



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 01 259 T2 2005.09.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 363 902 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 01 259.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE02/00269**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 711 619.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/066460**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.02.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **29.08.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.11.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **15.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.09.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/12**

**C07D 401/14, C07D 405/12, C07D 405/14,  
C07D 411/12, C07D 411/14, C07D 413/12,  
C07D 413/14, C07D 417/12, C07D 417/14,  
C07D 419/12, C07D 419/14**

(30) Unionspriorität:

**0104050 19.02.2001 GB**

(73) Patentinhaber:

**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BROUGH, Stephen, Loughborough, Leics. LE11  
5RH, GB; MCINALLY, Thomas, Loughborough,  
Leics. LE11 5RH, GB; PERRY, Matthew,  
Loughborough LE11 5RH, GB; SPRINGTHORPE,  
Brian, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH,  
GB**

(54) Bezeichnung: **CHEMISCHE VERBINDUNGEN**

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperidinverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung bei der Therapie.

**[0002]** In WO 99/25686 und WO 00/69820 werden cyclische Aminderivate als Verbindungen, die die Wirkung von Chemokinen auf Zielzellen inhibieren, beschrieben. In WO 00/53600 werden Piperidinderivate als CCR3-Rezeptorinhibitoren beschrieben. In WO 01/14333 werden substituierte Piperidinverbindungen beschrieben, die zur Verwendung als Modulatoren der Chemokinrezeptoraktivität geeignet sind. In WO 01/87839 werden pharmazeutisch wirksame Piperidinderivate beschrieben, die als Modulatoren der Chemokinrezeptoraktivität wirken.

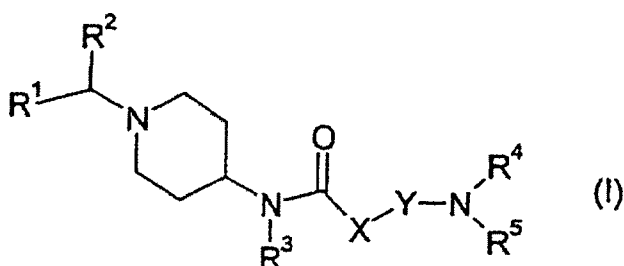
**[0003]** Chemokine spielen eine wichtige Rolle bei der Immun- und Entzündungsantwort der verschiedenen Krankheiten und Störungen, einschließlich Asthma und allergischen Krankheiten sowie Autoimmunpathologien, wie rheumatoider Arthritis und Artherosklerose. Bei diesen kleinen sezernierten Molekülen handelt es sich um eine wachsende Superfamilie von Proteinen mit einem Molekulargewicht von 8–14 kDa, die durch eine Struktur mit vier konservierten Cysteinen gekennzeichnet ist. Die Chemokin-Superfamilie kann in zwei Hauptgruppen mit charakteristischen Strukturmotiven unterteilt werden, nämlich die Cys-X-Cys-Familie (C-X-C-Familie) und die Cys-Cys-Familie (C-C-Familie). Diese unterscheiden sich auf der Basis des Einschubs einer einzigen Aminosäure zwischen den beiden NH-proximalen Cysteinresten und Sequenzähnlichkeit.

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

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

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

**[0007]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I):



worin:

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Halogenalkoxy, Nitro oder Cyano substituiertes Phenyl steht;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl stehen;

R<sup>5</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl steht, wobei die Aryl- und Heteroarylgruppierungen von R<sup>5</sup> gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)), OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, Methylendioxy, Nitro oder Cyano substituiert sind;

X für (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, worin n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, steht;

Y für einen 2,4-, 2,5- oder 3,5-verknüpfenden 5-gliedrigen Heteroarylring mit 2 oder 3 unabhängig aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen steht und gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist;

R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (mit der Maßgabe, daß kein Acetal oder Aminoaldehyd gebildet wird) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) stehen; R<sup>7</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (mit der Maßgabe, daß kein Thioacetal gebildet wird) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) stehen; R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (mit der Maßgabe, daß kein Acetal gebildet wird) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (gegebenenfalls einfach substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) steht; oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines Salzes davon.

**[0008]** Verbindungen der Formel (I) können in isomeren Formen existieren (beispielsweise als Tautomere, Enantiomere, geometrische Isomere oder Diastereomere). Die vorliegende Erfindung schließt alle derartigen Isomere und Gemische davon in allen Verhältnissen ein.

**[0009]** Die Gruppe Y steht für einen 2,4- oder 2,5-verknüpften Imidazolring, Oxazolring- oder Thiazolring, einen 2,5-verknüpften 1,3,4-Oxadiazolring- oder 1,3,4-Thiadiazolring oder einen 3,5-verknüpften Isoxazolring-, Isothiazolring-, Pyrazolring-, 1,2,4-Triazolring-, 1,2,4-Oxadiazolring- oder 1,2,4-Thiadiazolring.

**[0010]** Aryl steht beispielsweise für Phenyl oder Naphthyl. Nach einer Ausgestaltung der Erfindung steht Aryl für Phenyl.

**[0011]** Heteroaryl steht für ein aromatisches, mono- oder bicyclisches Ringsystem, das vorzugsweise 1, 2 oder 3 aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält. Heteroaryl steht beispielsweise für Imidazolring, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, 1,2,3-, 1,2,4- oder 1,3,5-Triazinyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indolyl oder Chinolyl. Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung ist Heteroaryl monocyclisch.

**[0012]** Alkylgruppen können gerad- oder verzweigt-kettig sein und stehen beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl. Alkoxygruppen sind gerad- oder verzweigt-kettig und stehen beispielsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy oder tert.-Butoxy. Halogenalkyl steht vorzugsweise für Alkyl, das gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Chlor- oder Fluoratomen substituiert ist, und steht beispielsweise für CF<sub>3</sub>.

**[0013]** Cycloalkyl ist mono- oder bicyclisch und steht beispielsweise für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl oder Bicyclo[2.2.2]octyl.

**[0014]** Arylalkyl steht beispielsweise für Benzyl, 2-Phenyleth-1-yl oder 1-Phenyleth-1-yl. Heteroarylalkyl steht beispielsweise für Pyridinylmethyl, Pyrimidinylmethyl oder Furylmethyl.

**[0015]** Als Salz einer Verbindung der Formel (I) eignen sich u. a. ein Chlorid-, Bromid-, Tosylat-, Mesylat-, Sulfat- oder Phosphatsalz.

**[0016]** Gegenstand der Erfindung ist nach einer besonderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (I), worin: R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Halogenalkoxy, Nitro oder Cyano substituiertes Phenyl steht; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl stehen; R<sup>5</sup> für Aryl, Heteroaryl, Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl oder Heteroaryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl steht, wobei die Aryl- und Heteroarylgruppierungen von R<sup>5</sup> gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)), OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, Methylendioxy, Nitro oder Cyano substituiert sind; X für (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, worin n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, steht; Y für einen 2,4-, 2,5- oder 3,5-verknüpfenden 5-gliedrigen Heteroarylring mit 2 oder 3 unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen steht und gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist; R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (mit der Maßgabe, daß kein Acetal oder Aminoaldehyd gebildet wird) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) stehen; R<sup>7</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (mit der Maßgabe, daß kein Thioacetal gebildet wird) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) stehen; R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl

(gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (mit der Maßgabe, daß kein Acetal gebildet wird) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (gegebenenfalls einfach substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) steht; oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines Salzes davon.

**[0017]** Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht n für 2.

**[0018]** Nach noch einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl (wie Methyl), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (wie Methoxy) oder Halogen (wie Chlor oder Fluor) substituiertes Phenyl. Die Gruppe R<sup>1</sup> kann für Phenyl, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Fluor-4-chlorphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl oder 2-Methyl-3-fluorphenyl stehen. Die Gruppe R<sup>1</sup> steht beispielsweise für 3,4-Dichlorphenyl oder 3,4-Difluorphenyl.

**[0019]** Nach noch einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>2</sup> für Wasserstoff.

**[0020]** Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>3</sup> für Wasserstoff.

**[0021]** Nach noch einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>4</sup> für Wasserstoff.

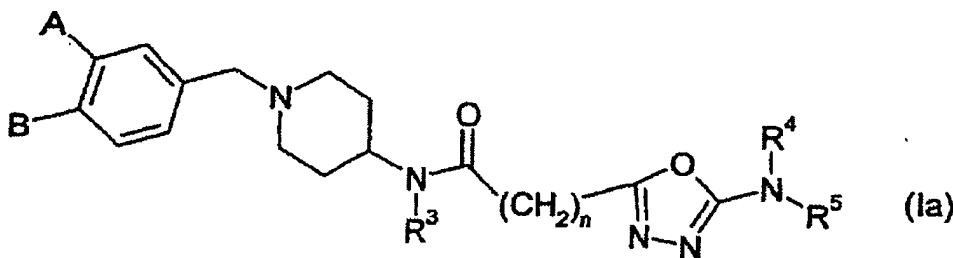
**[0022]** Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>5</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl (wie Methyl oder Propyl), C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl (wie Cyclopropyl, Cyclohexyl oder Bicyclo[2.2.1]Heptyl), Phenyl, monocyclisches Heteroaryl, Benzyl oder monocyclisches Heteroarylmethyl, wobei die Phenyl- und Heteroarylgruppierungen von R<sup>5</sup> gegebenenfalls durch Halogen (wie Chlor oder Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl (wie Methyl und Isopropyl), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (wie Methoxy), C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl (wie CF<sub>3</sub>), Methylendioxy, C(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (wie Acetyl), C<sub>1-4</sub>-Thioalkyl (wie SCH<sub>3</sub>), Cyano, N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> (wie N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), NHC(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (wie NHC(O)CH<sub>3</sub>), C(O)N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> (wie C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) oder S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (wie S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) substituiert sind.

**[0023]** Nach noch einer anderen Ausgestaltung der Erfindung steht R<sup>5</sup> für Phenyl, monocyclisches Heteroaryl, Benzyl oder monocyclisches Heteroarylmethyl, wobei die Phenyl- und Heteroarylgruppen von R<sup>5</sup> gegebenenfalls durch Halogen (wie Chlor oder Fluor), C<sub>1-4</sub>-Alkyl (wie Methyl und Isopropyl), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (wie Methoxy), C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl (wie CF<sub>3</sub>), Methylendioxy, C(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (wie Acetyl), C<sub>1-4</sub>-Thioalkyl (wie SCH<sub>3</sub>), Cyano, N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> (wie N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), NHC(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (wie NHC(O)CH<sub>3</sub>), C(O)N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> (wie C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) oder S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) (wie S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) substituiert sind. Monocyclisches Heteroaryl steht beispielsweise für Pyridinyl, Furyl oder Thiazolyl.

**[0024]** Nach einer weiteren Ausgestaltung steht R<sup>5</sup> für 2,4-Difluorphenyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl oder 3-Cyanophenyl.

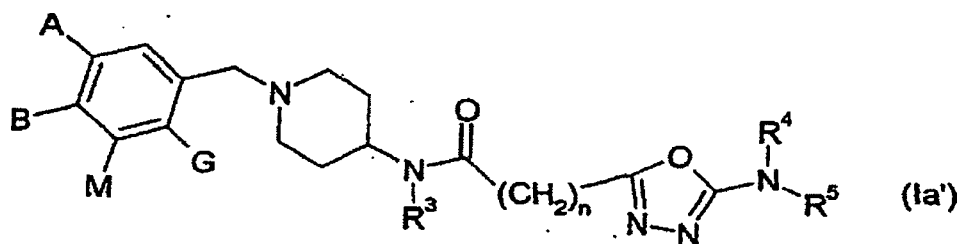
**[0025]** Nach noch einer weiteren Ausgestaltung steht Y für einen 2,5-verknüpften Thiazolyrning (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, beispielsweise Methyl) oder einen 3,5-verknüpften 1,2,4-Triazolyl-, 1,2,4-Oxadiazolyl-, 1,3,4-Oxadiazolyl- oder 1,3,4-Thiadiazolylring. Beispielsweise steht Y für 3,5-verknüpftes 1,2,4-Oxadiazolyl oder 2,5-verknüpftes Thiazolyl.

**[0026]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (Ia):



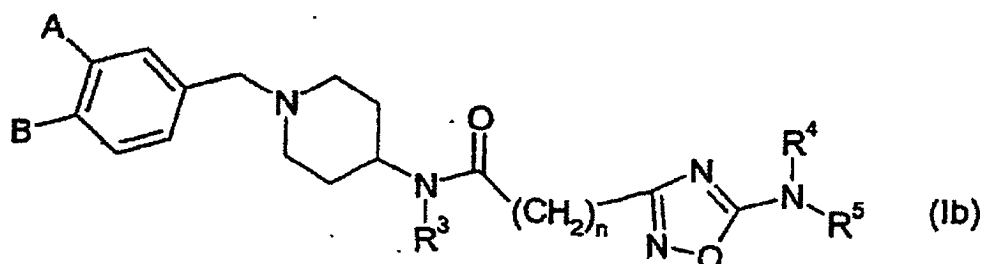
worin A und B (beispielsweise unabhängig voneinander) für Chlor oder Fluor stehen und R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen.

**[0027]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach noch einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (Ia'):



worin A, B, G und M unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Fluor, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (beispielsweise Methyl) oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (beispielsweise Methoxy) stehen und R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen.

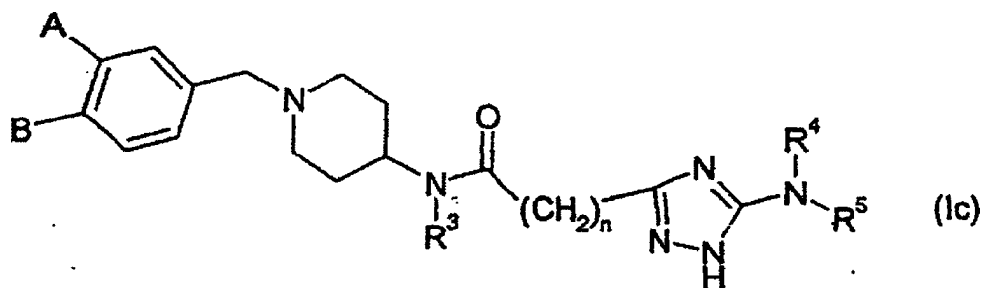
**[0028]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (1b):



worin A und B (beispielsweise unabhängig voneinander) für Chlor oder Fluor stehen und R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen.

**[0029]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach noch einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (1b'), worin A, B, G und M unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Fluor, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (beispielsweise Methyl) oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (beispielsweise Methoxy) stehen und R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen.

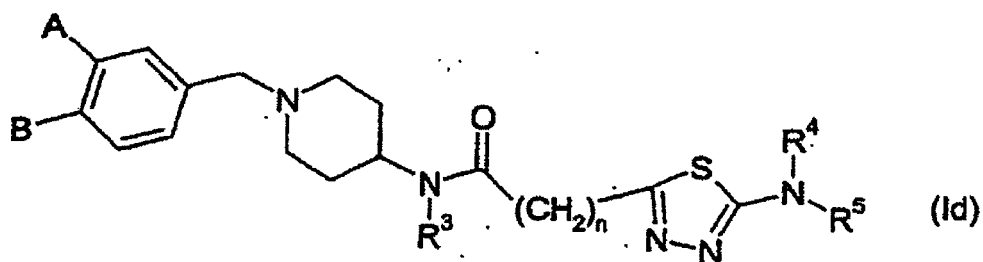
**[0030]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (1c):



worin A und B (beispielsweise unabhängig voneinander) für Chlor oder Fluor stehen und R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen.

**[0031]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach noch einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (1c'), worin A, B, G und M unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Fluor, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (beispielsweise Methyl) oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (beispielsweise Methoxy) stehen und R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen.

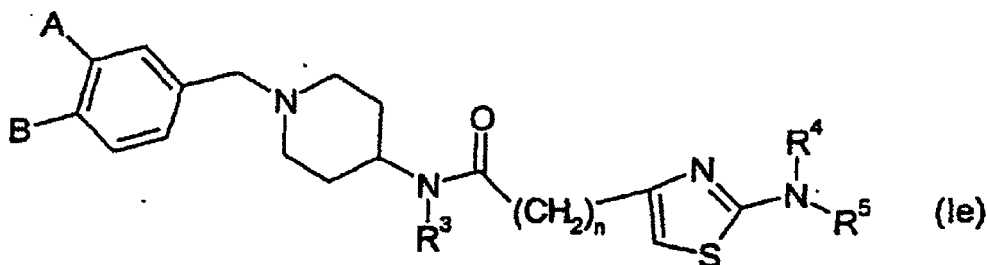
**[0032]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (1d):



worin A und B (beispielsweise unabhängig voneinander) für Chlor oder Fluor stehen und  $R^3$ ,  $n$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen.

**[0033]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach noch einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (Id'), worin A, B, G und M unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Fluor,  $C_{1-4}$ -Alkyl (beispielsweise Methyl) oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy (beispielsweise Methoxy) stehen und  $R^3$ ,  $n$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen.

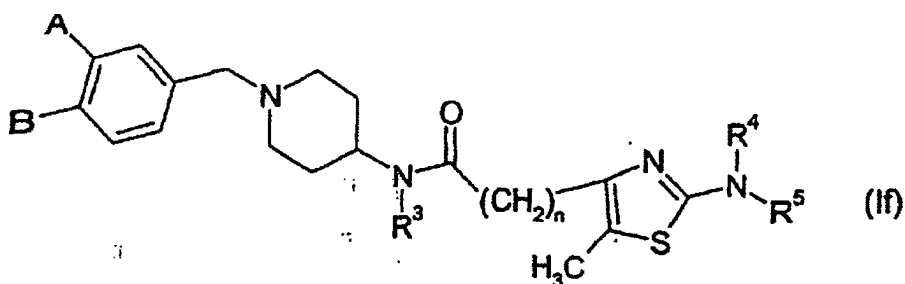
**[0034]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (Ie):



worin A und B (beispielsweise unabhängig voneinander) für Chlor oder Fluor stehen und  $R^3$ ,  $n$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen.

**[0035]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach noch einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (Ie'), worin A, B, G und M unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Fluor,  $C_{1-4}$ -Alkyl (beispielsweise Methyl) oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy (beispielsweise Methoxy) stehen und  $R^3$ ,  $n$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen.

**[0036]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (If):



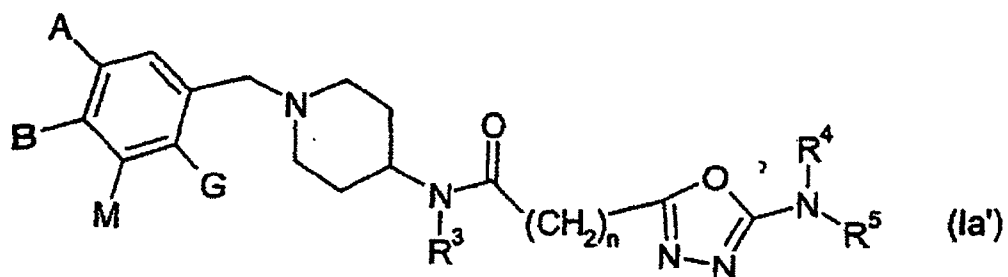
worin A und B (beispielsweise unabhängig voneinander) für Chlor oder Fluor stehen und  $R^3$ ,  $n$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen.

**[0037]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach noch einer anderen Ausgestaltung eine Verbindung der Formel (If'), worin A, B, G und M unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor, Fluor,  $C_{1-4}$ -Alkyl (beispielsweise Methyl) oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy (beispielsweise Methoxy) stehen und  $R^3$ ,  $n$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen.

**[0038]** Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen sind in den nachstehenden Tabellen aufgeführt.

TABELLE I

[0039] Alle Verbindungen in Tabelle I haben die Formel (Ia'):



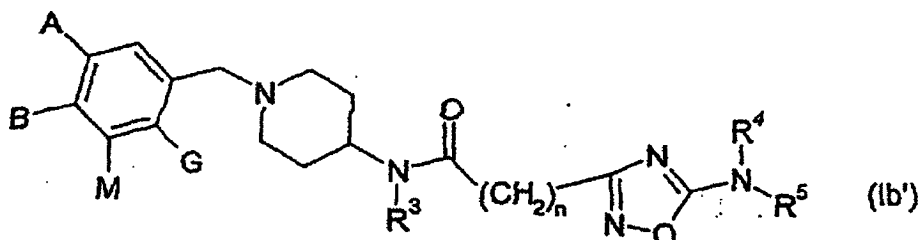
Verbin- dung Nr.	A	B	G	M	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1	Cl	Cl	H	H	1	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
2	Cl	Cl	H	H	1	H	H	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
3	Cl	Cl	H	H	1	H	H	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4	Cl	Cl	H	H	1	H	H	Pyridin-3-yl
5	Cl	Cl	H	H	1	H	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
6	Cl	Cl	H	H	2	H	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
7	Cl	Cl	H	H	2	H	H	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
8	Cl	Cl	H	H	2	H	H	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
9	Cl	Cl	H	H	2	H	H	3,4-Methylenedioxy- phenyl
10	Cl	Cl	H	H	2	H	H	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
11	Cl	Cl	H	H	2	H	H	Pyridin-3-yl
12	Cl	Cl	H	H	2	H	H	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
13	F	F	H	H	2	H	H	3-C(O)CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
14	F	F	H	H	2	H	H	4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
15	F	F	H	H	2	H	H	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
16	F	F	H	H	2	H	H	2-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
17	F	F	H	H	2	H	H	2,6-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>

18	F	F	H	H	2	H	H	3-SCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
19	F	F	H	H	2	H	H	3-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
20	F	F	H	H	2	H	H	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
21	F	F	H	H	2	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
22	F	F	H	H	2	H	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
23	F	F	H	H	2	H	H	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
24	F	F	H	H	2	H	H	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
25	F	F	H	H	2	H	H	4-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
26	F	F	H	H	2	H	H	Pyridin-3-yl
27	F	F	H	H	2	H	H	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
28	F	F	H	H	2	H	H	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
29	F	F	H	H	2	H	H	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
30	F	F	H	H	2	H	H	4-SCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
31	F	F	H	H	2	H	H	3,4-Methylenedioxy-phenyl
32	F	F	H	H	2	H	H	4-S(O) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
33	F	F	H	H	2	H	H	4-NHC(O)CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
34	F	F	H	H	2	H	H	3-NHC(O)CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
35	F	F	H	H	2	H	H	3-C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
36	F	F	H	H	2	H	H	4-C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
37	F	F	H	H	2	H	H	Pyridin-2-yl
38	F	F	H	H	2	H	H	4-S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
39	F	F	H	H	2	H	H	3-S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
40	F	F	H	H	2	H	H	2,5-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
41	F	F	H	H	2	H	H	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
42	F	F	H	H	2	H	H	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
43	F	F	H	H	2	H	H	2,4,5-F <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>
44	F	F	H	H	2	H	H	2-Cl-5-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
45	F	F	H	H	2	H	H	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
46	F	F	H	H	2	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
47	F	F	H	H	2	H	H	2-CH <sub>3</sub> -4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
48	F	F	H	H	2	H	H	Thiazol-2-yl
49	F	F	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
50	Cl	Cl	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	Pyridin-3-yl
51	Cl	Cl	H	H	2	CH <sub>3</sub>	H	Pyridin-3-yl
52	F	F	H	H	2	H	H	CH <sub>2</sub> (Pyridin-3-yl)
53	F	F	H	H	2	H	H	CH <sub>2</sub> (2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
54	F	F	H	H	2	H	H	CH <sub>2</sub> (4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )

55	F	F	H	H	2	H	H	CH <sub>2</sub> (Fur-2-yl)
56	F	F	H	H	2	H	H	Cyclohexyl
57	F	F	H	H	2	H	H	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
58	F	F	H	H	2	H	H	Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl
59	F	F	H	H	2	H	H	Cyclopropyl
60	F	F	H	H	2	H	H	Ethyl
61	F	F	H	H	2	H	H	Isopropyl
62	F	F	H	H	2	H	H	CH <sub>2</sub> (2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
63	H	H	H	H	2	H	H	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
64	H	F	H	H	2	H	H	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
65	F	H	F	H	2	H	H	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
66	F	H	H	F	2	H	H	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
67	H	H	CH <sub>3</sub>	F	2	H	H	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
68	F	OHC <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
69	F	Cl	H	H	2	H	H	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
70	Cl	Cl	H	H	2	H	H	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>

TABELLE II

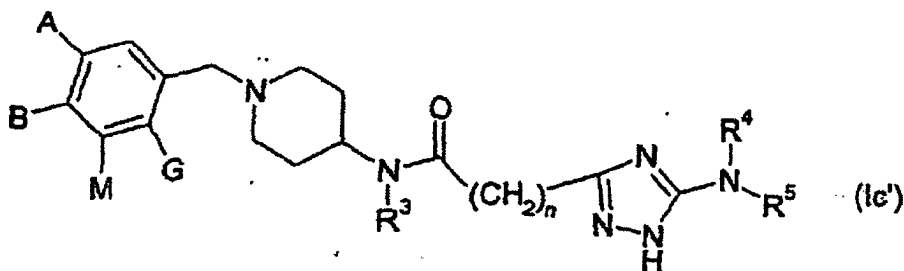
[0040] Tabelle II enthält 70 Verbindungen der Formel (Ib'):



worin die Gruppen A, B, R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die für die entsprechend nummerierte Verbindung in Tabelle I angegebenen Bedeutungen besitzen.

TABELLE III

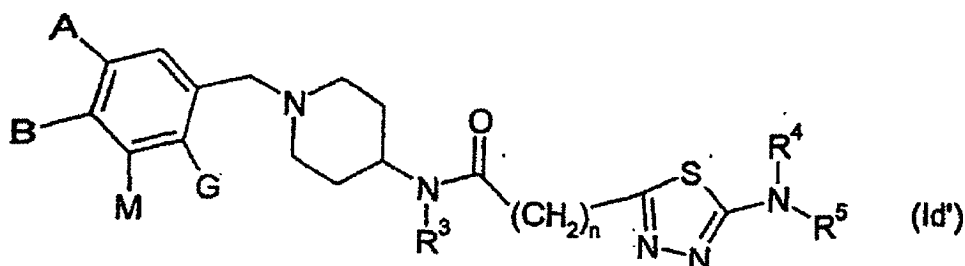
[0041] Tabelle III enthält 70 Verbindungen der Formel (Ic'):



worin die Gruppen A, B, R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die für die entsprechend nummerierte Verbindung in Tabelle I angegebenen Bedeutungen besitzen.

## TABELLE IV

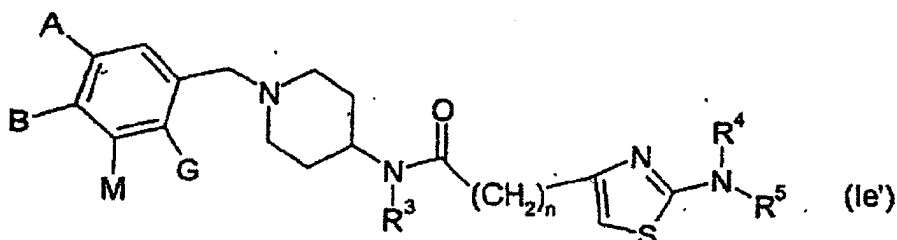
[0042] Tabelle IV enthält 70 Verbindungen der Formel (Id'):



worin die Gruppen A, B, R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die für die entsprechend numerierte Verbindung in Tabelle I angegebenen Bedeutungen besitzen.

## TABELLE V

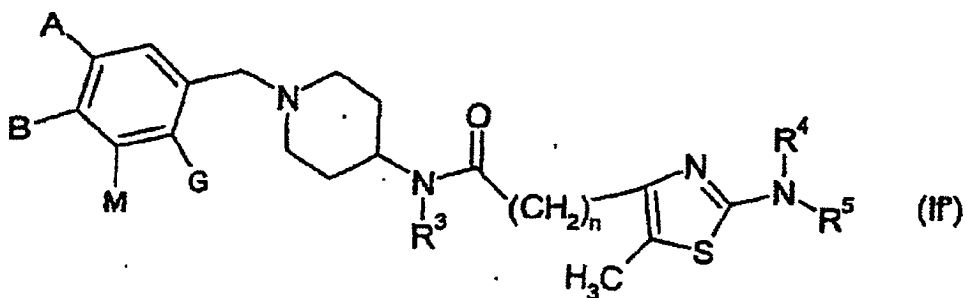
[0043] Tabelle V enthält 70 Verbindungen der Formel (Ie'):



worin die Gruppen A, B, R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die für die entsprechend numerierte Verbindung in Tabelle I angegebenen Bedeutungen besitzen.

## TABELLE VI

[0044] Tabelle VI enthält 70 Verbindungen der Formel (If'):



worin die Gruppen A, B, R<sup>3</sup>, n, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die für die entsprechend numerierte Verbindung in Tabelle I angegebenen Bedeutungen besitzen.

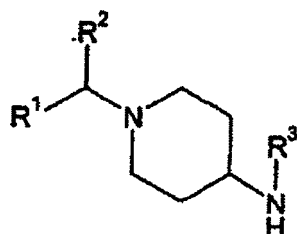
[0045] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Anlehnung an die Beispiele, in Anlehnung an in der Literatur beschriebene Verfahren oder nach einem der nachstehend aufgeführten Verfahren hergestellt werden.

[0046] So kann man beispielsweise eine Verbindung der Formel (I), worin Y für Oxadiazolyl steht, wie nachstehend in den Schemen 1 und 3 gezeigt herstellen; worin Y für 1,2,4-Triazolyl steht, wie nachstehend in Schema 2 gezeigt herstellen; worin Y für Oxazol oder Thiazol steht, wie in den Schemen 4 (wobei Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet), 5, 6, 7 oder 11 gezeigt herstellen; worin Y für Isoxazol steht, wie in den Schemen 8, 9 und 10 gezeigt herstellen; worin Y für Pyrazol steht, wie in Schema 10 gezeigt (oder durch Verwendung von Hydrazin anstelle von Hydroxylamin oder des Chlorhydrazons anstelle des Chloroxims in den Schemen 8 und 9) herstellen; worin Y für 1,3,4-Oxadiazol oder Thiadiazol steht, wie in Schema 12 gezeigt herstellen; worin Y für Isothiazol steht, wie in den Schemen 13 und 14 gezeigt herstellen; und worin Y für 1,2,4-Thiadiazol steht, wie in den Schemen 15 und 16 gezeigt herstellen. Verbindungen, in denen Y für Imidazol steht, können durch Er-

hitzen eines Oxazols mit Ammoniak oder einem Amin, beispielsweise in Ethanol, gegebenenfalls unter Druck (beispielsweise in einer Bombe), hergestellt werden.

[0047] In den Schemen gilt Folgendes:

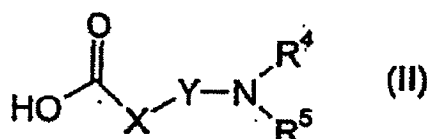
1. R\* steht für Wasserstoff oder Alkyl;
2. In den Schemen 8 und 9 steht Z für eine derart geeignet geschützte oder maskierte Säuregruppe, daß die Säuregruppe die beabsichtigte Reaktion nicht stört. Beispielsweise kann es sich dabei um einen Ester oder ein Amid oder ein Alken (das bei Ozonolyse die Säure bilden würde) handeln. Eine Beschreibung der Schützung und Entschützung funktioneller Gruppen findet sich in "Protective Groups in Organic Chemistry", Herausgeber J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), und "Protective Groups in Organic Synthesis", 3. Auflage, T. W. Greene und P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).
3. PyBrOP™ steht für Brom-tris-pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat; HATU steht für O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat; HBTU steht für O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat; EDCI steht für Ethyldimethylaminopropylcarbodiimid-hydrochlorid; HOBT steht für 1-Hydroxybenzotriazol und DMAP steht für Dimethylaminopyridin.
4. RT steht für Raumtemperatur.
5. BuLi steht für ein Butyllithium.
6. LDA steht für Lithiumdiisopropylamid.
7. Ein Carbodiimid ist ein Kupplungsmittel der Formel  $-N=C=N-$ , beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid oder ein polymergebundenes Carbodiimid.
8. In den Schemen 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 14 und 15 können die abschließenden Kupplungsreaktionen (als "Kuppeln" gezeigt) zur Verbindung der Endverbindung mit:



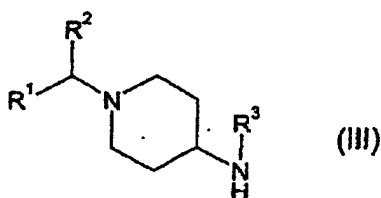
nach Literaturverfahren durchgeführt werden, beispielsweise mit PyBrOP™ bei Raumtemperatur und N,N-Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel.

9. Curtius-Reaktionen können unter Literaturbedingungen durchgeführt werden, beispielsweise Diphenylphosphorylazid/Base (beispielsweise Triethylamin oder 1,8-Bisdimethylaminonaphthalin), dann Wärme, dann Wasser zur Zersetzung.

[0048] Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann man eine Verbindung der Formel (II):

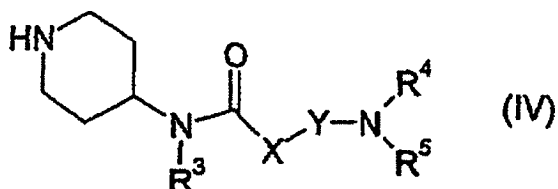


in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (wie N,N-Dimethylformamid) und in Gegenwart eines geeigneten Kupplungsmittels (beispielsweise unter Verwendung von PyBrOP™; HATU; HBTU; EDCI/HOBT/DMAP) bei einer Temperatur im Bereich von 0–50°C mit einer Verbindung der Formel (III):



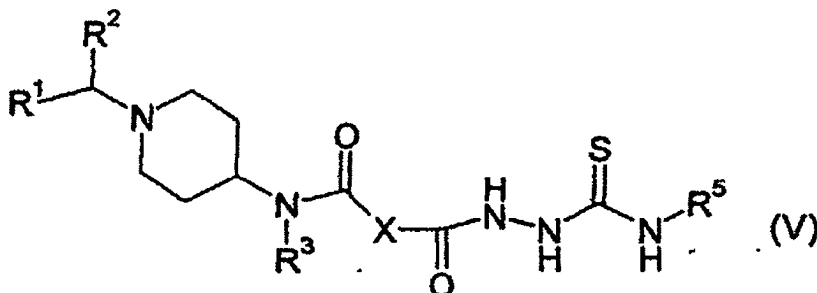
kuppeln.

[0049] Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), in der R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht, kann man eine Verbindung der Formel (IV):



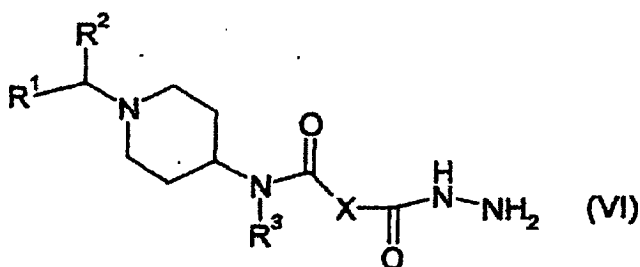
in einem geeigneten Lösungsmittel (wie N-Methylpyrrolidinon) und in Gegenwart einer geeigneten Säure (wie Essigsäure) mit einem Aldehyd der Formel  $R^1\text{CHO}$  umsetzen und das so gebildete Produkt reduzieren (beispielsweise mit Natriumtriacetoxyborhydrid).

[0050] Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin Y für 1,3,4-Oxadiazolyl und  $R^4$  für Wasserstoff steht, kann man eine Verbindung der Formel (V):



in einem geeigneten Lösungsmittel (wie Dimethylformamid) und in Gegenwart einer geeigneten Ringschlußchemikalie (wie N-Cyclohexylcarbodiimid, beispielsweise auf einem geeigneten Polymer, wie Polystyrol, geträgert) auf eine geeignete Temperatur (wie im Bereich von 50–100°C) erhitzen.

[0051] Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (V) kann man eine Verbindung der Formel (VI):



in einem geeigneten Lösungsmittel (wie Dimethylformamid) bei einer Temperatur im Bereich von 10–40°C mit einem Isothiocyanat der Formel  $R^5\text{NCS}$  umsetzen.

[0052] Die Edukte für alle Schemen sind im Handel erhältlich, literaturbekannt oder nach bekannten Methoden zugänglich.

[0053] Wenn Zwischenprodukte bei den erfindungsgemäßen Verfahren reaktive Gruppen enthalten, müssen diese je nach den Reaktionsbedingungen möglicherweise durch Schutzgruppen geschützt werden. Somit kann die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen die Einführung und anschließende Abspaltung einer oder mehrerer Schutzgruppen in einer geeigneten Stufe umfassen.

[0054] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zwischenprodukte können nach Standardmethoden aus ihren Reaktionsmischungen isoliert und gegebenenfalls weiter gereinigt werden.

[0055] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind nach weiteren Ausgestaltungen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) und (If').

[0056] Die Verbindungen der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) und (If') oder ein Salz davon, ein Solvat davon oder ein Solvat eines Salzes davon haben Wirkung als Pharmazeutika, insbesondere als Modulatoren der Aktivität von Chemokinrezeptoren. Insbesondere können die Verbindungen als Modulatoren der Aktivität des Chemokinrezeptors CCR3 verwendet werden.

**[0057]** Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung umfaßt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) oder (If') oder eines Salzes davon, eines Solvats davon oder eines Solvats eines Salzes davon bei der Behandlung von Zuständen oder Krankheiten, bei denen die Modulation der CCR3-Chemokinrezeptoraktivität vorteilhaft ist.

**[0058]** Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen oder ein Salz davon, ein Solvat davon oder ein Solvat eines Salzes davon bei der Behandlung von Autoimmunerkrankheiten, entzündlichen, proliferativen und hyperproliferativen Krankheiten und immunologisch vermittelten Krankheiten einschließlich Abstoßung transplanterter Organe oder Gewebe und AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) verwendet werden. Beispiele für diese Beschwerden sind:

- (1) (Atemwege) Obstruktive Atemwegserkrankungen einschließlich chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD); Asthma, bzw. Bronchialasthma, allergisches Asthma, Intrinsic-Asthma, Extrinsic-Asthma und stauballergisches Asthma, insbesondere chronisches bzw. inveteriertes Asthma (z. B. Spätasthma und Überreaktion der Atemwege); Bronchitis; akute, allergische, atrophische Rhinitis und chronische Rhinitis einschließlich Rhinitis caseosa, hypertrophische Rhinitis, Rhinitis purulenta, Rhinitis sicca und Rhinitis medicamentosa; membranöse Rhinitis einschließlich kruppöser, fibrinöser und pseudomembranöser Rhinitis und scrofulöser Rhinitis; saisonale Rhinitis einschließlich Rhinitis nervosa (Heuschnupfen) und vasomotorischer Rhinitis; Sarkoidose, Drescherkrankheit und verwandte Krankheiten, Lungenfibrose und idiopathische interstitielle Pneumonie;
- (2) (Knochen und Gelenke) rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, seronegative Spondyloarthropathien (einschließlich Spondylitis ankylosans, Arthritis psoriatica und Reiter-Krankheit), Behcet-Krankheit, Sjogren-Syndrom und systemische Sklerose;
- (3) (Haut) Psoriasis, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis und andere Arten von Ekzemen, seborrhoische Dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullöser Pemphigus, Epidermolysis bullosa, Urticaria, Angioödem, Gefäßentzündungen, Erytheme, kutane Eosinophilien, Uveitis, Alopecia areata und Frühjahrskonjunktivitis;
- (4) (Magen-Darm-Trakt) Zöliakie, Proctitis, eosinophile Gastroenteritis, Mastocytose, Morbus Crohn, entzündliche Darmerkrankung, Reizkolon, Colitis ulcerosa, nahrungsmittelbedingte Allergien, mit Wirkungen auf darmferne Stellen, z. B. Migräne, Rhinitis und Ekzem;
- (5) (andere Gewebe und systemische Krankheiten) Multiple Sklerose, Atherosklerose, AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), Lupus erythematodes, systemischer Lupus erythematodes, Hashimoto-Thyroiditis, Myasthenia gravis, Typ-I-Diabetes, nephrotisches Syndrom, Eosinophilia fasciitis, Hyper-IgE-Syndrom, lepromatöse Lepra, Sezary-Syndrom und idiopathische thrombozytopenische Purpura; und
- (6) (Allograft-Abstoßung) akut und chronisch, beispielsweise nach Transplantation von Niere, Herz, Leber, Lunge, Knochenmark, Haut und Hornhaut; und chronische Graft-versus-Host-Reaktion.

**[0059]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) oder (If') oder ein Salz davon, ein Solvat davon oder ein Solvat eines Salzes davon gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Therapie; beispielsweise bei der Behandlung eines chemokinvermittelten Krankheitszustands (insbesondere eines CCR3-vermittelten Krankheitszustands) in einem Säugetier, wie dem Menschen, wie bei der Behandlung einer Erkrankung der Atemwege (beispielsweise Asthma und/oder Rhinitis).

**[0060]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder ein Salz davon, ein Solvat davon oder ein Solvat eines Salzes davon gemäß obiger Definition eignen sich besonders gut zur Verwendung bei der Behandlung von Asthma {wie z. B. Bronchialasthma, allergischem Asthma, Intrinsic-Asthma, Extrinsic-Asthma oder stauballergischem Asthma, insbesondere chronischem oder inveteriertem Asthma (z. B. Spätasthma oder Überreaktion der Atemwege)}; oder Rhinitis {einschließlich akuter, allergischer, atrophischer oder chronischer Rhinitis, wie z. B. Rhinitis caseosa, hypertrophischer Rhinitis, Rhinitis purulenta, Rhinitis sicca oder Rhinitis medicamentosa; membranöser Rhinitis einschließlich kruppöser, fibrinöser oder pseudomembranöser Rhinitis oder scrofulöser Rhinitis; saisonaler Rhinitis einschließlich Rhinitis nervosa (Heuschnupfen) oder vasomotorischer Rhinitis}.

**[0061]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer weiteren Ausgestaltung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) oder (If'), oder eines Salzes davon, eines Solvats davon oder eines Solvats eines Salzes davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie; beispielsweise bei der Behandlung eines chemokinvermittelten Krankheitszustands (insbesondere eines CCR3-vermittelten Krankheitszustands) bei einem Säugetier, wie dem Menschen, wie bei der Behandlung von Asthma und/oder Rhinitis.

**[0062]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließt der Begriff "Therapie" auch "Prophylaxe" ein, sofern nicht speziell anders vermerkt. Der Begriff "therapeutisch" ist entsprechend aufzufassen.

**[0063]** Es wird erwartet, daß die Prophylaxe für die Behandlung von Personen, bei denen die entsprechende Krankheit bzw. das entsprechende Leiden bereits einmal aufgetreten ist oder bei denen sonst ein erhöhtes Risiko der entsprechenden Krankheit bzw. des entsprechenden Leidens angenommen wird, besonders relevant ist. Zu den Personen, bei denen das Risiko des Auftretens einer bestimmten Krankheit bzw. eines bestimmten Leidens besteht, gehören im allgemeinen diejenigen, bei denen die Krankheit bzw. das Leiden bereits in der Familie aufgetreten ist, oder diejenigen, die gemäß genetischen Tests oder genetischem Screening für die Krankheit bzw. das Leiden besonders anfällig sind.

**[0064]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Behandlung eines CCR3-vermittelten Krankheitszustands (wie eines entzündlichen Krankheitszustands) bei einem Säugetier (wie dem Menschen), das an diesem Krankheitszustand leidet oder bei dem das Risiko dieses Krankheitszustands besteht, bei dem man dem Säugetier eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) oder (If') oder eines Salzes davon, eines Solvats davon oder eines Solvats eines Salzes davon gemäß obiger Definition verabreicht.

**[0065]** Für die obigen therapeutischen Anwendungen variiert die verabreichte Dosierung natürlich mit der eingesetzten Verbindung, der Verabreichungsart, der gewünschten Behandlung und der indizierten Störung.

**[0066]** Eine Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) oder (If') oder ein Salz davon, ein Solut davon oder ein Solut eines Salzes davon kann für sich allein verwendet werden, wird aber im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) oder (If') oder ein Salz davon, ein Solut davon oder ein Solut eines Salzes davon (Wirkstoff) zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt. Je nach der Verabreichungsart enthält die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), besonders bevorzugt 0,05 bis 80 Gew.-%, noch weiter bevorzugt 0,10 bis 70 Gew.-% und noch weiter bevorzugt 0,10 bis 50 Gew.-% Wirkstoff, wobei sich alle Gewichtsprozentangaben auf die gesamte Zusammensetzung beziehen.

**[0067]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) oder (If') oder ein Salz davon, ein Solut davon oder ein Solut eines Salzes davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

**[0068]** Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man eine Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) oder (If') oder ein Salz davon, ein Solut davon oder ein Solut eines Salzes davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

**[0069]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können topisch (beispielsweise in die Lunge und/oder die Atemwege oder auf die Haut) in Form von Lösungen, Suspensionen, Heptafluoralkan-Aerosolen und Trockenpulverformulierungen, oder systemisch, beispielsweise durch orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern, Aerosolen oder Granulaten, oder durch parenterale Verabreichung in Form von Lösungen oder Suspensionen oder durch subkutane Verabreichung oder durch rektale Verabreichung in Form von Suppositorien oder transdermal verabreicht werden.

**[0070]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nach einer weiteren Ausgestaltung eine pharmazeutische Kombination, enthaltend eine Verbindung der Formel (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If) oder (If') oder ein Salz davon, ein Solut davon oder ein Solut eines Salzes davon gemäß obiger Definition und einen Histaminantagonisten, ein Steroid, einen Leukotrienmodulator oder einen IL-5-Rezeptorantikörper.

**[0071]** Zu den Histaminantagonisten gehören Loratidin, Desloratidin, Fexofenadin, Cetirizin, Ebastin, Astemizol, Norastemizol, Epinastin oder Efetirizin.

**[0072]** Zu den Steroiden gehören Budesonid, Fluticason, Mometason, Rofleponid (wie Rofleponidpalmitat) oder Formoterol.

**[0073]** Zu den Leukotrienmodulatoren gehören Montelukast (wie in seiner Natriumsalzform), Pranlukast, ZD4407 oder Zafirlukast.

**[0074]** Die vorliegende Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

#### BEISPIEL 1

**[0075]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von 3-[5-(2-Chlorphenylamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-N-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]propionamid (Verbindung Nr. 6 aus Tabelle I).

##### a) N-[1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-3-hydrazinocarbonylpropionamid

**[0076]** Eine Lösung von 1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-ylamin (2,2 g; JP 59101483) und Triethylamin (1,53 ml) in Dichlormethan (100 ml) wurde bei Umgebungstemperatur gerührt und mit 3-Chlorcarbonylpropionsäuremethylester (1,14 ml) behandelt. Nach 16 Stunden Rühren wurde die Reaktionsmischung mit Kochsalzlösung gewaschen, wonach die organische Schicht getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft wurde, wobei ein weißer Feststoff zurückblieb. Dieser Feststoff wurde in Ethanol (100 ml) suspendiert und mit Hydrazinhydrat (5 ml) behandelt, wonach die erhaltene Mischung 2 Stunden am Rückfluß gerührt und dann abkühlen gelassen wurde. Nach Zugabe von Wasser (30 ml) zur Reaktionsmischung wurde das Ethanol abgedampft. Der wäßrige Rückstand wurde dann mit Dichlormethan ( $6 \times 50$  ml) extrahiert, wonach die vereinigten organischen Substanzen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft wurden, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. (1,9 g)

$^1\text{H-NMR}$  (299,98 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,38–1,50 (m, 2H), 1,87–1,91 (d, 2H), 2,04–2,15 (m, 2H), 2,44–2,54 (m, 5H), 2,73–2,77 (bd, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,63–3,82 (m, 1H), 3,86 (bs, 2H), 5,68–5,71 (bd, 1H), 7,11–7,15 (d, 1H), 7,35–7,38 (d, 1H), 7,41–7,42 (s, 1H).

##### b) 3-[5-(2-Chlorphenylamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-N-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]propionamid

**[0077]** 1-Chlor-2-isothiocyanatobenzol (0,112 g) und N-[1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-3-hydrazinocarbonylpropionamid (0,20 g) wurden in Dimethylformamid (2 ml) 2 Stunden bei Umgebungstemperatur zusammen gerührt. Nach Zugabe von AM-Harz (0,324 g, Novabiochem, 2% DVB 1,57 mmol/g) wurde die erhaltene Mischung 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von N-Cyclohexylcarbodiimid-N-methylpolystyrol HL (0,638 g, Novabiochem, 1,69 mmol/g) wurde die erhaltene Mischung 24 Stunden bei 80°C gerührt und dann abkühlen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert, wobei mit Dimethylformamid ( $2 \times 2$  ml) gewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, wonach der Rückstand mittels Reverse-Phase-HPLC gereinigt wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. (0,028 g, Fp. 154–156°C, MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (APCI+) 508/510).

$^1\text{H-NMR}$  (399,98 MHz, DMSO) 1,20–1,42 (m, 2H), 1,60–1,72 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50–2,60 (m, 2H), 2,62–2,72 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,41–3,62 (m, 1H), 7,06–7,14 (m, 1H), 7,22–7,40 (m, 2H), 7,41–7,61 (m, 3H), 7,81–8,00 (m, 2H), 9,68 (s, 1H).

**[0078]** Die folgenden Verbindungen wurden nach dem Verfahren gemäß Beispiel 1 Schritt b) aus N-[1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-3-hydrazinocarbonylpropionamid und dem entsprechenden Isothiocyanat hergestellt.

Verbindung Nr. (Tabelle)	Fp. (°C)	<sup>1</sup> H-NMR	MS [M+H] <sup>+</sup> (APCI+)
7(I)	200- 213	(DMSO) 1,21-1,48 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,62- 2,78 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,44-3,61 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,90 (d, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 10,07 (s, 1H)	504/506
8(I)	70- 82	(DMSO) 1,21-1,48 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,62- 2,78 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,61 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,91-7,04 (m, 3H), 7,28 (dd, 1H), 7,52- 7,60 (m, 2H), 7,81-7,95 (m, 2H), 9,33 (s, 1H)	504/506
9(I)	211- 213	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,20-1,60 (m, 4H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,78-3,85 (m, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,75-6,84 (m, 2H), 7,02-7,18 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 2H)	518-520
10(I)	105- 113	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,20-1,60 (m, 4H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,65- 2,80 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,71-3,90 (m, 1H), 5,74 (d, 1H), 7,00 (s,	488/490

		1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 7,25-7,42 (m, 4H)	
11 (I)	194-202	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 2H), 7,45-7,63 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,62 (s, 1H)	476/8
12 (I)	118-136	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,20-1,60 (m, 4H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,60-2,85 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,75-3,90 (m, 1H), 5,69 (d, 1H), 7,00-7,61 (m, 8H)	508/510
38 (I)	247-248	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,82-7,93 (m, 3H), 10,97 (s, 1H)	552/4
39 (I)	214-215	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,43-7,70 (m, 4H), 7,75-7,90 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 10,81 (s, 1H)	552/4

## BEISPIEL 2

**[0079]** Das vorliegende Beispiel illustriert die Herstellung von 3-[5-(2-Chlorphenylamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-N-[1-(3,4-(difluorbenzyl)piperidin-4-yl)]propionamid (Verbindung Nr. 22 aus Tabelle I).

## a) N-[1-(3,4-Difluorbenzyl)piperidin-4-yl]-3-hydrazinocarbonylpropionamid

**[0080]** Eine Lösung von 1-(3,4-Difluorbenzyl)piperidin-4-ylamin (8,7 g; EP-A2-0625507) und Triethylamin (7,0 ml) in Dichlormethan (200 ml) wurde bei Umgebungstemperatur gerührt und mit 3-Chlorcarbonylpropionsäuremethylester (5,2 ml) behandelt. Nach 16 Stunden Rühren wurde die Reaktionsmischung mit Kochsalzlösung gewaschen, wonach die organische Schicht getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft wurde, wobei ein weißer Feststoff zurückblieb. Dieser Feststoff wurde in Ethanol (200 ml) suspendiert und mit Hydrazinhydrat (5 ml) behandelt, wonach die erhaltene Mischung 16 Stunden am Rückfluß gerührt und dann abkühlen gelassen wurde. Nach Zugabe von Wasser (30 ml) zur Reaktionsmischung wurde das Ethanol abgedampft. Der wäßrige Rückstand wurde dann mit Dichlormethan ( $6 \times 50$  ml) behandelt, wonach die vereinigten organischen Substanzen getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft wurden, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. (4,8 g)

$^1\text{H-NMR}$  (399,98 MHz, DMSO) 1,31–1,45 (m, 2H), 1,70 (d, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,19–2,37 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43–3,59 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 7,02–7,15 (m, 1H), 7,22–7,41 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,94 (s, 1H).

## b) 3-[5-(2-Chlorphenylamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-N-[1-(3,4-difluorbenzyl)piperidin-4-yl]propionamid

**[0081]** 1-Chlor-2-isothiocyanatobenzol (0,125 g) und N-[1-(3,4-difluorbenzyl)piperidin-4-yl]-3-hydrazinocarbonylpropionamid (0,20 g) wurden in Dimethylformamid (2 ml) 2 Stunden bei Umgebungstemperatur zusammen gerührt. Nach Zugabe von AM-Harz (0,35 g, Novabiochem, 2% DVB 1,57 mmol/g) wurde die erhaltene Mischung 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von N-Cyclohexylcarbodiimid-N-methylpolystyrol HL (0,682 g, Novabiochem, 1,69 mmol/g) wurde die erhaltene Mischung 24 Stunden bei 80°C gerührt und dann Abkühlen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert, wobei mit Dimethylformamid ( $2 \times 2$  ml) gewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, wonach der Rückstand mittels Reverse-Phase-HPLC gereinigt wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. (0,094 g, Fp. 162–163°C, MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (APCI+) 476/8).

$^1\text{H-NMR}$  (399,98 MHz, DMSO) 1,32–1,42 (m, 2H), 1,67–1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50–2,59 (m, 2H), 2,65–2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43–3,60 (m, 1H), 7,05–7,15 (m, 2H), 7,21–7,42 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 9,69 (s, 1H).

**[0082]** Die folgenden Verbindungen wurden nach dem Verfahren gemäß Beispiel 2 Schritt b) aus N-[1-(3,4-Difluorbenzyl)piperidin-4-yl]-3-hydrazinocarbonylpropionamid und dem entsprechenden Isothiocyanat hergestellt.

Verbindung Nr. (Tabelle)	Fp. (°C)	<sup>1</sup> H-NMR	MS [M+H] <sup>+</sup> (APCI+)
13 (I)	180- 181	(DMSO) 1,20-1,50 (m, 2H), 1,78-1,95 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,41-2,51 (m, 2H), 2,62- 2,73 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,59 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,48-7,75 (m, 2H), 7,85-8,00 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 10,48 (s, 1H)	484
14 (I)	246- 247	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,64- 2,74 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,49-3,60 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,29- 7,37 (m, 2H), 7,67-7,81 (m, 4H), 7,89 (d, 1H), 11,00 (s, 1H)	467
15 (I)	164- 165	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,64- 2,74 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,49-3,60 (m, 1H), 7,02-7,18 (m, 2H), 7,22- 7,40 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,95-8,20 (m, 1H), 10,11 (s, 1H)	478
16 (I)	132- 133	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,64- 2,74 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,49-3,60 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,91-7,08 (m, 3H), 7,10-7,18 (m, 1H),	472

		7,22-7,41 (m, 2H), 7,82-7,92 (m, 2H), 9,34 (s, 1H)	
17(I)	198-199	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,64-2,74 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 6H), 7,87 (d, 1H), 9,70 (s, 1H)	478
18(I)	161-162	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 6,80-6,89 (m, 1H), 7,04-7,15 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 10,38 (s, 1H)	488
19(I)	188-189	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,65-2,80 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,18-3,20 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,20-7,60 (m, 4H), 7,77 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 10,81 (s, 1H)	467
20(I)	207-208	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,10 (d, 3H), 7,25-7,45 (m, 4H), 7,90 (d, 1H), 10,19 (s, 1H)	456
21(I)	199-200	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65-	476/8

		2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,22-7,4 (m, 4H), 7,57 (dd, 2H), 7,90 (d, 1H), 10,51 (s, 1H)	
23(I)	160-161	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 6H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 10,13 (s, 1H)	460
24(I)	187-189	(DMSO) 1,32-1,42 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,24-7,40 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,29 (s, 1H)	456
26(I)	199-200	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,22-7,40 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,62 (s, 1H)	443
27(I)	165-166	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,04-7,15 (m, 1H), 7,20-7,45 (m, 4H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,88 (d,	476/8

		1H), 10,60 (s, 1H)	
28 (I)	154- 155	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65- 2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 7,22- 7,45 (m, 3H), 7,63-7,64 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)	510/2
29 (I)	216- 217	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,62- 2,75 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 6,72-6,74 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,88 (d, 1H), 9,85 (s, 1H)	485
30 (I)	213- 214	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,62-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 4H), 7,49 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 10,35 (s, 1H)	488
31 (I)	202- 204	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,62- 2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,85-6,98 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,21-7,22 (m, 1H), 7,23-7,41 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 10,18 (s, 1H)	486
33 (I)	236-	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H),	499

	237	1,62-1,78 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 5H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,62-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,22-7,58 (m, 6H), 7,9 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,21 (s, 1H)	
34(I)	215- 216	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 5H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,62-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,09-7,40 (m, 6H), 7,8 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,30 (s, 1H)	499
35(I)	139- 140	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,62-3,00 (m, 10H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09-7,45 (m, 4H), 7,50-7,62 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 10,52 (s, 1H)	513
36(I)	183- 184	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,62-3,00 (m, 10H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 10,58 (s, 1H)	513
37(I)	225- 226	(DMSO) 1,32-1,45 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,25-7,41 (m, 3H),	443

		7,65 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,20 (d, 1H)	
56(I)		(DMSO) 1,41-1,11 (m, 6H), 1,57-1,54 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 4H), 1,90-1,87 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,51-3,50 (m, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,85-7,83 (m, 1H)	448
57(I)		(DMSO) 1,41-1,29 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,48- 2,43 (m, 2H unter DMSO), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,54- 3,50 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 4H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,86- 7,83 (d, 1H), 9,05 (s, 1H)	470
58(I)		(DMSO) 1,14-1,04 (m, 3H), 1,46-1,24 (m, 6H), 1,71-1,60 (m, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 3H), 2,46-2,44 (m, 2H unter DMSO), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,52-3,47 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,41- 7,25 (m, 3H), 7,85-7,83 (d, 1H)	460
59(I)		(DMSO) 0,48-0,43 (m, 2H), 0,68-0,63 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,54-3,53 (m,	406

		1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H)	
60 (I)		(DMSO) 1,14-1,09 (t, 3H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,4-2,79 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,53-3,49 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,86-7,83 (m, 1H)	394
61 (I)		(DMSO) 1,15-1,13 (d, 6H), 1,42-1,24 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,63-3,49 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,41-7,22 (m, 3H), 7,86-7,83 (m, 1H)	408
62 (I)		(DMSO) 1,61-1,52 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 2,57-2,44 (m, 2H, unter DMSO), 2,90-2,83 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 1H), 4,28-4,27 (m, 2H), 4,44-4,41 (m, 2H), 7,36-7,11 (m, 3H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 2H), 8,08-7,99 (m, 2H)	490

## BEISPIEL 3

**[0083]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von N-[1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-2-(5-phenylamino[1,3,4]oxadiazol-2-yl)acetamid (Verbindung Nr. 1 aus Tabelle I).

## a) N-[1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-2-hydrazinocarbonylacetamid

**[0084]** Eine Lösung von 1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-ylamin (2,5 g) und Triethylamin (1,50 ml) in Dichlormethan (100 ml) wurde bei Umgebungstemperatur gerührt und mit Ethylmalonylchlorid (1,35 ml) behandelt. Nach 16 Stunden Rühren wurde die Reaktionsmischung mit Kochsalzlösung gewaschen, wonach die organische Schicht getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft wurde, wobei ein weißer Feststoff zurückblieb. Dieser Feststoff wurde in Ethanol (100 ml) suspendiert und mit Hydrazinhydrat (5 ml) behandelt, wonach die erhaltene Mi-

schung 16 Stunden am Rückfluß gerührt und dann abkühlen gelassen wurde. Nach Zugabe von Wasser (100 ml) zur Reaktionsmischung wurde das Ethanol eingedampft. Dann wurde der Rückstand mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert, wonach die vereinigten organischen Substanzen gestrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft wurden. Der erhaltene Feststoff wurde mit Diethylether trituriert, was die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. (2,27 g)

<sup>1</sup>H-NMR (299,98 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,44–1,56 (m, 2H), 1,88–1,92 (d, 2H), 2,10–2,17 (t, 2H), 2,74–2,77 (d, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,79–3,81 (m, 1H), 3,91 (bs, 2H), 6,62–6,65 (bd, 1H), 7,13–7,15 (m, 1H), 7,36–7,39 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,82 (bs, 1H).

b) N-[1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-2-(5-phenylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)acetamid

**[0085]** Isothiocyanatobenzol (0,1 ml) und N-[1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]-2-hydrazinocarbonylaceta- mid (0,10 g) wurden in Dimethylformamid (2 ml) 2 Stunden bei Umgebungstemperatur zusammen gerührt. Nach Zugabe von AM-Harz (0,162 g, Novabiochem, 2% DVB 1,57 mmol/g) wurde die erhaltene Mischung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von N-Cyclohexylcarbodiimid-N-methylpolystyrol HL (0,319 g, Novabiochem, 1,69 mmol/g) wurde die erhaltene Mischung 24 Stunden bei 80°C gerührt und dann abkühlen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert, wobei mit Dimethylformamid (2 × 2 ml) gewa- schen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, wonach der Rückstand mittels Reverse-Pha- se-HPLC gereinigt wurde, was die Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs ergab. (0,045 g, Fp. 191–217°C, MS [M + H]<sup>+</sup> (APCI+) 460/462).

<sup>1</sup>H-NMR (299,98 MHz, DMSO) 1,36–1,52 (m, 2H), 1,63–1,80 (m, 2H), 1,98–2,10 (m, 2H), 2,70–2,79 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,42–3,6 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,22–7,35 (m, 3H), 7,43–7,60 (m, 4H), 8,22 (d, 1H).

**[0086]** Die folgenden Verbindungen wurden nach dem Verfahren gemäß Beispiel 3 Schritt b) aus N-[1-(3,4-Di- chlorbenzyl)piperidin-4-yl]-2-hydrazinocarbonylaceta- mid und dem entsprechenden Isothiocyanat hergestellt.

Verbindung Nr. (Tabelle)	Fp. (°C)	<sup>1</sup> H-NMR	MS [M+H] <sup>+</sup> (APCI+)
2 (I)	199- 205	(DMSO) 1,37-1,45 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,52-3,6 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,91 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,20 (d, 1H)	490/492
3 (I)	111- 118	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,4-2,2 (m, 7H), 2,32 (s, 3H), 2,74-2,80 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,79-3,92 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,1-7,18	474/476

		(dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,22-7,3 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,88 (d, 1H)	
5 (I)	196-199	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,4-2,0 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,30-7,42 (m, 4H), 8,28 (d, 1H)	494/496
4 (I)	215-223	(DMSO) 1,32-1,50 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,17-8,28 (m, 2H), 8,69 (s, 1H)	461/3

## BEISPIEL 4

**[0087]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von 2-(2-Anilino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]acetamid (Verbindung Nr. 1 aus Tabelle V).

## 2-(2-Anilino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]acetamid

**[0088]** 1-(3,4-Dichlorbenzyl)-4-piperidinamin (138 mg) wurde in trockenem Dichlorethan (2,5 ml) gelöst und auf -1°C abgekühlt. Nach Zutropfen von Trimethylaluminiumlösung (0,27 ml, 2,0 M in Hexangemisch) wurde die Lösung 10 Min. bei -1°C und dann 30 Min. bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Zugabe von (2-Anilino-1,3-thiazol-5-yl)essigsäureethylester (133 mg) wurde die Lösung 25 h zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde der Ansatz abkühlen gelassen und mit Ammoniumchloridlösung (gesättigt wäßrig) versetzt. Die Suspension wurde zweimal mit Dichlormethan/Methanol und einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde aufkonzentriert, dann in Methanol suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde auf eine SCX-Kartusche (International Sorbent Technology Isolute® Flash SCX-2) aufgegeben und mit Methanol gewaschen, wonach das Produkt mit 0,7 M Ammoniak in Methanol eluiert wurde. Durch Reverse-Phase-HPLC (Waters Xterra® Säule, Elutionsmittel 0,5% wäßriges Ammoniak : Acetonitril 75-5 : 25-95) wurde die Titelverbindung erhalten (27 mg; Fp. 191-192°C, MS [M + H]<sup>+</sup> (APCI+) 475/477).

<sup>1</sup>H-NMR (399,98 MHz, DMSO) δ 1,43 (qd, 2H), 1,74 (dd, 2H), 2,04 (td, 2H), 2,71 (d, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,52-3,62 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,95 (d, 1H), 10,11 (s, 1H).

## BEISPIEL 5

**[0089]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von 2-(2-Anilino-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-N-[1-(3,4-dichlorbenzyl)piperidin-4-yl]acetamid (Verbindung Nr. 1 aus Tabelle VI).

**[0090]** Hergestellt aus 1-(3,4-Dichlorbenzyl)-4-piperidinamin (138 mg) und (2-Anilino-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl)essigsäuremethylester (141 mg) nach dem Verfahren gemäß Beispiel 4 Schritt (c) und anschließendes

Umkristallisieren aus wäßrigem Ethanol, was die Titelverbindung ergab (7 mg; Fp. 172,5–174°C; MS [M + H]<sup>+</sup> (APCI+) 489/491).

<sup>1</sup>H-NMR (399,98 MHz, DMSO) δ 1,44 (qd, 2H), 1,73 (dd, 2H), 2,04 (td, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,71 (d, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,51–3,61 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (d, 3H), 7,90 (d, 1H), 9,91 (s, 1H).

## BEISPIEL 6

**[0091]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von N-[1-(3,4-Difluorbenzyl)piperidin-4-yl]-3-{5-[(2,4-difluorphenyl)amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}propanamid (Verbindung Nr. 49 aus Tabelle IV).

**[0092]** 1-Chlor-2-isothiocyanatobenzol (0,201 g) und N-[1-(3,4-Difluorbenzyl)piperidin-4-yl]-3-hydrazinocarbonylpropionamid (95 µl) wurden in Dimethylformamid (2 ml) 35 Minuten bei Umgebungstemperatur zusammen gerührt. Nach Zugabe von AM-Harz (0,35 g, Novabiochem, 2% DVB 1,57 mmol/g) wurde die erhaltene Mischung 135 Min. bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung filtriert und mit Methansulfonsäure (100 µl) versetzt, wonach die Lösung 4 h auf 110°C erhitzt wurde. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, wonach die organischen Phasen mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet, filtriert und eingedampft wurden. Der Rückstand wurde auf eine SCX-Kartusche (International Sorbent Technology Isolute® Flash SCX-2) aufgegeben und mit Methanol gewaschen, wonach das Produkt mit 0,7 M Ammoniak in Methanol eluiert wurde. Durch Reverse-Phase-HPLC (Waters Xterra® Säule, Elutionsmittel 0,5% wäßriges Ammoniak : Acetonitril 95–25 : 5–75; dann 60–40 : 40–60) wurde die Titelverbindung erhalten (3 mg; MS [M + H]<sup>+</sup> (APCI+) 494).

<sup>1</sup>H-NMR (399,978 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (qd, 3H), 1,87 (d, 2H), 2,09 (td, 3H), 2,69 (t, 3H), 2,71–2,81 (m, 5H), 3,28 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,73–3,84 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,86–6,93 (m, 2H), 6,96–7,01 (m, 2H), 7,03–7,09 (m, 2H), 7,10–7,18 (m, 2H), 7,95–8,05 (m, 1H).

## BEISPIEL 7

**[0093]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von N-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-3-{5-[(2,4-difluorphenyl)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}propanamid (Verbindung Nr. 63 aus Tabelle I).

## Schritt 1: N-[1-Benzylpiperidin-4-yl]-4-hydrazino-4-oxobutanamid

**[0094]** Eine Lösung von 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinamin (30 g) und Triethylamin (29 ml) in Dichlormethan (500 ml) wurde bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 20 Minuten tropfenweise mit 4-Chlor-4-oxobutansäuremethylester behandelt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Eindampfen wurde der ölige Rückstand in Ethanol (500 ml) gelöst, mit Hydrazinhydrat (30 ml) behandelt und über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol abgedampft, wonach der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan (4 × 200 ml) extrahiert wurde, wonach die vereinigten organischen Substanzen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft wurden, wobei die im Untertitel aufgeführte Verbindung in Form eines weißen Feststoffs zurückblieb (20 g).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,41–1,31 (m, 2H), 1,70–1,67 (m, 2H), 2,00–1,95 (m, 2H), 2,73–2,67 (m, 4H), 2,95–2,89 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,56–3,50 (m, 1H), 7,13–7,08 (m, 1H), 7,36–7,21 (m, 6H), 7,89–7,87 (m, 1H), 8,01–7,87 (m, 1H), 10,11 (s, 1H).

## Schritt 2: N-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-3-{5-[(2,4-difluorphenyl)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}propanamid

**[0095]** Hergestellt aus N-[1-Benzylpiperidin-4-yl]-4-hydrazino-4-oxobutanamid nach dem Verfahren gemäß Beispiel 2 Schritt b.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,41–1,31 (m, 2H), 1,70–1,67 (m, 2H), 2,00–1,95 (m, 2H), 2,73–2,67 (m, 4H), 2,95–2,89 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,56–3,50 (m, 1H), 7,13–7,08 (m, 1H), 7,36–7,21 (m, 6H), 7,89–7,87 (m, 1H), 8,01–7,87 (m, 1H), 10,11 (s, 1H).

MS (APCI +ve) 442, M + H

## Schritt 3: 3-{5-[(2,4-Difluorphenyl)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-piperidin-4-ylpropanamid

**[0096]** N-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-3-{5-[(2,4-difluorphenyl)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}propanamid (8,14 g, 18,4 mmol) wurde in Ethanol gelöst und an einem Pd/C-Katalysator bei 3 Bar hydriert, bis die Umsetzung vollständig war. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft, wobei ein

gebrochen weißer Feststoff zurückblieb, der in Ether trituriert, filtriert und dann an der Luft getrocknet wurde, wobei die im Untertitel aufgeführte Verbindung zurückblieb (2,68 g, 41%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,16–0,12 (m, 2H), 0,89–0,86 (m, 4H), 1,55–1,48 (m, 2H), 1,95–1,79 (m, 4H), 2,32–2,11 (m, 7H), 2,73–2,69 (m, 1H), 5,83–5,78 (m, 1H), 5,92–5,86 (m, 1H), 6,80–6,74 (m, 1H).

MS (APCI +ve) 352, M + H

Schritt 4: N-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-3-{5-[(2,4-difluorphenyl)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}propanamid

**[0097]** Eine gerührte Lösung von 3-{5-[(2,4-Difluorphenyl)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-piperidin-4-ylpropanamid (200 mg) in N-Methylpyrrolidinon (4 ml) wurde mit Benzaldehyd (115  $\mu\text{l}$ ) und Eisessig (0,04 ml) versetzt. Dann wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde auf 80°C erhitzt und dann abkühlen gelassen und mit Natriumtriacetoxyborhydrid (242 mg) versetzt. Dann wurde die Mischung 8 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und bis zur Trockne eingedampft, wonach der Rückstand mittels SCX-Chromatographie in basische und nicht-basische Komponenten aufgetrennt wurde. Die basischen Fraktionen wurden vereinigt und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels RPHPLC (MeCN mit  $\text{NH}_3$ -Puffer) gereinigt. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und bis zur Trockne eingedampft, was die Titelverbindung ergab. (92 mg).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,34–1,27 (m, 1H), 1,56–1,43 (m, 2H), 1,86–1,77 (m, 2H), 2,16–2,08 (m, 2H), 2,66–2,62 (t, 2H), 2,86–2,81 (m, 2H), 3,07–3,03 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,71–6,60 (m, 1H), 7,08–6,93 (m, 2H), 7,32–7,31 (m, 4H), 7,95–7,93 (m, 1H).

MS (APCI +ve) 442, M + H

**[0098]** Die folgenden Verbindungen wurden nach dem Verfahren gemäß Beispiel 7 Schritt 4 aus 3-{5-[(2,4-Difluorphenyl)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-N-piperidin-4-ylpropanamid und dem entsprechenden Benzaldehyd hergestellt.

Verbindung Nr. (Tabelle)	$^1\text{H-NMR}$	MS [M+H] <sup>+</sup> (APCI+)
64 (I)	DMSO: 1,39-1,31 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H, unter DMSO), 3,41 (s, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,88-7,86 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 10,05 (s, 1H)	460
65 (I)	DMSO: 1,42-1,35 (m, 2H), 7,17-1,68 (m, 2H), 2,49-2,02 (m, 2H), 2,6-2,72 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 3,32 (m, 2H, unter DMSO), 3,49 (s, 2H), 3,53 (m, 1H), 7,26-7,06 (m, 3H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H)	478
66 (I)	DMSO: 1,43-1,33 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H),	478/474

	2,73-2,69 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H, unter DMSO), 3,47 (s, 2H), 3,54-3,51 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 4H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 10,09 (s, 1H),	
67(I)	DMSO: 1,40-1,24 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 3,32-2,95 (m, 2H, unter DMSO), 3,42 (s, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 7,19-7,00 (m, 3H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 10,10 (s, 1H)	
68(I)	DMSO: 1,40-1,29 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 7,14-7,01 (m, 4H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 10,10 (s, 1H)	490
69(I)	DMSO: 1,42-1,24 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H, unter DMSO), 3,45 (s, 2H), 3,54-3,51 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 10,10 (s, 1H)	494
70(I)	DMSO: 1,42-1,31 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 2H, unter DMSO), 3,44 (s, 2H), 3,54-3,51 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 2H),	511

	7,89-7,86 (m, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 10,10 (s, 1H)	
--	---	--

## BEISPIEL 8

## Pharmakologische Analyse

Bestimmung des Calciumfluxes  $[Ca^{2+}]_i$ 

## a) Menschliche Eosinophile

**[0099]** Menschliche Eosinophile wurden aus EDTA-antikoaguliertem peripherem Blut wie vorbeschrieben isoliert (Hansel et al., J. Immunol. Methods, 1991, 145, 105–110). Die Zellen wurden resuspendiert ( $5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ) und in kaliumarmer Lösung (NaCl 118 mM,  $MgSO_4$  0,8 mM, Glukose 5,5 mM,  $Na_2CO_3$  8,5 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM,  $CaCl_2$  1,8 mM, BSA 0,1%, pH 7,4) eine Stunde bei Raumtemperatur mit  $5 \mu\text{M}$  FLUO-3/AM + Pluronic F127 2,2  $\mu\text{l/ml}$  (Molecular Probes) beladen. Danach wurden die Zellen 5 min bei 200 g zentrifugiert und in kaliumarmer Lösung in einer Konzentration von  $2,5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  resuspendiert. Dann wurden die Zellen mit 100  $\mu\text{l}$ /Vertiefung in FLIPR-Platten mit 96 Vertiefungen (Poly-D-Lysin-Platten von Becton Dickinson, 2 Stunden mit  $5 \mu\text{M}$  Fibronectin vorinkubiert) transferiert. Die Platte wurde 5 min bei 200 g zentrifugiert, wonach die Zellen zweimal mit kaliumarmer Lösung (200  $\mu\text{l}$ ; Raumtemperatur) gewaschen wurden.

**[0100]** Eine Verbindung aus den Beispielen wurde in Dimethylsulfoxid vorgelöst und bis zu einer Endkonzentration von 0,1 Vol.-% Dimethylsulfoxid zugegeben. Die Bestimmungen wurden durch Zugabe einer  $A_{50}$ -Konzentration von Eotaxin initiiert, und die vorübergehende Erhöhung der Fluo-3-Fluoreszenz ( $I_{Ex} = 490 \text{ nm}$  und  $I_{Em} = 520 \text{ nm}$ ) wurde mit einem FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnydale, USA) verfolgt.

## b) Menschliche Monozyten

**[0101]** Menschliche Monozyten wurden aus EDTA-antikoaguliertem peripherem Blut wie vorbeschrieben isoliert (Cunoosamy & Holbrook, J. Leukocyte Biology, 1998, S2, 13). Die Zellen wurden in kaliumarmer Lösung resuspendiert ( $5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ ) und 1 Stunde bei Raumtemperatur mit  $5 \mu\text{M}$  FLUO-3/AM + Pluronic F127 2,2  $\mu\text{l/ml}$  (Molecular Proben) beladen. Danach wurden die Zellen 5 min bei 200 g zentrifugiert und in einer Konzentration von  $0,5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  in kaliumarmer Lösung resuspendiert. Dann wurden die Zellen in FLIPR-Platten mit 96 Vertiefungen (Costar) transferiert. In jede Vertiefung wurden 100  $\mu\text{l}$  Zellen mit einer Konzentration von  $0,5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  gegeben. Die Platten wurden zentrifugiert (200 g; 5 min; Raumtemperatur), um die Zellen adhären zu lassen. Danach wurden die Zellen zweimal mit kaliumarmer Lösung (200  $\mu\text{l}$ ; Raumtemperatur) gewaschen.

**[0102]** Eine Verbindung der Beispiele wurde in Dimethylsulfoxid vorgelöst und bis zu einer Endkonzentration von 0,1 Vol.-% Dimethylsulfoxid zugegeben. Die Bestimmungen wurden durch Zugabe einer  $A_{50}$ -Konzentration von MIP-1 $\alpha$  initiiert, und die vorübergehende Erhöhung der Fluo-3-Fluoreszenz ( $I_{Ex} = 490 \text{ nm}$  und  $I_{Em} = 520 \text{ nm}$ ) wurde mit einem FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnydale, USA) verfolgt.

**[0103]** Es wurde gefunden, daß es sich bei den Verbindungen aus den Beispielen um Antagonisten des Eotaxin-vermittelten  $[Ca^{2+}]_i$  in menschlichen Eosinophilen und/oder Antagonisten des MIP-1 $\alpha$ -vermittelten  $[Ca^{2+}]_i$  in menschlichen Monozyten handelte.

## Chemotaxis menschlicher Eosinophile

**[0104]** Menschliche Eosinophile wurden aus EDTA-antikoaguliertem peripherem Blut wie vorbeschrieben isoliert (Hansel et al., J. Immunol. Methods, 1991, 145, 105–110). Die Zellen wurden bei Raumtemperatur in einer Konzentration von  $10 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$  in mit 10% HIFCS supplementiertem RPMI mit 200 IE/ml Penicillin und 200  $\mu\text{g/ml}$  Streptomycinsulfat resuspendiert.

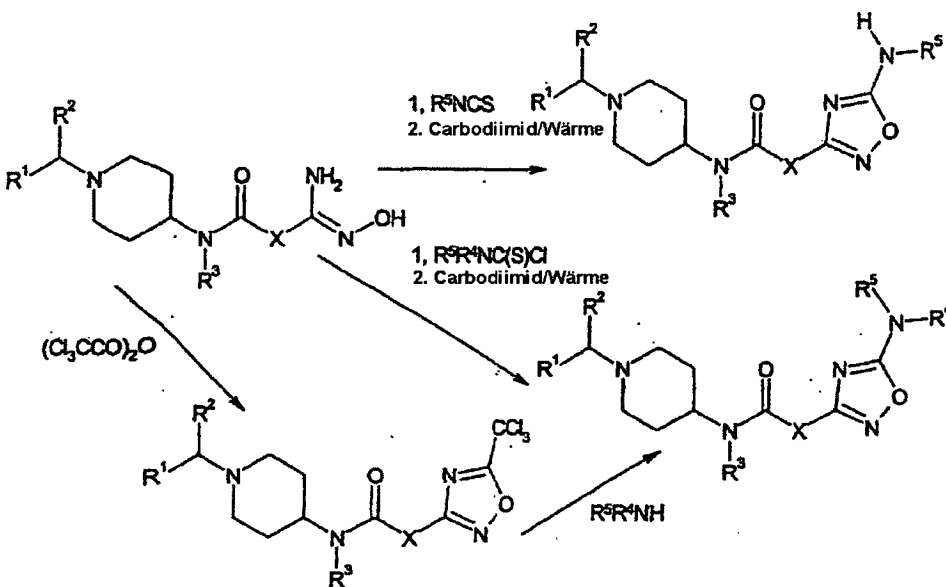
**[0105]** Eosinophile (700  $\mu\text{l}$ ) wurden mit 7  $\mu\text{l}$  Träger bzw. Verbindung ( $100 \times$  erforderliche Endkonzentration in 10% Dimethylsulfoxid) 15 min. bei  $37^\circ\text{C}$  vorinkubiert. Die Chemotaxisplatte (ChemoTx, 3- $\mu\text{m}$ -Poren, Neuroprobe) wurde durch Zugabe von 28  $\mu\text{l}$  einer Eotaxinkonzentration (0,1 bis 100 nM) mit einer Konzentration einer Verbindung gemäß den Beispielen oder Lösungsmittel zu den unteren Vertiefungen der Chemotaxisplatte beladen. Dann wurde das Filter über die Vertiefungen gelegt, wonach 25  $\mu\text{l}$  Eosinophilsuspension auf die Ober-

seite des Filters aufgegeben wurden. Die Platte wurde in einem Feuchtinkubator mit einer Atmosphäre aus 95% Luft und 5% CO<sub>2</sub> 1 Stunde bei 37°C inkubiert, um Chemotaxis zu ermöglichen.

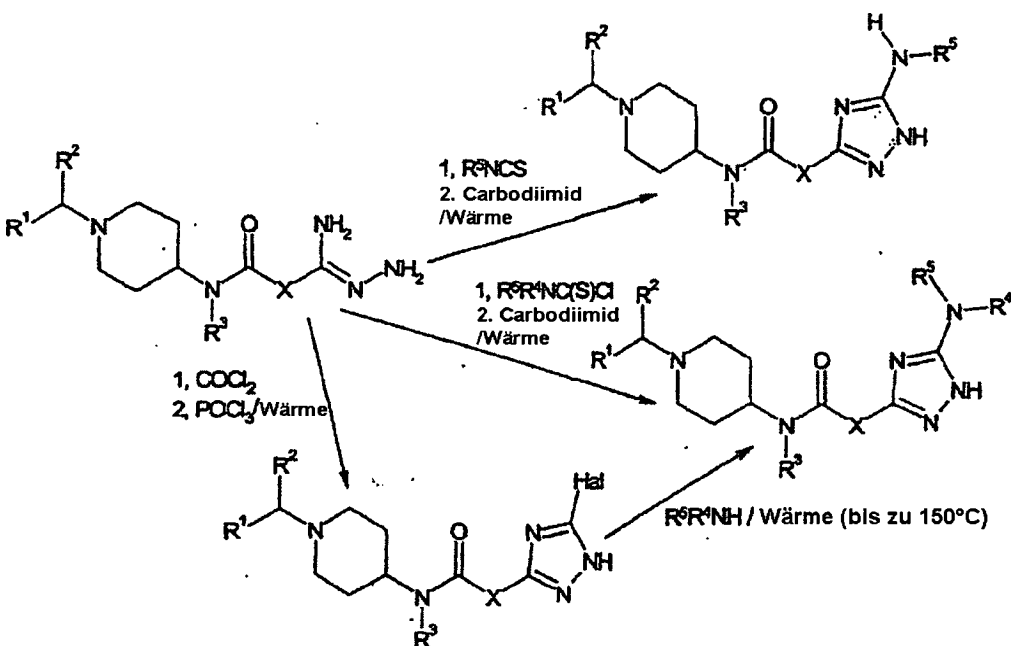
[0106] Das Medium, das Zellen enthielt, die nicht gewandert waren, wurde vorsichtig von oberhalb des Filters abgesaugt und verworfen. Das Filter wurde einmal mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung mit 5 mM EDTA gewaschen, um anhaftende Zellen zu entfernen. Zellen, die durch das Filter gewandert waren, wurden durch Zentrifugation (300 × g über einen Zeitraum von 5 Minuten bei Raumtemperatur) pelletiert, wonach das Filter entfernt und der Überstand in jede Vertiefung einer Platte mit 96 Vertiefungen (Costar) transferiert wurde. Die pelletierten Zellen wurden durch Zugabe von 28 µl phosphatgepufferter Kochsalzlösung mit 0,5% Triton × 100 gefolgt von zwei Einfrier-/Auftau-Zyklen lysiert. Das Zellysate wurde dann zu dem Überstand gegeben. Die quantitative Bestimmung der Zahl gewanderter Eosinophile erfolgte nach der Methode von Strath et al., J. Immunol. Methods, 1985, 83, 209, durch Messung der Eosinophil-Peroxidaseaktivität im Überstand.

[0107] Es wurde gefunden, daß es sich bei bestimmten Verbindungen aus den Beispielen um Antagonisten der Eotaxin-vermittelten Chemotaxis menschlicher Eosinophile handelte.

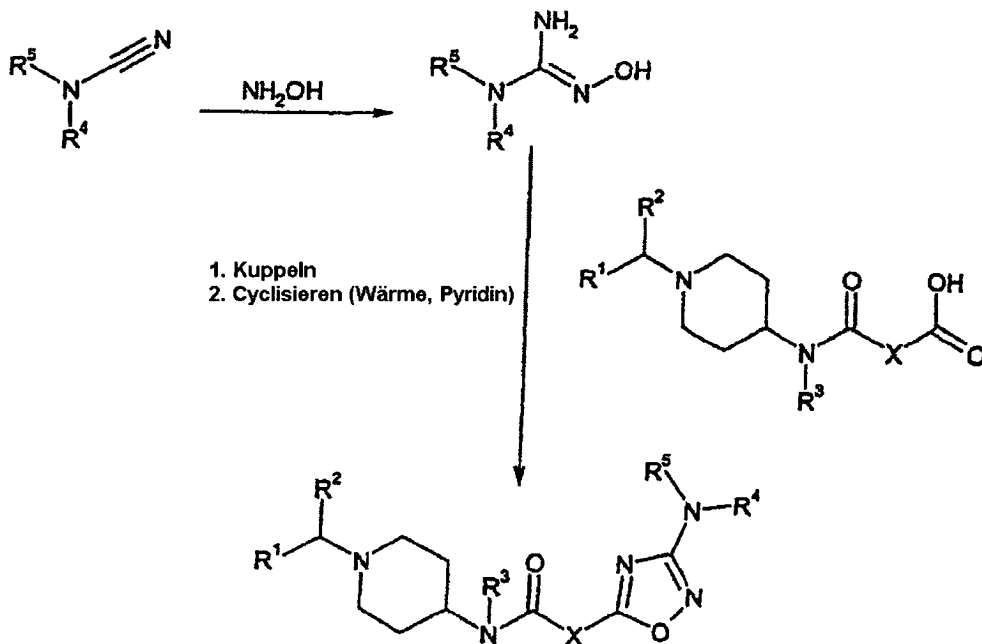
Schema 1



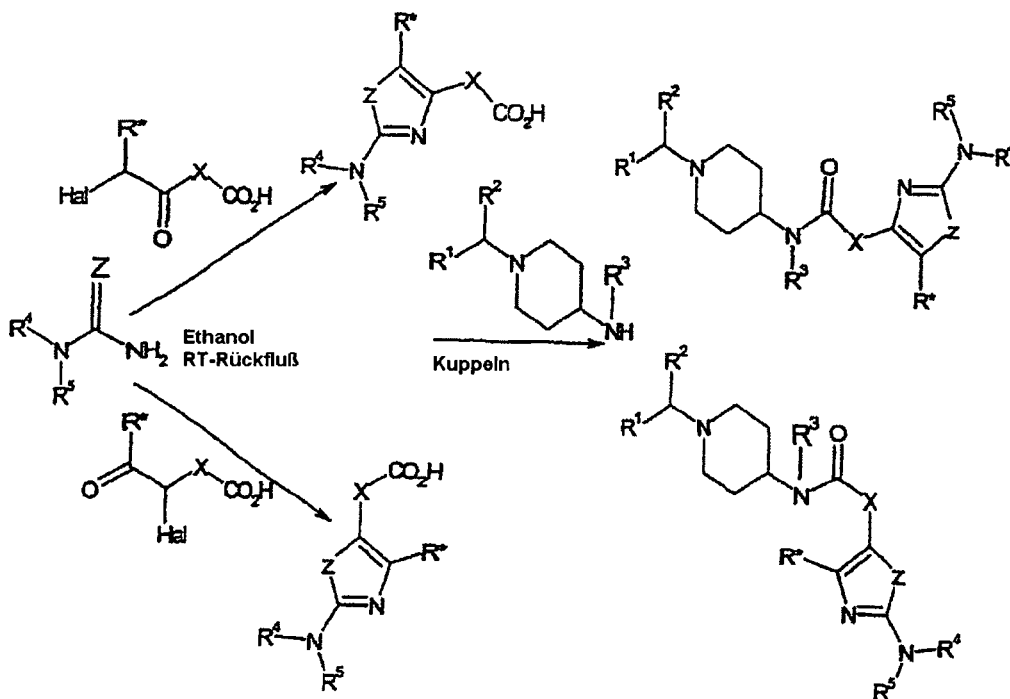
Schema 2



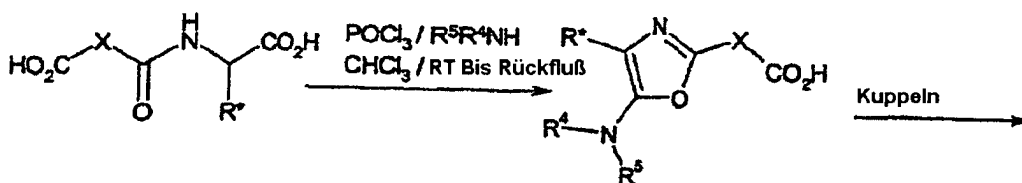
Schema 3



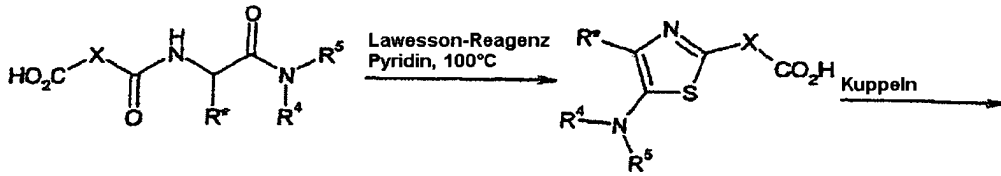
Schema 4



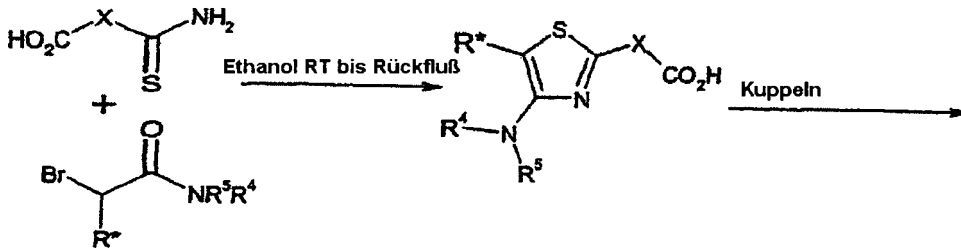
Schema 5



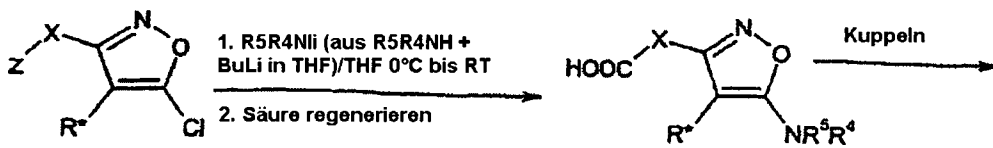
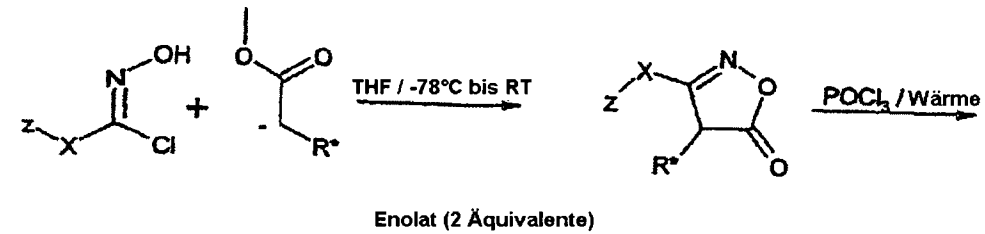
Schema 6



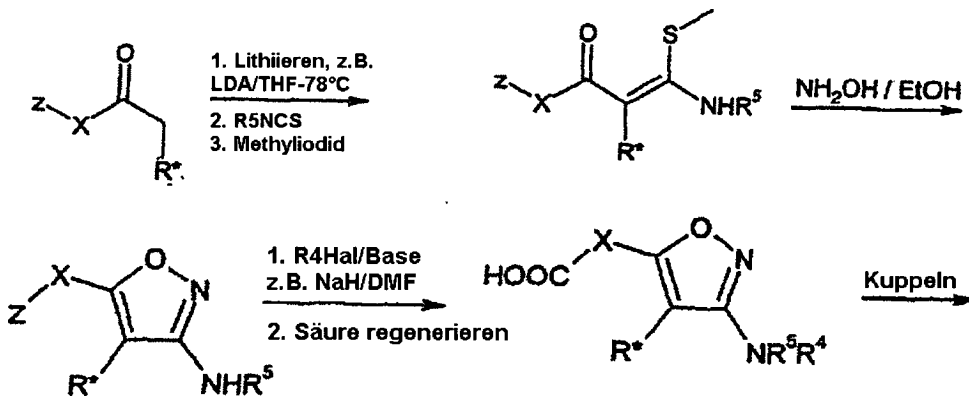
Schema 7



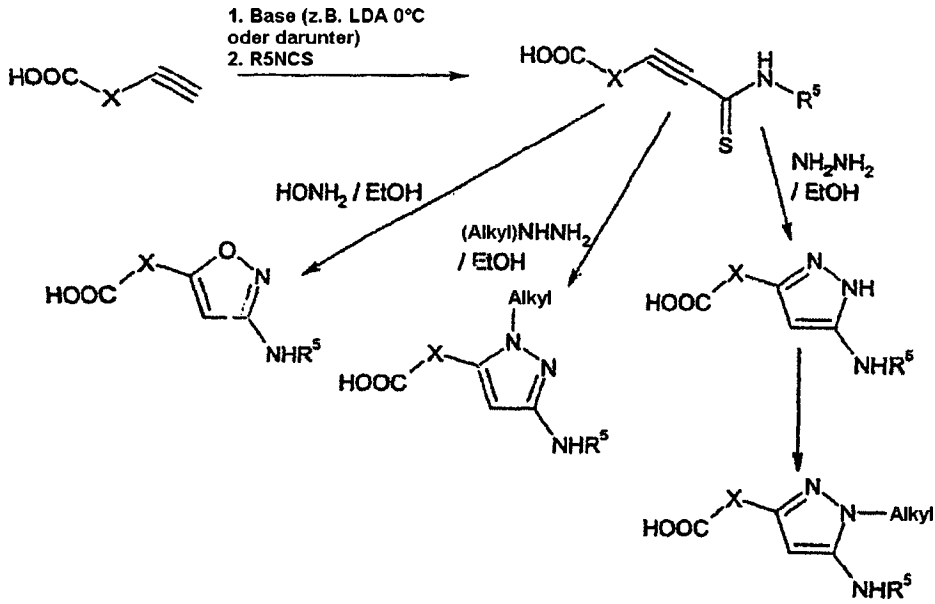
Schema 8



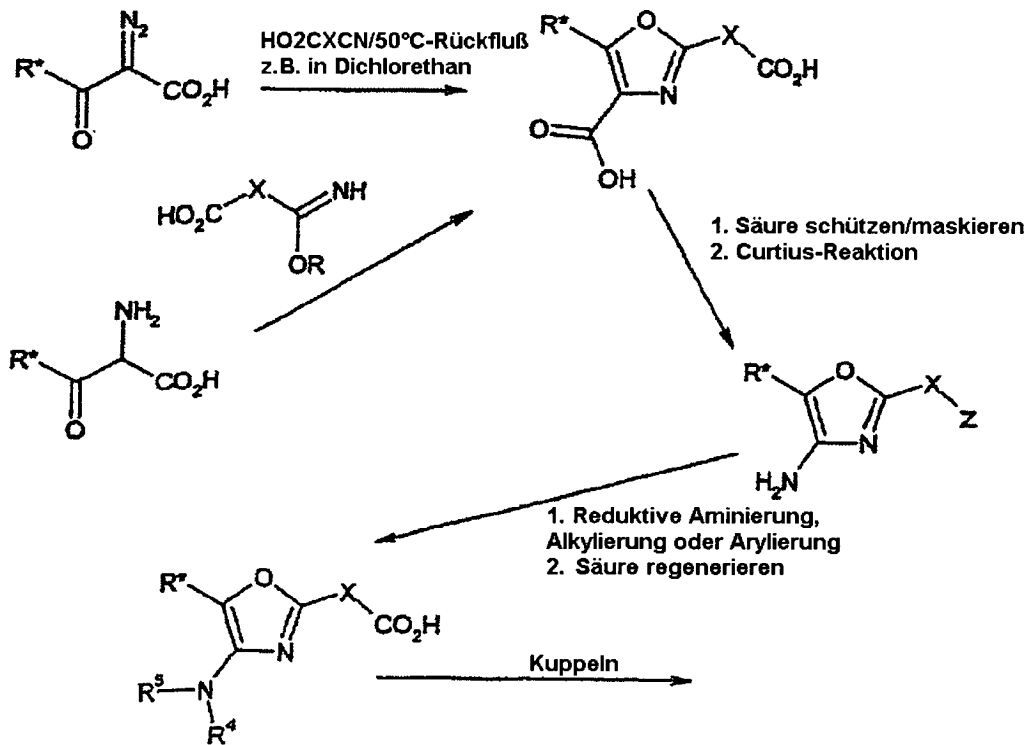
Schema 9



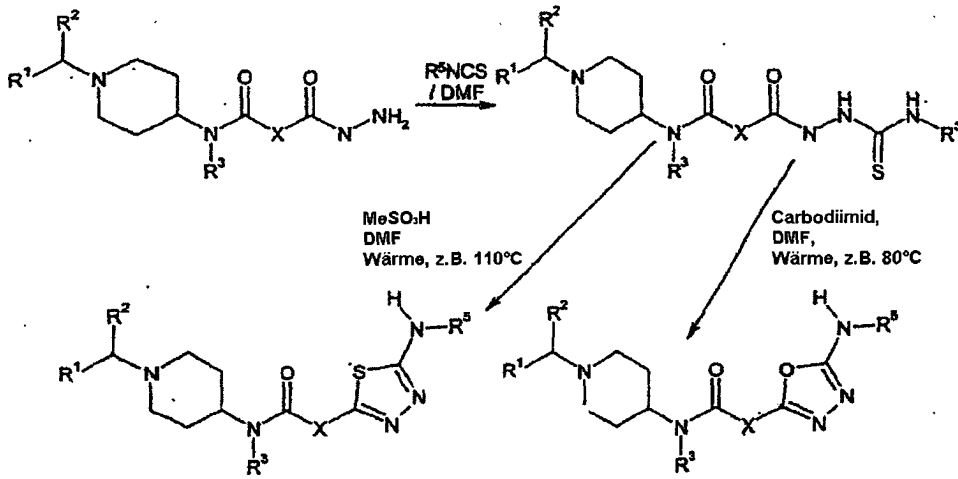
Schema 10



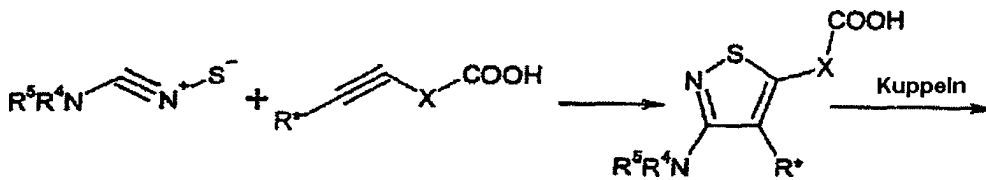
Schema 11



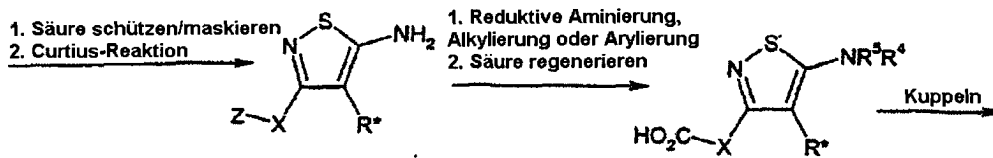
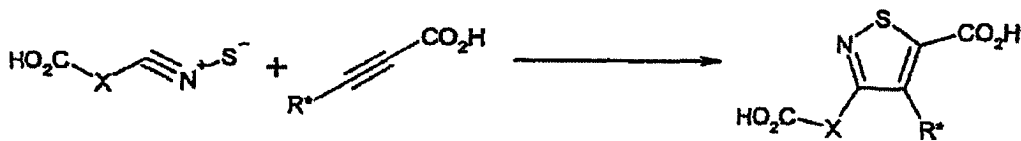
Schema 12



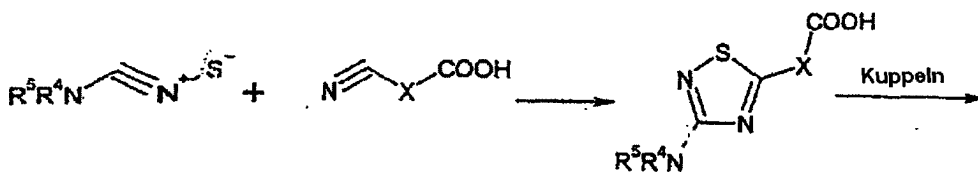
Schema 13



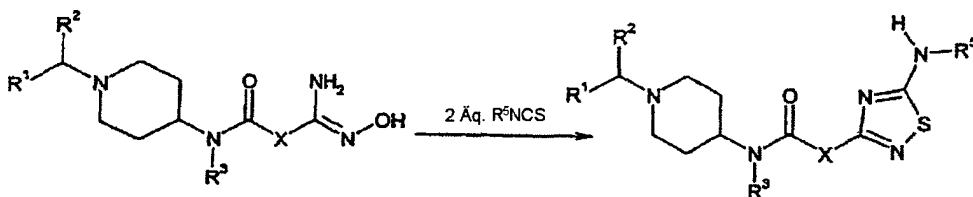
Schema 14



Schema 15

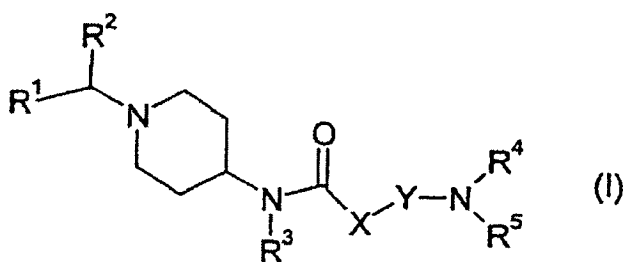


Schema 16



Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Halogenalkoxy, Nitro oder Cyano substituiertes Phenyl steht;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl stehen;

R<sup>5</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-4</sub>-alkyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl steht, wobei die Aryl- und Heteroarylgruppierungen von R<sup>5</sup> gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>), OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(O)R<sup>12</sup>, C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>16</sup>, NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, Methylendioxy, Nitro oder Cyano substituiert sind;

X für (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, worin n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, steht;

Y für einen 2,4-, 2,5- oder 3,5-verknüpfenden 5-gliedrigen Heteroarylring mit 2 oder 3 unabhängig aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen steht und gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist;

R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (mit der Maßgabe, daß kein Acetal oder Aminal gebildet wird) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) stehen;

R<sup>7</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (mit der Maßgabe, daß kein Thioacetal gebildet wird) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) stehen;

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (mit der Maßgabe, daß kein Acetal gebildet wird) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) oder C<sub>1-6</sub>-Alkoxy (gegebenenfalls einfach substituiert durch C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder CF<sub>3</sub>)) steht;

oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solfat davon oder ein Solfat eines Salzes davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> für gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiertes Phenyl steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> alle für Wasserstoff stehen.

4. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R<sup>5</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, monocyclisches Heteroaryl, Benzyl oder monocyclisches Heteroarylmethyl steht, wobei die Phenyl- und Heteroarylgruppierungen von R<sup>5</sup> gegebenenfalls durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Halogenalkyl, Methylendioxy, C(O)-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), C<sub>1-4</sub>-Thioalkyl, Cyano, N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, NHC(O)-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), C(O)N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)substituiert sind.

5. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin X für (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> steht.

6. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, worin Y für einen 2,5-verknüpften Thiazolyring (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl) oder einen 3,5-verknüpften 1,2,4-Triazolyl-, 1,2,4-Oxadiazolyl-, 1,3,4-Oxadiazolyl- oder 1,3,4-Thiadiazolylring steht.

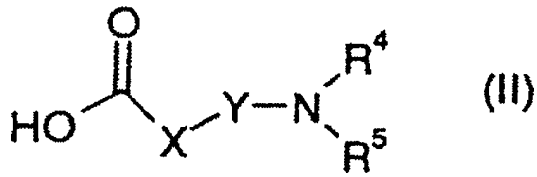
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solfat davon oder ein Solfat eines Salzes davon nach Anspruch 1 und ein pharmazeutisch unbedenkliches Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger dafür.

8. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solfat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung bei der Therapie.

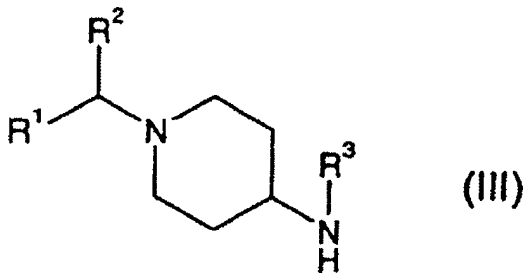
9. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solfat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 6 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, bei dem man:

A. eine Verbindung der Formel (II)

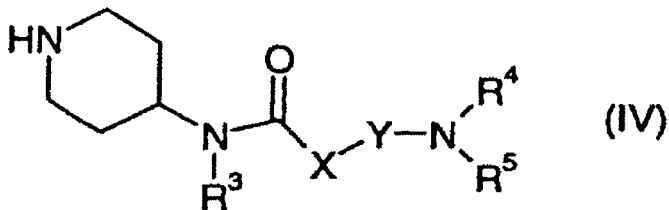


in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Kupplungsmittels und bei einer Temperatur im Bereich von 0–50°C mit einer Verbindung der Formel (III):



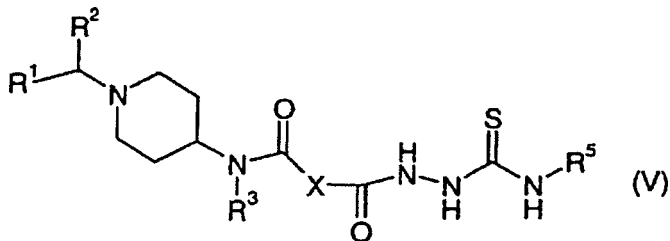
kuppelt; oder

B. für den Fall, daß R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht, eine Verbindung der Formel (IV):



in einem geeigneten Lösungsmittel und in Gegenwart einer geeigneten Säure mit einem Aldehyd der Formel R<sup>1</sup>CHO umsetzt und das so gebildete Produkt reduziert; oder

C. für den Fall, daß Y für 1,3,4-Oxadiazolyl und R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht, eine Verbindung der Formel (V):



in einem geeigneten Lösungsmittel und in Gegenwart einer geeigneten Ringschlußchemikalie auf eine geeignete Temperatur erhitzt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen