitis B-Virus (HBV)-, Humaner-Papillomavirus (HPV)-Infektionen, opportunistische Infektionen (einschließlich Bakterien- und Pilzinfektionen), Neoplasmen und andere Zustände, welche als Ergebnis des immungeschwächten Zustands des behandelten Patienten auftreten, zu behandeln. Andere therapeutische Mittel können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, z. B. um für eine Immunstimulierung zu sorgen oder Schmerzen und Entzündung zu behandeln, welche die ursprüngliche fundamentale HIV-Infektion begleiten.

[0123] Demgemäß schließen therapeutische Mittel zur Verwendung in Kombination mit den Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen oder Solvaten auch Folgendes ein: Interferone, PEGylierte Interferone (z. B. Peginterferon alfa-2a und Peginterferon alfa-2b), Lamivudin, Ribavirin und Emtricitabin zur Behandlung von Hepatitis, Antimykotika, wie Fluconazol, "Fosfluconazole", Itraconazol und Voriconazol, antibakterielle Mittel, wie Azithromycin und Clarithromycin, Interferone, Daunorubicin, Doxorubicin und Paclitaxel zur Behandlung von mit AIDS in Verbindung stehendem Kaposi-Sarkom, und Cidofovir, Fomivirsin, Foscarnet, Ganciclovir und Valcyt zur Behandlung von Cytomegalovirus (CMV)-Retinitis.

[0124] Weitere Kombinationen zur Verwendung gemäß der Erfindung schließen eine Kombination einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon mit einem CCR1-Antagonisten, wie BX-471, einem beta-Adrenoceptor-Agonisten, wie Salmeterol, einem Corticosteroid-Agonisten, wie Fluticason-Propionat, einem LTD4-Antagonisten, wie Montelukast, einem muskarinischen Antagonisten, wie Tiotropium-Bromid, einem PDE4-Inhibitor, wie Cilomilast oder Roflumilast, einem COX-2-Inhibitor, wie Celecoxib, Valdecoxib oder Rofecoxib, einem alpha-2-delta-Liganden, wie Gabapentin oder Pregabalin, einem beta-Interferon, wie REBIF, einem TNF-Rezeptor-Modulator, wie einem TNF-alpha-Inhibitor (z. B. Adalimumab), einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, wie einem Statin (z. B. Atorvastatin), oder einem Immun-suppressivum, wie Cyclosporin, oder einem Makrolid, wie Tacrolimus, ein.

[0125] In den oben beschriebenen Kombinationen können die Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon und (ein) andere/s therapeutische/s Mittel hinsichtlich der Dosierungsformen entweder getrennt oder in Verbindung miteinander und hinsichtlich ihrer Verabreichungszeit entweder simultan oder sequenziell verabreicht werden. Somit kann die Verabreichung einer Komponente des Mittels ("component agent") vor der, gleichzeitig mit der oder nachfolgend auf die Verabreichung der anderen Komponente/n des/der Mittel/s erfolgen.

[0126] Demgemäß stellt die Erfindung in einem weiteren Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon und ein oder mehrere zusätzliche/s therapeutische/s Mittel, bereit.

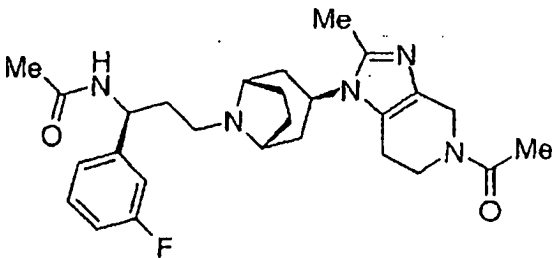
[0127] Es soll anerkannt werden, dass alle Bezugnahmen auf Behandlung hierin heilende, palliative und prophylaktische Behandlung einschließen.

[0128] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele und Herstellungen veranschaulicht, in welchen die folgenden weiteren Abkürzungen verwendet werden können:

h	= Stunde
min	= Minute
LRMS	= Massenspektrum bei geringer Auflösung ("low resolution mass spectrum")
HRMS	= Massenspektrum bei hoher Auflösung ("high resolution mass spectrum")
APCI+	= Chemische Ionisierung bei Atmosphärendruck ("atmospheric pressure chemical ionisation")
ESI+	= Elektrospray-Ionisierung
NMR	= kernmagnetische Resonanz
DC	= Dünnschichtchromatographie
Me	= Methyl

Beispiel 1

N-((1S)-3-[3-endo-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid



[0129] Zu einer gerührten Lösung des Amins N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid (94 mg, 0,21 mmol) in Dichlormethan (5 ml) bei Raumtemperatur wurde Acetylchlorid (18 µl, 0,26 mmol), gefolgt von N,N-Diisopropylethylamin (45 µl, 0,26 mmol) zugegeben. Nach 15 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (5 ml) und Wasser (5 ml) verdünnt und anschließend durch eine Phasentrennungskartusche geleitet. Die organische Komponente wurde durch Darüberleiten eines Stickstoffstroms über die Lösung konzentriert, und das resultierende Gemisch wurde unter Verwendung einer Mega Bond Elut^{Flash} Si-Kartusche (10 g, Varian) unter Elution mit Dichlormethan:Methanol:konzentriertes wässriges Ammoniak (95:5:0,5, Volumen-bezogen) unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Schaum (80 mg, 79%) gereinigt.

LRMS (Elektrospray): m/z [M+Na⁺] 504, [MH⁺] 482

Gefunden C, 63,35; H, 7,32; N, 13,59. C₂₇H₃₆N₅FO₂ · 0,5 CH₂Cl₂ erfordert C, 63,03, H, 7,12; N, 13,36.

[α]_D -21,7° (2,12 mg/ml in MeOH)

Beispiele 2–3

[0130] Diese Beispiele wurden gemäß dem oben für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von

N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(

3-fluorphenyl)propyl}acetamid und der entsprechenden Verbindung der Formel (V) hergestellt. Alle LRMS ergaben sich nach Elektrospray-Ionisierung.

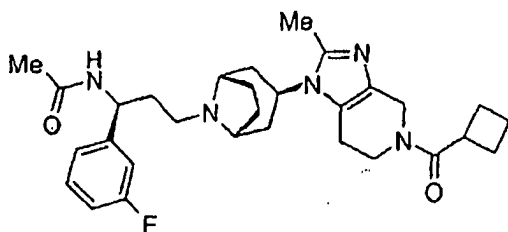
Beispiel 2

LRMS: m/z [MH⁺] 522

Gefunden C, 67,01; H, 7,74; N, 12,94.

C₃₀H₄₀N₅FN₅O₂. 0,1 H₂O erfordert C, 66,77,
H, 7,84; N, 12,93%.

[α]_D -20,9° (2,04 mg/ml in MeOH)



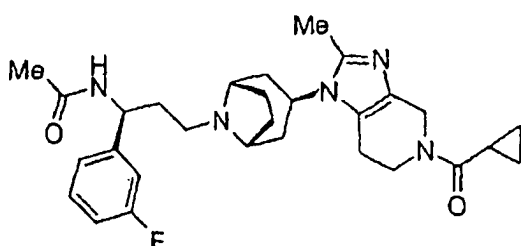
Beispiel 3

LRMS: m/z [MH⁺] 508

Gefunden C, 66,53; H, 7,59; N, 13,23.

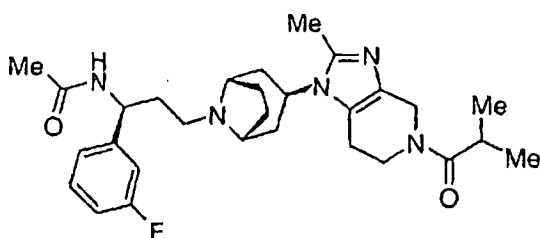
C₂₉H₃₈FN₅O₂. 0,1 H₂O erfordert C, 66,26,
H, 7,67; N, 13,32%.

[α]_D -20,5° (2,38 mg/ml in MeOH)



Beispiel 4

N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid



[0131] Zu einer gerührten Lösung des Amins N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid (19,9 g, 45,3 mmol) in Tetrahydrofuran (500 ml) wurde Triethylamin (7,0 ml, 50,0 mmol), gefolgt von einer tropfenweise Zugabe von Isobutyrylchlorid (5,3 ml, 50 mmol), zugegeben. Nach 1 Stunde wurde eine zweite Portion Isobutyrylchlorid tropfenweise zugegeben (0,5 ml, 5,0 mmol). Nach 0,5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf etwa 300 ml konzentriert, und Ethylacetat (200 ml) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10%iger wässriger K₂CO₃-Lösung (200 ml, G/V) gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organischen Komponenten wurden kombiniert, mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und konzentriert, bis ein bewegliches Öl erhalten wurde, welches gerade begonnen hatte, einen Schaum zu bilden. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst und auf 90°C erhitzt. Wasser (0,5 ml) wurde zu heißen Lösung zugegeben, und das Gemisch wurde langsam auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Präzipitat wurde mittels Filtration gesammelt, mit Ethylacetat (50 ml) gewaschen und unter vermindertem Druck unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (20,9 g, 90%) getrocknet.

LRMS: m/z [MH⁺] 510

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ: 7.29-7.25 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 5.13-5.17 (1H, m), 4.52-4.63 (1H, m), 4.43-4.44 (2H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 2.90-3.06 (1H, m), 2.77-2.84 und 2.69-2.75 (2H, 2xm), 2.39-2.51 (2H, m), 2.36 und 2.35 (3H, 2xs), 2.20-2.30 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.84-1.90 (2H, m), 1.55-1.65 (4H, m), 1.08-1.11 und 1.04-1.06 (6H, 2xm). Rotamere.

Gefunden C, 66,94; H, 7,92; N, 13,47. $C_{29}H_{40}FN_5O_2$. 0,5 H_2O erfordert C, 67,16, H, 7,97; N, 13,50.
 $[\alpha]_D -23,4^\circ$ (1,64 mg/ml in MeOH)

Beispiele 5–7

[0132] Diese Beispiele wurden gemäß dem oben für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid und der entsprechenden Verbindung der Formel (V) hergestellt. Alle LRMS ergaben sich nach Elektrospray(-Ionisierung) mit Ausnahme von Bsp. 6, welches sich nach chemischer Ionisierung bei Atmosphärendruck ergab.

Beispiel 5

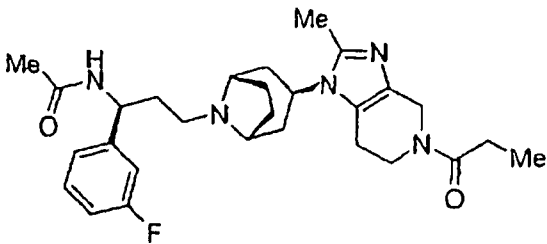
LRMS: m/z 496 $[MH^+]$

Gefunden C, 67,47; H, 7,75; N, 14,06.

$C_{28}H_{38}FN_5O_2$. 0,15 H_2O erfordert C, 67,49,
 H, 7,75; N, 14,05%.

$[\alpha]_D -21,5^\circ$ (2,00 mg/ml in MeOH)

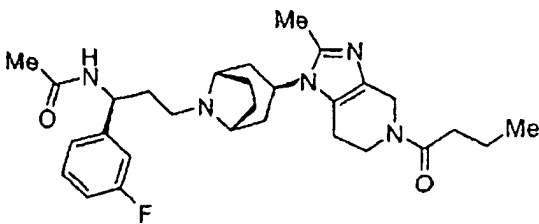
(NMR-Daten folgen am Ende der Tabelle.)



Beispiel 6

LRMS: 532 $[M+Na^+]$, 510 $[MH^+]$

Gefunden C, 65,69; H, 7,97; N, 13,06.



$C_{29}H_{40}FN_5O_2$. 0,1 H_2O erfordert C, 66,01,
 H, 8,02; N, 13,27%.

$[\alpha]_D -25,5^\circ$ (2,14 mg/ml in MeOH)

Beispiel 7

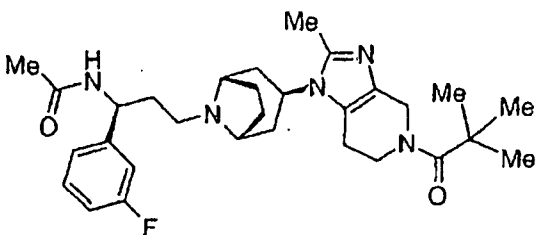
LRMS (Elektrospray): 546 $[M+Na^+]$,

524 $[MH^+]$

Gefunden C, 65,50; H, 7,93; N, 12,45.

$C_{30}H_{42}FN_5O_2$. 0,15 H_2O erfordert C, 65,43,
 H, 8,24; N, 12,72%.

$[\alpha]_D -28,2^\circ$ (2,06 mg/ml in MeOH)



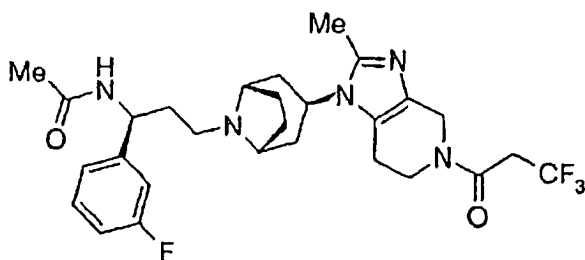
Beispiel 5 – NMR

N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-5-propionyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ : 7.31-7.37 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, d), 7.06-7.10 (1H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 5.14-5.21 (1H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 4.40 und 4.45 (2H, 2xs), 3.81-3.89 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.33-3.41 (2H, m), 2.78-2.86 (1H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.40-2.54 (4H, m), 2.37 und 2.38 (3H, 2xs), 2.23-2.30 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.86-1.93 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.07-1.17 (3H, m). Rotamere.

Beispiel 8

N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-5-(3,3,3-trifluorpropionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid



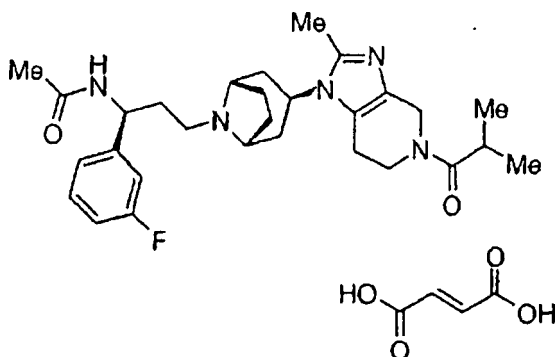
[0133] Zu einer gerührten Lösung von 3,3,3-Trifluorpropionsäure (15 μ l, 1,71 mmol) in Dichlormethan (2 ml) wurden O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (65 mg, 1,71 mmol), Triethylamin (47 μ l, 3,41 mmol), gefolgt von dem Amin N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid (50 mg, 1,14 mmol), zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Stunden lang auf 30°C erhitzt, durch Darüberleiten eines Stickstoffstroms über die Lösung konzentriert und mittels präparativer HPLC (Säule: Phenomenex, C₁₈, 15 × 10 cm, 10 μ m, Flussrate: 20 ml/min, Detektion: 225 nm, Gradient der mobilen Phase: 95:5 bis 5:95 A:B (A: 0,1% Diethylamin in H₂O, B: MeCN)) unter Erhalt der Titelverbindung als Gummi (20 mg) gereinigt.

LRMS (Elektrospray) 550 [MH⁺]

HRMS (Elektrospray). Gefunden 550,2800. C₂₈H₃₆N₅F₄O₂ (MH⁺) erfordert 550,2800.

Beispiel 9

N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid-Fumarat

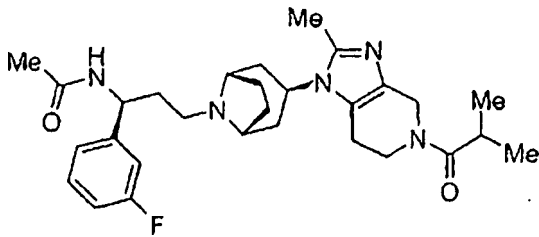


[0134] Zu einer Lösung von N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid (300 mg, 0,59 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) unter Rückfluss wurde eine Lösung von Fumarsäure (68 mg, 0,59 mmol) in heißem Ethanol (2 ml) tropfenweise zugegeben. Nach 48 Stunden wurde Tetrahydrofuran (2 ml) zugegeben, und nach 48 Stunden wurden die Kristalle mittels Filtration gesammelt, mit Tetrahydrofuran (2 ml) gewaschen und unter Erhalt der Titelverbindung als weißes Pulver (110 mg, 30%) luftgetrocknet.

Gefunden C, 62,04; H, 7,26; N, 10,70. C₃₃H₄₄N₅O₆ · 0,75 H₂O erfordert C, 62,00; H, 7,17, N, 10,96.

Beispiel 10

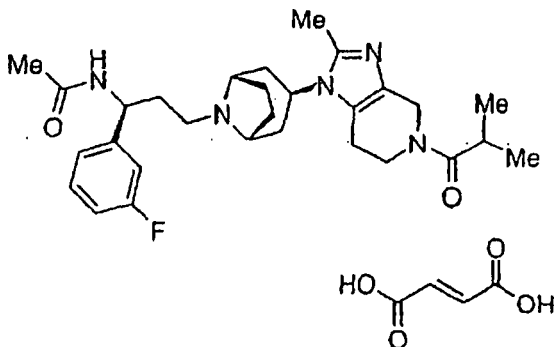
N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid

**[0135]**

N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid (264,4 g, 0,60 mol) wurde zu Propan-2-ol (2,67 l), gefolgt von Kaliumcarbonat (92,7 g, 0,67 mol), zugegeben, und das Ergebnis wurde auf 15°C abgekühlt. Isobutyrylchlorid (97,8 g, 0,91 mol) wurde über 10 Minuten zugegeben, wobei die Temperatur unter 25°C gehalten wurde, und nach 10-minütigem Rühren war die Reaktion vollständig. Kaliumcarbonat (267,2 g) in Wasser (2,40 l) wurde dann zugegeben, und die resultierenden 2 Phasen wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde anschließend mit Ethylacetat (2,67 l) extrahiert, und die vereinigten organischen Stoffe wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid(-lösung) (1,32 l) und Wasser (800 ml) gewaschen, dann unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat (1,07 l) verdünnt und erneut unter Vakuum konzentriert. Diese Rückverdünnungs- und Konzentrierungsstufe wurde wiederholt, und der resultierende Rückstand wurde mit Ethylacetat behandelt, bis ein Gesamtvolumen von 1,07 l erreicht wurde. Dies wurde auf 0–5°C abgekühlt, 2 Stunden lang gerührt, filtriert und mit kaltem Ethylacetat (2 × 130 ml) gewaschen. Das feste Produkt wurde anschließend in einem Vakuumofen bei 50°C unter Erhalt der Titelverbindung (269,8 g, 0,53 mol, 88,0%) getrocknet.

Beispiel 11

N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid-Fumarat

**[0136]**

N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid (554,0 g, 1,08 mol) wurde zu Propan-2-ol (13,85 l), gefolgt von Fumarsäure (126,2 g, 1,09 mol), zugegeben, und das Ergebnis wurde unter Rückfluss erwärmt und 20 Minuten lang gerührt. Diese Lösung wurde dann mittels Filtration bei dieser Temperatur geklärt, bevor sie unter Vakuum auf ein Lösungsmittelvolumen von 4 ml/g, basierend auf der Ausgangssubstanz N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid, konzentriert wurde. Dies wurde auf 0–5°C abgekühlt, 2 Stunden lang gerührt, filtriert und mit kaltem Propan-2-ol (2 × 550 ml) gewaschen. Das feste Produkt wurde anschließend in einem Vakuumofen bei 50°C unter Erhalt der Titelverbindung (495,9 g, 0,79 mol, 72,9%) getrocknet.

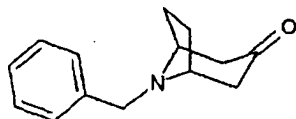
Beispiel 12

[0137] Das (D)-Tartratsalz von N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]

oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid wurde gemäß dem oben für das Fumaratsalz von Beispiel 9 beschriebene Verfahren unter Verwendung von N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid und D-Weinsäure hergestellt. Die PXRD-Peak-Daten werden hierin untenstehend bereitgestellt.

Herstellung 1

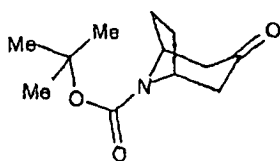
8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on



[0138] Eine Lösung von 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (50 g, 378 mmol) in Salzsäure (0,025 N, 160 ml) wurde 16 Stunden lang auf 0°C abgekühlt. Benzylamin-Hydrochlorid (65 g, 453 mmol), Ketomalonsäure (55 g, 377 mmol) und eine wässrige Lösung von Natriumacetat (300 ml, 0,69 M) wurden zugegeben, und der Reaktionsansatz) wurde bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt. Das Gemisch wurde für weitere 90 Minuten auf 50°C erhitzt, dann in einem Eisbad abgekühlt und mit 2N Natriumhydroxidlösung bis pH 12 basisch gemacht. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende braune Öl wurde unter vermindertem Druck (126°/3 mmHg) unter Erhalt der Titelverbindung als gebrochen-weißer Feststoff (37,81 g) destilliert. LRMS: m/z 216,3 (MH⁺).

Herstellung 2

3-Oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-tert.-butylester

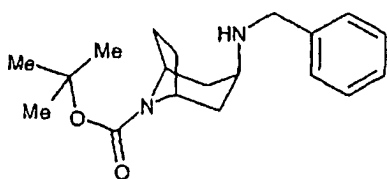


[0139] Ein Gemisch von 8-Benzyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-on (15,0 g, 69,7 mmol), Di-tert.-butyldicarbonat (18,2 g, 83,4 mmol) und 20% G/G Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff (3,0 g) in Ethylacetat (165 ml) wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 269 kPa gerührt. Das Gemisch wurde durch Arbocel[®] filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Hexan:Ether (100:0 bis 50:50) unter Erhalt der Titelverbindung als farbloses Öl, welches beim Stehenlassen kristallisierte (16,2 g), gereinigt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 1.48 (9H, s), 1.60-1.68 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.26-2.34 (2H, m), 2.48-2.82 (2H, m), 4.35-4.58 (2H, m) ppm.

Herstellung 3

3-(Benzylamino)-endo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-tert.-butylester



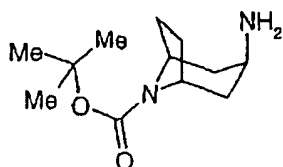
[0140] Eine Lösung von 3-Oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-tert.-butylester (10,0 g, 44,4 mmol), Benzylamin (4,85 ml, 49,7 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (14,11 g, 66,6 mmol) wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Eisessig:Dichlormethan (1:9 V/V, 290 ml) gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck verdampft, und der Rückstand wurde in Ethylacetat (200 ml) gelöst,

dann mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung (50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung eines Elutionsmittels von Dichlormethan:Methanol:konzentriertes wässriges Ammoniak (98:2:0,25) unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (7,00 g) gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 1.42-1.48 (11H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.85-2.19 (5H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.74 (2H, s), 4.03-4.23 (2H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.26-7.32 (4H, m) ppm.

Herstellung 4

3-endo-Amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-tert.-butylester

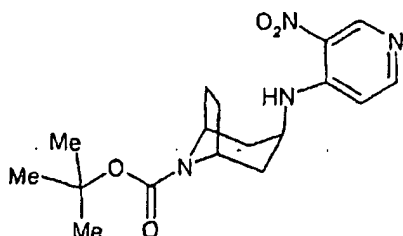


[0141] Ein Gemisch von 3-(Benzylamino)-endo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-tert.-butylester (7,00 g, 22,1 mmol), Ammoniumformiat (7,00 g, 111 mmol) und 20% G/G Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff (0,70 g) in Ethanol (200 ml) wurde auf 50°C erhitzt, bis die Gasentwicklung endete. Das abgekühlte Gemisch wurde durch Arbocel® filtriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung eines Elutionsgradienten von Dichlormethan:Methanol:konzentriertes wässriges Ammoniak (98:2:0,25 bis 95:5:0,5) unter Erhalt der Titelverbindung als farbloses Öl (4,70 g) gereinigt.

LRMS: m/z 227,2 (MH^+).

Herstellung 5

3-endo-[(3-Nitro-4-pyridinyl)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-tert.-butylester

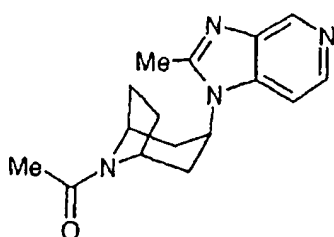


[0142] 3-Amino-endo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-tert.-butylester (3,0 g, 13,2 mmol), 4-Ethoxy-3-nitropyridin-Hydrochlorid (2,7 g, 13,2 mmol) und N-Ethyl-N,N-diisopropylamin (1,89 g, 14,6 mmol) wurden in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (5 ml) gelöst und 18 Stunden lang auf 120°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (150 ml) verdünnt und mit Wasser (3 × 50 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) und Salzlösung (30 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde mittels Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt. Dieser Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und unter Erhalt der Titelverbindung als gelber Feststoff (1,5 g) filtriert.

LRMS: m/z 349 (MH^+).

Herstellung 6

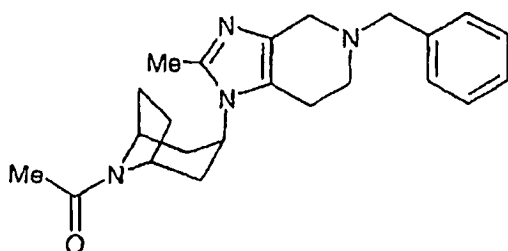
1-endo-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin



[0143] 3-endo-[(3-Nitro-4-pyridinyl)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-tert.-butylester (4,40 g, 12,6 mmol) und Eisenpulver (2,11 g, 37,8 mmol) wurden in Eisessig (50 ml) gelöst, und das Gemisch wurde zwei Stunden lang auf 60°C erhitzt. Essigsäureanhydrid (8 ml) wurde dann zugegeben, und das Gemisch wurde 18 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde durch ein Kissen aus Arbocel® filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (200 ml) und Wasser (200 ml) verteilt, und das Gemisch wurde mit 2 N wässriger Natriumhydroxidlösung auf pH 9 eingestellt. Das Gemisch wurde erneut durch ein Kissen aus Arbocel® filtriert, und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft, und der Rückstand wurde mit Ethylacetat verrieben, filtriert und unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (3,27 g) getrocknet (MgSO₄).
LRMS: m/z 285 (MH⁺).

Herstellung 7

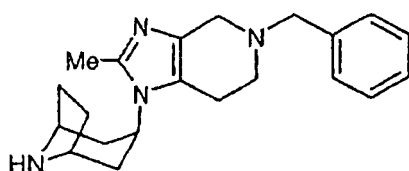
1-endo-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin



[0144] Benzylbromid (1,78 g, 10,4 mmol) wurde zu einer Lösung von 1-endo-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (2,47 g, 8,7 mmol) in Ethanol (20 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 48 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf -70°C abgekühlt, und Natriumborhydrid (0,33 g, 8,7 mmol) wurde portionsweise über zehn Minuten zugegeben. Nach einer Stunde bei -70°C wurde das Reaktionsgemisch auf -40°C erwärmen gelassen, dann erneut auf -70°C abgekühlt und weiteres Natriumborhydrid (0,33 g, 8,7 mmol) wurde zugegeben. Nach einer weiteren Stunde bei -70°C wurde Wasser (10 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Ethanol wurde unter vermindertem Druck verdampft, und der wässrige Rückstand wurde mit Dichlormethan (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Silicagel unter Elution mit einem Lösungsmittelgradienten von Ethylacetat:Methanol:Diethylamin (100:0:2, Volumenbezogen, unter Änderung auf 98:2:2 und dann auf 95:5:2) gereinigt. Produkt-enthaltende Fraktionen wurden unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Schaum (2,23 g) eingedampft.
LRMS: m/z 379 (MH⁺).

Herstellung 8

1-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

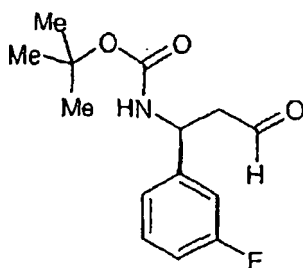


[0145] 1-endo-(8-Acetyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (2,23 g, 5,89 mmol) wurde in 6N wässriger Salzsäure (30 ml) gelöst und 18 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe von 2N wässriger Natriumhydroxidlösung auf pH 10 eingestellt und mit Dichlormethan (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Silicagel unter Elution mit einem Lösungsmittelgradienten von Dichlormethan:Methanol:Diethylamin (100:0:0,5, Volumenbezogen, unter Änderung auf 93:7:1) gereinigt. Produkt-enthaltende Fraktionen wurden unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Schaum (1,47 g) eingedampft.

LRMS (Elektrospray): m/z [M+H]⁺ 337.

Herstellung 9

(1S)-1-(3-Fluorphenyl)-3-oxopropylcarbaminsäure-tert.-butylester

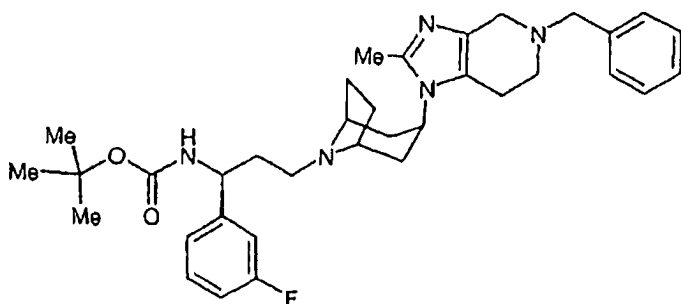


[0146] Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Dichlormethan, 39 ml, 39 mmol) wurde auf -78°C abgekühlt und tropfenweise zu einer Lösung von (3S)-3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluorphenyl)propansäuremethylester (WO 0039125, S. 60, Herstellung 12) (5,4 g, 18,2 mmol) in Dichlormethan (100 ml) bei -78°C zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei -78°C 30 Minuten lang gerührt, dann wurde Methanol (50 ml, vorgekühlt auf -78°C) zugegeben. Die Reaktion wurde 30 Minuten lang gerührt, dann wurde 2 N Salzsäure (250 ml) zugegeben. Das zweiphasige Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, die Schichten wurden getrennt, und die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter vermindertem Druck unter Erhalt der Titelverbindung als klares, farbloses Öl, 4,8 g, eingedampft.

LRMS: m/z 268,1 (MH^+).

Herstellung 10

(1S)-3-[3-endo-(5-Benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-Fluorphenyl)propylcarbaminsäure-tert.-butylester

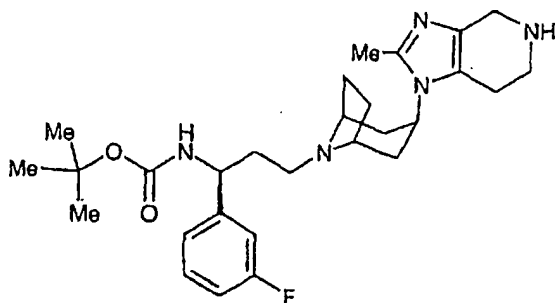


[0147] Essigsäure (0,39 g, 6,4 mmol) wurde zu einer gerührten Lösung von 1-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-5-benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (2,16 g, 6,4 mmol) und (1S)-1-(3-Fluorphenyl)-3-oxopropylcarbaminsäure-tert.-butylester (2,06 g, 7,7 mmol), gelöst in Dichlormethan (25 ml), unter Stickstoff bei Raumtemperatur zugegeben. Natriumtriacetoxylborhydrid (1,63 g, 7,7 mmol) wurde dann zugegeben, und die Reaktion wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) und Dichlormethan (50 ml) verteilt. Die organische Phase wurde entfernt, und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Silicagel unter Elution mit einem Lösungsmittelgradienten von Dichlormethan:Methanol:konzentriertes wässriges Ammoniak (99:1:0,1, Volumen-bezogen unter Änderung auf 96:4:0,4) gereinigt. Produkt-enthaltende Fraktionen wurden unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Schaum (2,56 g) eingedampft.

LRMS (Elektrospray): m/z [M+H]⁺ 588.

Herstellung 11

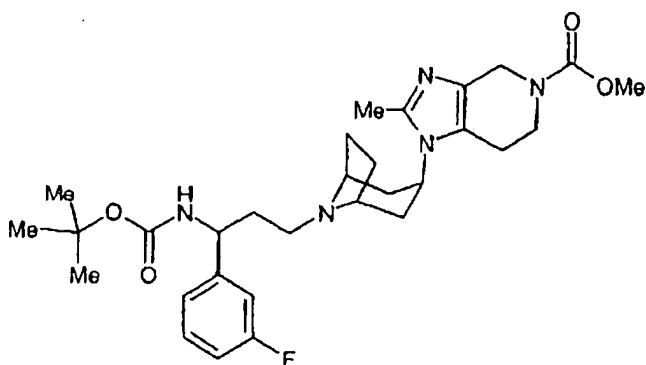
(1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propylcarbaminsäure-tert.-butylester



[0148] Ein Gemisch aus (1S)-3-[3-endo-(5-Benzyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propylcarbaminsäure-tert.-butylester (2,55 g, 4,34 mmol), Ammoniumformiat (2,73 g, 43,4 mmol) und 20% G/G Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff (0,25 g) in Ethanol (35 ml) wurde auf 60°C erhitzt. Nach einer Stunde wurde zusätzliches Ammoniumformiat (0,63 g, 10,1 mmol) zugegeben, und das Erhitzen bei 60°C wurde für weitere zwei Stunden fortgesetzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde dann durch Arbocel® filtriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (100 ml) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) verteilt, die organische Phase wurde abgetrennt und mit Wasser (30 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Silicagel unter Elution mit einem Lösungsmittelgradienten von Dichlormethan:Methanol:konzentriertes wässriges Ammoniak (99:1:0,1 unter Änderung auf 93:7:1) unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Schaum (1,50 g) gereinigt. LRMS (Elektrospray): m/z [M+H]⁺ 498.

Herstellung 12

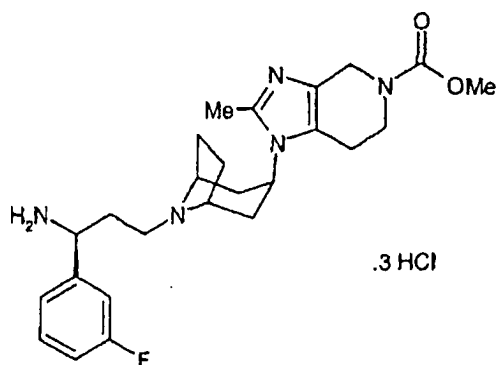
1-endo-(8-((3S)-3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluorphenyl)propyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäuremethylester



[0149] Methylchloroformiat (0,167 g, 1,76 mmol) wurde zu einer Lösung von (1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propylcarbaminsäure-tert.-butylester (0,80 g, 1,60 mmol) in Dichlormethan (10 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur zugegeben. Der Reaktion(sansatz) wurde bei Raumtemperatur 1,5 Stunden lang gerührt und dann mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde entfernt, und die wässrige Schicht wurde mit mehr Dichlormethan (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte wurden getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Silicagel unter Elution mit einem Lösungsmittelgemisch von Dichlormethan:Methanol:konzentriertes wässriges Ammoniak (99:1:0,1 unter Änderung auf 93:7:1) unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Schaum (0,84 g) gereinigt. LRMS (Elektrospray): m/z [M+H]⁺ 556.

Herstellung 13

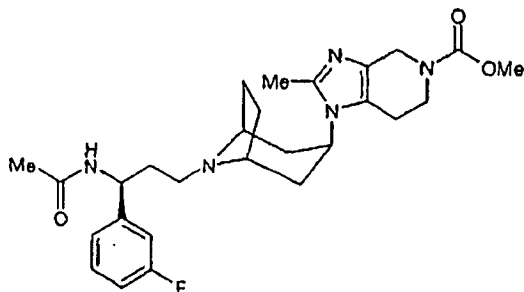
1-endo-{8-[(3S)-3-Amino-3-(3-fluorphenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäuremethylester-Trihydrochlorid



[0150] Chlorwasserstoffgas wurde durch eine Lösung von 1-endo-(8-[(3S)-3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-3-(3-fluorphenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäuremethylester (0,83 g, 1,50 mmol) in Dichlormethan (15 ml) bei 0°C hindurchperlen gelassen, bis die Lösung gesättigt war. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und eine Stunde lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft, und der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 ml) suspendiert. Dieses Verfahren wurde unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Feststoff (0,82 g) dreimal wiederholt. LRMS (Elektrospray): m/z [M+H]⁺ 456.

Herstellung 14

1-endo-{8-[(3S)-3-(Acetylamino)-3-(3-fluorphenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäuremethylester

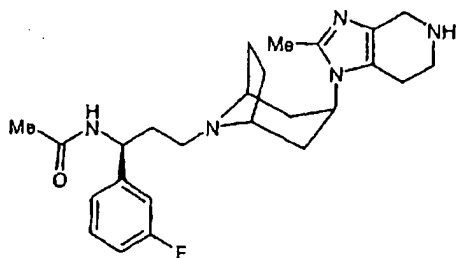


[0151] Acetylchlorid (0,062 g, 0,79 mmol) wurde zu einer Lösung von 1-endo-{8-[(3S)-3-Amino-3-(3-fluorphenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäuremethylester-Trihydrochlorid (0,409 g, 0,72 mmol) und Triethylamin (0,33 g, 3,25 mmol), gelöst in Dichlormethan (10 ml), unter Stickstoff bei Raumtemperatur zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde dann mit Wasser (10 ml), 1 N Natriumhydroxidlösung (10 ml) und Salzlösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie an Silicagel unter Elution mit einem Lösungsmittelgradienten von Dichlormethan:Methanol:konzentriertes wässriges Ammoniak (99:1:0,1, Volumen-bezogen, unter Änderung auf 97:3:0,3) gereinigt. Produkt-enthaltende Fraktionen wurden unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Schaum (0,24 g) eingedampft.

[0152] LRMS (Elektrospray): m/z [M+H]⁺ 498.

Herstellung 15

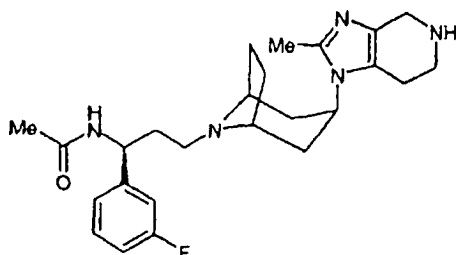
N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid



[0153] Zu einer gerührten Lösung von 1-endo-{8-[(3S)-3-(Acetylamino)-3-(3-fluorphenyl)propyl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäuremethylester (13,27 g, 26,7 mmol) in Propan-2-ol (80 ml) wurde 2 M wässrige Natriumhydroxidlösung (120 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde unter Rückfluss 48 Stunden lang erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Ethylacetat (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Komponenten wurden mit Salzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Das rohe Produktgemisch wurde mittels Flash-Säulenchromatographie unter Elution mit Dichlormethan:Methanol:konzentriertes wässriges Ammoniak (90:10:1, dann 80:20:1, Volumen-bezogen) unter Erhalt der Titelverbindung als weißer Schaum (8,54 g, 73%) gereinigt. LRMS (chemische Ionisierung bei Atmosphärendruck): m/z [MH⁺] 440

Herstellung 16

N-((1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid



[0154] 1-endo-{8-[(3S)-3-(Acetylamino)-3-(3-fluorphenyl)propyl]-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carbonsäuremethylester-(L)-Tartrat (WO 03/084954, Beispiel 46) (898 g, 1,39 mol) wurde zu Dichlormethan (4,5 l) und Wasser (4,5 l) zugegeben. Wässriges Natriumhydroxid (10 M, 450 ml) wurde dann zugegeben, und das Ergebnis wurde 15 Minuten lang gerührt. Die zwei Phasen wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit weiterem Dichlormethan (2,25 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Stoffe wurden dann konzentriert, und das resultierende Öl wurde in Propan-2-ol (4,5 l) gelöst. Wässrige Natriumhydroxid(-lösung) (2 M, 6,93 l, 13,9 mol) wurde dann zugegeben, und das zweiphasige Gemisch wurde 65 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (4,5 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Stoffe wurden dann mit gesättigter wässriger Natriumchlorid(-lösung) (4,5 l) gewaschen und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat (9 l) verdünnt und erneut unter Vakuum konzentriert. Schließlich wurde mehr Ethylacetat (4,5 l) zugegeben, und die resultierende Aufschlammung wurde bei 0–5°C 1 Stunde lang gerührt, filtriert und mit kaltem Ethylacetat (2 × 450 ml) gewaschen. Das feste Produkt wurde anschließend in einem Vakuumofen bei 40°C unter Erhalt der Titelverbindung (547,2 g, 1,24 mol, 89,8%) getrocknet. Die LRMS-Daten für die Titelverbindung waren identisch mit denjenigen der Titelverbindung aus Herstellung 15.

Biologische Daten

[0155] Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate und Derivate, die Chemokin-Rezeptor-Aktivität zu modulieren, wird mittels einer Methodologie gezeigt, die im

Fachgebiet bekannt ist, wie durch Verwenden des Assays für CCR5-Bindung, wobei den Vorgehensweisen gefolgt wird, die in Combadiere et al., J. Leukoc. Biol., 60, 147–52 (1996), offenbart sind, und/oder durch Verwenden der Assays auf intrazelluläre Calciummobilisierung, wie von denselben Autoren beschrieben. Zelllinien, die den Rezeptor von Interesse exprimieren, schließen jene ein, die den Rezeptor natürlicherweise exprimieren, wie PM-1, oder IL-2-stimulierte Lymphozyten des peripheren Blutes ("peripheral blood lymphocytes") (PBL) oder eine Zelle, die so manipuliert wurde, dass sie einen rekombinanten Rezeptor exprimiert, wie CHO, 300.19, L1.2 oder HEK-293.

[0156] Die Verbindung aus Beispiel 4 wies IC_{50} -Werte von 7,5 nM (MIP-1 α), 7,3 nM (MIP-1 β) und 6,7 nM (RANTES) auf, wenn sie unter Verwendung des Assays für CCR5-Bindung gemäß Combadiere et al. (ibid) getestet wurde.

[0157] Die Verbindung aus Beispiel 5 wies IC_{50} -Werte von 2,7 nM (MIP-1 α), 2,4 nM (MIP-1 β) und 1,9 nM (RANTES) auf, wenn sie unter Verwendung des Assays für CCR5-Bindung gemäß Combadiere et al. (ibid) getestet wurde.

[0158] Alle Beispiele waren wirksame Antagonisten mit IC_{50} -Werten von weniger als 100 nM (MIP-1 β), wenn sie unter Verwendung des Assays für intrazelluläre Calciummobilisierung gemäß Combadiere et al. (ibid) getestet wurden.

[0159] Die pharmakologische Aktivität bzw. Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate und Derivate wird weiter unter Verwendung eines Assays zur gp160-induzierten Zell-Zell-Fusion, um die IC_{50} -Werte der Verbindungen gegen die HIV-1-Fusion zu bestimmen, gezeigt. Der Assay auf gp160-induzierte Zell-Zell-Fusion verwendet eine HeLa P4-Zelllinie und eine CHO-Tat10-Zelllinie.

[0160] Die HeLa P4-Zelllinie exprimiert CCR5 und CD4 und wurde mit HIV-1-LTR- β -Galactosidase transfiguriert. Das Medium für diese Zelllinie ist Dulbeccos modifiziertes Eagle-Medium ("Dulbecco modified eagle's medium") (D-MEM) (ohne L-Glutamin), enthaltend 10% fötales Kälberserum ("foetal calf serum") (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (Pen/Strep, 100 U/ml Penicillin + 10 mg/ml Streptomycin) und 1 μ g/ml Puromycin.

[0161] Die CHO-Zelllinie ist ein Tat(transkriptioneller trans-Aktivator)-exprimierender Klon einer CHO-JRR17.1-Zelllinie, die mit pTat puro-Plasmid transfiguriert wurde. Das Medium für diese Zelllinie ist ein reichhaltiges Medium bzw. Rich-Medium ("rich medium") zur Säugerzellkultur, ursprünglich entwickelt am Roswell Park Memorial Institute, RPMI1640 (ohne L-Glutamin), enthaltend 10% FCS, 2 mM L-Glutamin, 0,5 mg/ml Hygromycin B und 12 μ g/ml Puromycin. Die CHO-JRR17.1-Linie exprimiert gp160 (JRFL) und ist ein Klon, der aufgrund seiner Fähigkeit, mit einer CCR5/CD4-exprimierenden Zelllinie zu fusionieren, ausgewählt bzw. selektiert wurde.

[0162] Bei der Zellfusion ist Tat, das in der CHO-Zelle vorhanden ist, befähigt, die lange terminale Wiederholung ("long terminal repeat") (LTR) von HIV-1, die in der HeLa-Zelle vorhanden ist, zu transaktivieren, was zur Expression des β -Galactosidase-Enzyms führt. Diese Expression wird dann unter Verwendung eines Fluor Ace™ β -Galactosidase-Reporter-Assay-Kits (Bio-Rad, Kat.-Nr. 170-3150) gemessen. Dieser Kit ist ein quantitativer Fluoreszenzassay, der den Expressionslevel von β -Galactosidase unter Verwendung von 4-Methylumbelliferylgalactopyranosid (MUG) als Substrat bestimmt. β -Galactosidase hydrolysiert das fluorogene Substrat, was in der Freisetzung des fluoreszierenden Moleküls 4-Methylumbelliferon (4MU) resultiert. Die Fluoreszenz von 4-Methylumbelliferon wird dann mittels eines Fluorometers unter Verwendung einer Anregungswellenlänge von 360 nm und einer Emissionswellenlänge von 460 nm gemessen.

[0163] Verbindungen, die die Fusion inhibieren, werden zu einem verringerten Signal führen, und nach Solubilisierung in einem geeigneten Lösungsmittel und Verdünnung im Kulturmedium kann eine Dosis-Reaktions-Kurve für jede Verbindung verwendet werden, um die IC_{50} -Werte zu berechnen.

[0164] Alle Verbindungen aus den Beispielen der Erfindung weisen gemäß dem obigen Verfahren IC_{50} -Werte von weniger als 10 nM auf. Die Verbindungen der Beispiele 1 und 5 weisen entsprechend IC_{50} -Werte von 130 und 120 pM auf.

Pulver-Röntgenbeugungs ("Powder X-Ray Diffraction") (PXRD)-Daten

[0165] Alle PXRD-Bilder wurden auf einem Broker D5000 Pulver-Diffraktometer über den 2-Theta-Winkelbereich 2–55° mit einer Schrittgröße von 0,02° aufgenommen. Die Probe wurde rotieren gelassen, während sie mit Kupfer-K-alpha-Röntgenstrahlen (Wellenlänge = 1,5046 Angström), gefiltert mit einem Graphit-Monochromator ($\lambda = 0,15405$ nm), bestrahlt wurden, wobei die Röntgenröhre bei 40 kV/40 mA betrieben wurde. Das Diffraktometer wurde mit einer Standardquarzprobe vor und nach der Datenaufzeichnung für jede Probe kalibriert.

[0166] Die Hauptpeaks (in Grad 2-Theta) der PXRD-Bilder für die Beispiele 10, 11 und 12 werden in den folgenden Tabellen veranschaulicht:

Tabelle 1: Die PXRD-Peak-Daten für

N-((S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid

Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)	Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)	Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)
8,1	90,5	17,0	49,6	24,1	35,8
9,0	20,9	17,8	80,7	24,8	29,5
9,8	12,8	18,3	67,4	25,4	38,0
10,7	89,1	18,6	43,6	25,6	34,6
11,3	39,8	18,9	48,3	26,2	43,0
12,3	100,0	19,9	39,2	27,0	21,3
13,1	24,2	20,5	48,3	27,9	28,6
14,1	67,3	21,0	43,8	28,9	25,5
14,5	19,4	21,5	50,4	29,4	24,6
15,8	55,4	22,5	51,4	30,0	21,7
16,3	49,9	23,1	46,1	35,9	18,9
16,6	48,5	23,3	54,9		

Tabelle 2: Die PXRD-Peak-Daten für

N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid-Fumarat.

Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)	Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)	Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)
6,7	38,6	19,1	18,2	25,0	12,9
10,0	34,1	19,6	77,8	25,5	10,1
10,2	17,7	20,1	10,2	26,7	17,6
10,4	36,2	20,6	65,2	28,3	24,1
10,9	16,2	20,8	23,4	28,6	13,6
12,8	13,1	21,1	42,3	29,0	10,1
13,6	10,1	22,2	20,2	29,7	19,0
16,7	100,0	22,6	24,1	30,0	12,8
17,0	16,1	22,9	37,0	31,0	11,0
17,6	32,0	23,4	12,3	33,0	15,2
18,2	31,1	24,8	14,3	34,6	13,2
18,4	77,8				

Tabelle 3: Die PXRD-Peak-Daten für

N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid-(D)-Tartrat.

Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)	Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)	Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)
5,0	12,5	16,6	42,4	28,0	21,2
6,9	59,6	17,1	100,0	29,1	25,7
9,0	17,1	18,0	65,1	29,7	21,6
9,2	10,9	18,5	50,0	30,9	17,2
10,0	14,6	19,0	27,1	32,1	21,0
10,4	17,3	19,5	23,9		
11,0	15,1	20,0	31,5		
12,4	14,5	20,8	30,6		
13,6	12,5	21,2	42,2		
14,4	13,7	21,4	39,0		
14,8	10,1	22,5	41,6		
16,4	41,3	25,0	15,8		

[0167] Eine PXRD-Bild-Simulation für N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid-Fumarat, die 2-Theta-Winkel, die Abstände d und die relativen Intensitäten einbezieht, wurde aus seiner Einkristallstruktur unter Verwendung des "Reflex Powder Diffraction"-Moduls von Accelrys Materials Studio™ [Version 2.2] berechnet. Die entsprechenden Simulationsparameter waren:

Wellenlänge = 1,540562 Å (Cu K α)

Polarisationsfaktor = 0,5

Pseudo-Voigt-Profil (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002)

[0168] Die Haupt-Peaks (in Grad 2-Theta) des simulierten PXRD-Bilds für N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid-Fumarat sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Simulierte PXRD-Peak-Daten für

N-((1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl)acetamid-Fumarat

Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)	Winkel (°2-Theta)	Intensität (%)
6,7	59,4	19,6	98,3
10,0	64,5	20,6	56,8
10,5	67,7	21,2	45,1
11,0	28,8	22,2	13,8
12,8	12,7	22,5	16,1
13,6	17,0	22,9	39,1
16,7	93,8	23,4	10,0
17,0	19,6	26,8	11,2
17,7	32,3	28,3	15,5
18,2	30,0	28,6	10,8
18,5	100,0	29,7	14,1
19,1	15,4	30,0	11,6

Differentialscanningkalorimetrie-Daten

[0169] Alle DSC-Daten wurden auf einem Perkin Elmer PYRIS Diamond-DSC mit Autosampler mit einem Stickstoffgasfluss aufgenommen. Die Proben wurden in 50 μl -Aluminiumschalen mit Löchern und Deckeln platziert und von 10–300°C mit einer Geschwindigkeit von 20°C min^{-1} erhitzt.

N-{(1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid

Probengröße 3,016 mg
Endothermer Peak bei 118°C – Schmelzen

N-{(1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid-Fumarat

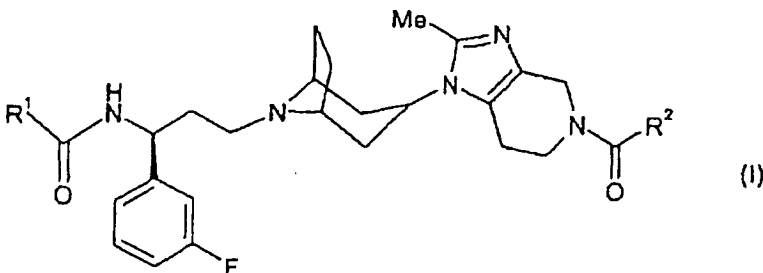
Probengröße 2,905 mg
Endothermer Peak bei 219°C – Schmelzen
Endothermes Ereignis bei 228°C
Exothermes Ereignis bei 246°C

N-{(1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid-(D)-Tartrat

Probengröße 2,979 mg
Endothermer Peak bei 217°C – Schmelzen

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, worin:

R¹ C₁-C₆-Alkyl ist; und

R² C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl ist, wobei das Alkyl gegebenenfalls mit CF₃ substituiert ist.

2. Verbindung, wie in Anspruch 1 beansprucht, worin R¹ C₁-C₄-Alkyl ist.

3. Verbindung, wie in Anspruch 1 oder 2 beansprucht, worin R¹ Methyl ist.

4. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 beansprucht, worin R² C₁-C₄-Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit CF₃.

5. Verbindung, wie in einem der vorhergehenden Ansprüche beansprucht, worin R² Methyl, Ethyl oder i-Propyl ist.

6. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 beansprucht, worin R² Cyclopropyl oder Cyclobutyl ist.

7. Verbindung, wie in Anspruch 1 beansprucht, welche ausgewählt ist aus:

N-{(1S)-3-[3-endo-(5-Acetyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid;

N-{(1S)-3-[3-endo-(5-Cyclobutancarboxyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid;

N-{(1S)-3-[3-endo-(5-Cyclopropancarbonyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid;
 N-{(1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid;
 N-{(1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-5-propionyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid;
 N-{(1S)-3-[3-endo-(5-Butyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid;
 N-{(1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-5-(2,2-dimethylpropionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid;
 N-{(1S)-3-[3-endo-(2-Methyl-5-(3,3,3-trifluorpropionyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid;
 und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate davon.

8. Verbindung, wie in Anspruch 1 beansprucht, welche N-{(1S)-3-[3-endo-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorphenyl)propyl}acetamid-Fumarat ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein Solvat davon, gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Exzipiens/Exzipienzien, Verdünnungsmittel/Verdünnungsmitteln oder Träger/Trägern einschließt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, die ein oder mehrere zusätzliches/zusätzliche therapeutisches/therapeutische Mittel einschließt.

11. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung als Medikament.

12. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung einer Störung, in welche die Modulation von CCR5-Rezeptoren einbezogen ist.

13. Verbindung gemäß Anspruch 12, wobei die Störung HIV, eine retrovirale Infektion, genetisch in Verbindung stehend beziehungsweise verwandt mit HIV, Aids oder eine Entzündungserkrankung ist.

14. Verbindung gemäß Anspruch 12, wobei die Störung multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis oder Transplantatabstoßung ist.

15. Verbindung gemäß Anspruch 12, wobei die Störung entzündliche Darmerkrankung, Endometriose, Diabetes Typ I, Nierenerkrankungen, Fibrose, chronische Pankreatitis, entzündliche Zustände der Lunge, Enzephalitis, chronisches Herzversagen, ischämische Herzerkrankung, Psoriasis, Schlaganfall, Adipositas, ZNS-Erkrankungen, Anämie, Restenose, arteriosklerotische Plaque, atopische Dermatitis, chronische Pankreatitis, Krebs, Schmerz oder eine Stressreaktion, resultierend aus einem chirurgischen Eingriff, einer Infektion, Verletzung oder einem anderen traumatischen Insult, ist.

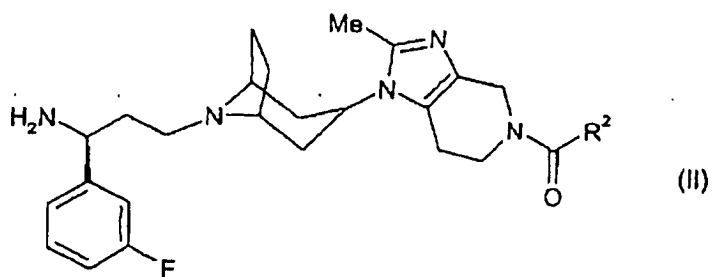
16. Verbindung gemäß Anspruch 12, wobei die Störung HBV, HCV, Pest, Pockenvirus, Toxoplasmose, Mycobacterium, trypanosomale (Infektion), Pneumonie oder Zytopsporidiose („cytopsporidiosis“) ist.

17. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Störung, in welche die Modulation von CCR5-Rezeptoren einbezogen ist.

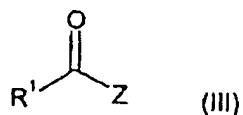
18. Verwendung gemäß Anspruch 17, wobei die Störung HIV, eine retrovirale Infektion, genetisch in Verbindung stehend mit bzw. verwandt mit HIV, Aids oder eine entzündliche Erkrankung ist.

19. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, welches umfasst:

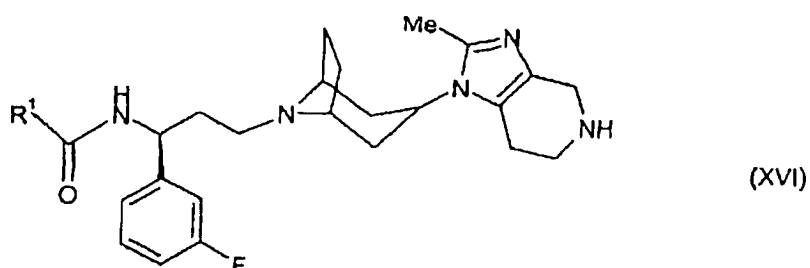
(A) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)



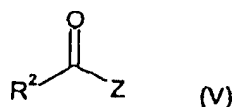
mit einer Verbindung der Formel (III)



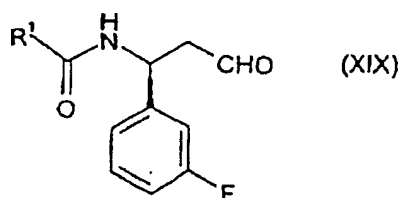
unter konventionellen Carbonsäure/Amin-Kupplungsbedingungen;
(B) Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVI)



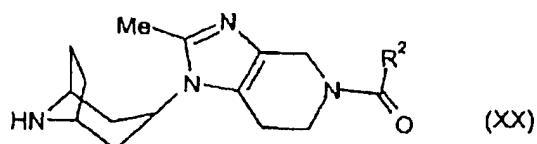
mit einer Verbindung der Formel (V)



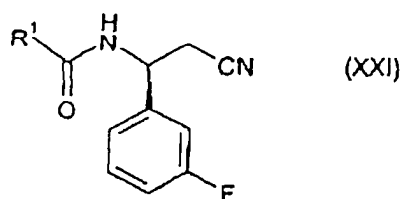
unter konventionellen Carbonsäure/Amin-Kupplungsbedingungen;
(C) Reduktive Aminierung eines Aldehyds der Formel (XIX)



mit einem Amin der Formel (XX)

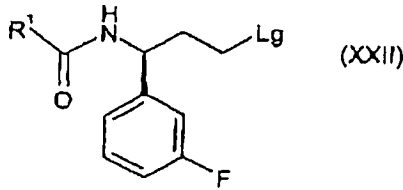


unter konventionellen Bedingungen;
(D) Reduktive Aminierung eines Nitrils der Formel (XXI)



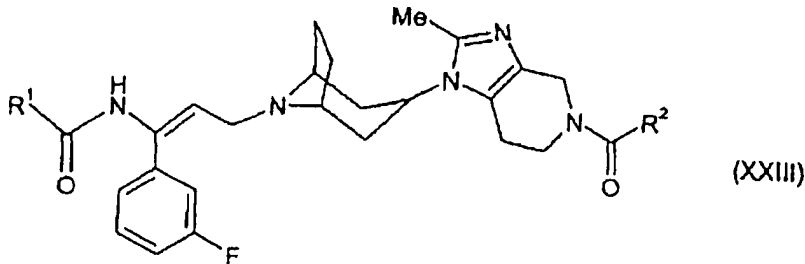
mit einem Amin der Formel (XX) unter konventionellen Bedingungen;

(E) Alkylierung eines Amins der Formel (XX) oder eines Salzes davon mit einer Verbindung der Formel (XXII)



unter konventionellen Alkylierungsbedingungen;

(F) Asymmetrische Reduktion eines Enamids der Formel (XXIII)



unter konventionellen Reduktionsbedingungen; oder

(G) Umsetzen des Amins der Formel (II) oder eines Metallsalzes davon (d. h. eine deprotonierte Form) mit einem Ester der Formel (XXIV)



unter konventionellen Bedingungen;

worin R^1 und R^2 wie in Anspruch 1 für eine Verbindung der Formel (I) definiert sind, Lg eine Abgangsgruppe ist, die für eine aliphatische nucleophile Substitution geeignet ist, und EsGp eine Ester-bildende Gruppe ist.

20. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen therapeutischen Mittel/Mitteln.

21. Kombination gemäß Anspruch 20, wobei das zusätzliche therapeutische Mittel oder die zusätzlichen therapeutischen Mittel aus jenen ausgewählt ist/sind, die bei der Behandlung von Erkrankungen, die durch CCR5-Rezeptor-Modulation vermittelt werden oder damit assoziiert sind, zweckmäßig sind.

22. Kombination gemäß Anspruch 21, wobei das zusätzliche therapeutische Mittel oder die zusätzlichen therapeutischen Mittel aus jenen ausgewählt ist/sind, die bei der Behandlung von HIV zweckmäßig sind.

23. Kombination gemäß einem der Ansprüche 20 bis 22, wobei das zusätzliche therapeutische Mittel oder die zusätzlichen therapeutischen Mittel ausgewählt ist/sind aus HIV-Protease-Inhibitoren, Non-Nucleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nucleosid/Nucleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, anderen CCR5-Antagonisten, Mitteln, welche die Wechselwirkung von gp120 mit CD4 inhibieren, anderen Mitteln, die das Eindringen von HIV in die Zielzelle inhibieren, Integrase-Inhibitoren und RNaseH-Inhibitoren.

24. Kombination gemäß Anspruch 20, wobei das zusätzliche therapeutische Mittel ein CY23A4-Inhibitor ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen