



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 01 586 T2 2004.02.12**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 202 984 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 01 586.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/02756**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 946 134.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/005782**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.07.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **05.03.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.02.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/06**

**C07D 405/06, C07D 413/06, A61K 31/4525,
A61K 31/454**

(30) Unionspriorität:

9902765 21.07.1999 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca UK Ltd., London, GB

(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**

(72) Erfinder:

**BAXTER, Andrew John Gilby, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH, GB; BROUGH, Stephen
John, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH,
GB; MCINALLY, Thomas, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH, GB**

(54) Bezeichnung: **DIPHENYL-PIPERIDIN DERIVATE**

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

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

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

Hintergrund der Erfindung

[0002] 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.

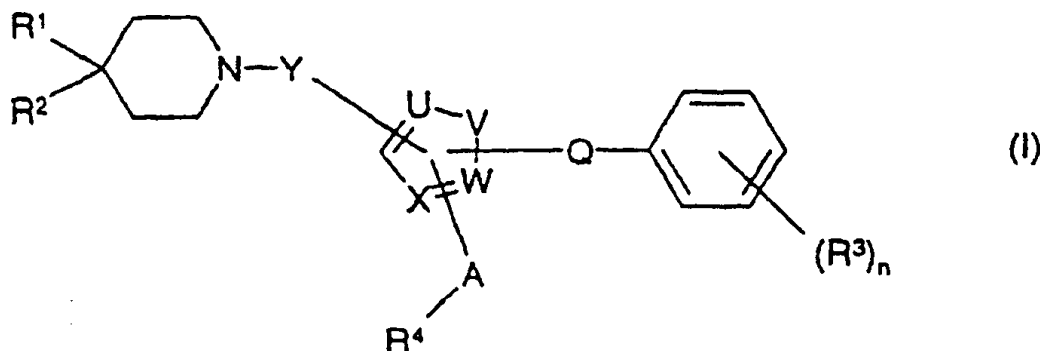
[0003] Zu den C-X-C-Chemokinen gehören mehrere hochwirksame Chemoattraktantien und Aktivatoren von Neutrophilen, wie Interleukin-8 (IL-8) und Neutrophile aktivierendes Peptid 2 (NAP-2).

[0004] 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 α und MIP-1 β (MIP = Macrophage Inflammatory Protein).

[0005] 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, 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.

Darstellung der Erfindung

[0006] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I)



worin:

R¹ und R² unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Methylendioxy, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkoxy oder C₁₋₆-Alkylsulfonyl substituiertes Phenyl stehen;

R³ jeweils für Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl, Cyano, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy steht; wobei jede Alkoxygruppe gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, NR⁵R⁶, CO₂R⁷, CONR⁸R⁹, Pyrazolidinon oder einen fünfgliedrigen heteroaromatischen Ring mit eins bis drei, unabhängig voneinander unter N, O und S ausgewählten Heteroatomen substituiert ist; wobei der heteroaromatische Ring gegebenenfalls weiterhin durch eine oder mehrere C₁₋₄-Alkylgruppen substituiert ist;

n für eine ganze Zahl von 0 bis 3 steht;

R⁴ für Wasserstoff, Hydroxy oder NR¹⁰R¹¹ steht;

A für -CO-, -CH₂- oder eine Bindung steht;

Q für C₁₋₄-Alkylen steht;

U, W und X unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl substituierten Kohlenstoff oder Stickstoff stehen;

V für gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl substituierten Stickstoff oder Sauerstoff steht;

Y für C₁₋₄-Alkylen oder -CO- steht;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, ungesättigtes C₂₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkyl stehen; wobei jede Alkylgruppe gegebenenfalls weiterhin durch CO₂R¹², Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, CONH₂, NR¹³R¹⁴, OCH₂CH₂OH oder einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring mit einem oder zwei, unter N, O und S ausgewählten Heteroatomen substituiert ist; wobei der Ring gegebenenfalls ein Ringkohlenstoffatom, das eine Carbonylgruppe bildet, enthält und gegebenenfalls weiterhin durch C₁₋₄-Alkyl substituiert ist;

oder die Gruppe NR¹⁰R¹¹ gemeinsam für ein 4- bis 8-gliedriges gesättigtes azacyclisches Ringsystem steht; wobei der Ring gegebenenfalls ein zusätzliches, unter N, O und S ausgewähltes Ringheteroatom sowie gegebenenfalls ein Ringkohlenstoffatom, das eine Carbonylgruppe bildet, enthält und gegebenenfalls weiterhin durch C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, CO₂R¹⁵, CONH₂, CHO oder COCH₃ substituiert ist;

R¹² und R¹⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl stehen und

R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkanoyl stehen;

oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon.

[0007] Nach einer bevorzugten Ausführungsform steht V für Stickstoff.

[0008] Vorzugsweise steht R³ für Halogen. Besonders bevorzugt steht R³ für Chlor.

[0009] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff C₁₋₆-Alkyl eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine zyklische Alkylgruppe mit 3–6 Kohlenstoffatomen. Beispiele für derartige Gruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Methylcyclopentyl und Cyclohexyl.

[0010] Der Begriff C₁₋₄-Alkyl ist analog zu interpretieren.

[0011] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff ungesättigtes C₂₋₆-Alkyl eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung oder einer Dreifachbindung oder einer cyclischen Alkylgruppe mit 3–6 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispiele für derartige Gruppen sind Ethenyl, Ethinyl, 1- und 2-Propenyl, 1- und 2-Propinyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Butenyl, 2-Butinyl, Cyclopentenyl und Cyclohexenyl.

[0012] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff C₁₋₆-Alkoxy ein an eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen gebundenes Sauerstoffatom oder eine an eine zyklische Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen gebundenes Sauerstoffatom. Beispiele für derartige Gruppen sind Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, s-Butoxy, t-Butoxy, Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy.

[0013] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff Halogen Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0014] Die Begriffe C₁₋₆-Halogenalkyl (beispielsweise Chlormethyl, 2-Fluorethyl und Trifluormethyl), C₁₋₆-Halogenalkoxy (beispielsweise Trifluormethoxy) und C₁₋₆-Hydroxyalkyl (beispielsweise Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl) sind analog zu interpretieren.

[0015] Ganz analog steht der Begriff C₁₋₆-Alkylsulfonyl für solche Gruppen wie Methylsulfonyl, t-Butylsulfonyl und Cyclohexylsulfonyl.

[0016] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff C₁₋₄-Alkanoyl eine an eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen gebundene Carbonylgruppe. Beispiele für derartige Gruppen sind Acetyl und Propionyl.

[0017] Beispiele für einen fünfgliedrigen heteroaromatischen Ring mit eins bis drei, unabhängig voneinander unter N, O und S ausgewählten Heteroatomen sind Furan, Thiophen, Imidazol, Isoxazol, Thiazol und Triazol.

[0018] Beispiel für einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring mit einem oder zwei, unter N, O und S ausgewählten Heteroatomen und wobei der Ring gegebenenfalls ein Ringkohlenstoffatom, das eine Carbonylgruppe bildet, enthält, sind Morpholin, Pyrrolidin, Pyridin, Tetrahydrofuran, Imidazol, Pyrrolidon, Piperidon und Piperazin.

[0019] Beispiele für ein 4 bis 8-gliedriges gesättigtes azacyclisches Ringsystem, das gegebenenfalls ein zusätzliches, unter N, O und S ausgewähltes Heteroatom enthält, sind Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin, Pyrazolidin, Imidazolidin und Perhydroazepin.

[0020] Die vorliegende Erfindung umfaßt Verbindungen der Formel (I) in Form von Salzen, insbesondere Säureadditionssalzen. Als Salze eignen sich u.a. diejenigen mit sowohl organischen als auch anorganischen Säuren. Derartige Säureadditionssalze sind in der Regel pharmazeutisch unbedenklich, wenn gleich auch Salze nicht pharmazeutisch unbedenklicher Säuren bei der Herstellung und Reinigung der Verbindung von Nutzen sein können. Bevorzugte Salze sind daher u.a. diejenigen mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure und Benzolsulfonsäure.

[0021] Beispiele für besondere erfindungsgemäße Verbindungen sind:

1-[(1-Benzyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-4,4-diphenylpiperidin;

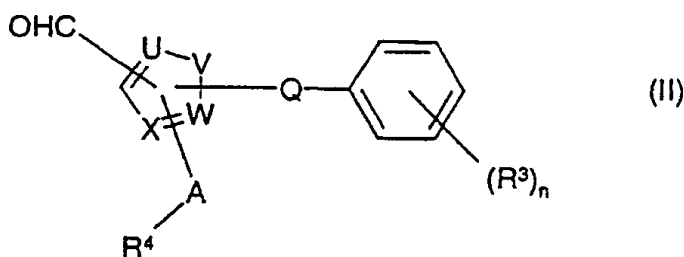
1-[[1-(3-Chlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(3,4-Dimethylbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 4,4-Diphenyl-1-((1-[4-trifluormethyl]benzyl)-1H-pyrazol-3-yl)methyl)piperidin;
 1-[[1-(2,4-Dichlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(3,4-Dichlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(3,4-Difluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Fluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Chlor-2-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenol;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N,N-dimethylacetamid;
 1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-carbaldehyd;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}methanol;
 1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäure;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-3-methyl-3H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 [2-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-5-yl](4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methanon;
 2-[4-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1-piperazinyl]-1-ethanol;
 4-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1-piperazincarbaldehyd;
 1-[4-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
 N¹-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-N¹,N²,N²-trime-thyl-1,2-ethandiamin;
 N-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-2-(4-morpholinyl)-1-etha-namin;
 1-[[4-(1-Azetidinylmethyl)-1-(4-chlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 N-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-etha-namin;
 N-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-betaalanin;
 2-(((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)amino]essigsäure;
 N-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-2-(2-pyridinyl)-1-ethana-min;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-N-(4-pyridinylmethyl)methanamin;
 2-[1-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-4-piperidinyl]-1-etha-nol;
 1-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-4-methyl-1,4-diazepan;
 3-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-1-propa-namin;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]essigsäure;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]acetamid;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N,N-dimethylacetamid;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N,N-diethylacetamid;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]propanamid;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N-methylacetamid;
 1-[2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]acetyl]-3-pyrazolidi-non;
 1-[[1-(4-Chlor-2-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)methoxy]benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenyl(1-methyl-1H-imida-zol-2-yl)methylether;
 5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenyl(2-methyl-1,3-thia-zol-4-yl)methylether;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(4-morpholinyl)methanon;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N,N-dimethyl-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[1-(hydroxymethyl)propyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(tetrahydro-2-furanylmethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]methanon;
 1-(4-Chlorbenzyl)-N-[3-(diethylamino)propyl]-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]methanon;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(1-pyrrolidinyl)methanon;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)methanon;
 1-[4-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(1-piperidinyl)methanon;
 1-(4-Chlorbenzyl)-N-[2-(diethylamino)ethyl]-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-biphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-(4-morpholinyl)ethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(4-ethyl-1-piperazinyl)methanon;
 N-(2-Amino-2-oxoethyl)-1-(4-chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-methyl-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-4-piperidincarbonsäureethylester;
 1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-3-piperidincarbonsäureethylester;
 3-[(1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]amino]propansäuremethylester;
 2-[(1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]amino]essigsäuremethylester;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-biphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-pyridinylmethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-biphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-biphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(3-pyridinylmethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxy-1-methylethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

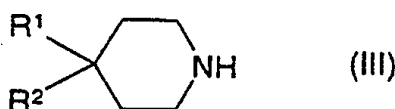
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[3-(2-oxo-1-pyrrolidiny)propyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 N-[2-(Acetylamino)ethyl]-1-(4-chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-(3-methoxypropyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-2-pyrrolidincarbonsäureamid;
 1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-2-pyrrolidincarbonsäureamid;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperidiny]methanon;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-(2-propinyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 4-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-2-piperazinon;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[1-(hydroxymethyl)propyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid und
 1-{3-(4-Chlorbenzyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl}-4,4-diphenylpiperidin;
 und pharmazeutisch undenkliche Salze und Solvate davon.

[0022] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), bei dem man:

(i) wenn Y für CH_2 steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

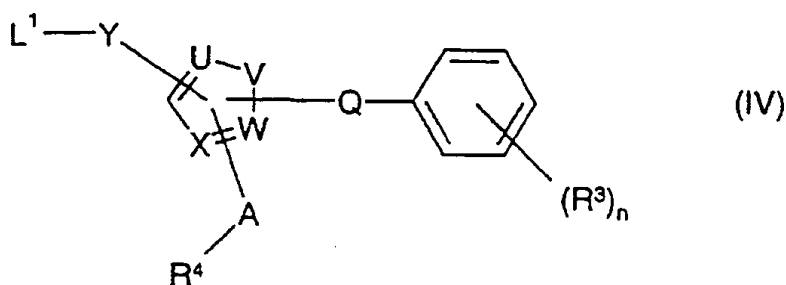


worin R^3 , R^4 , A, Q, U, V, W, X und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (III)



worin R^1 und R^2 die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, reaktiv aminiert; oder

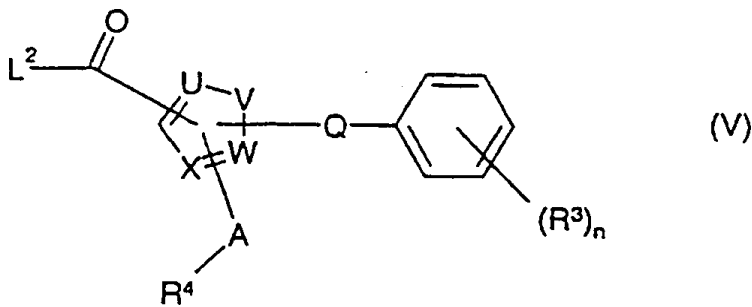
(ii) wenn Y für C_{1-4} -Alkyl steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



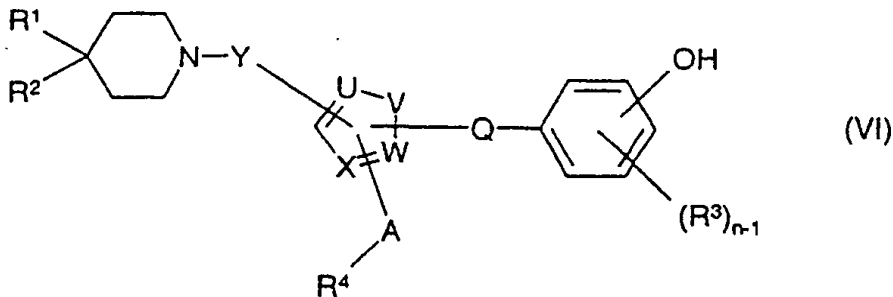
worin R^3 , R^4 , A, Q, U, V, W, X und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen und L^1 für eine Abgangsgruppe steht,

mit einer Verbindung der Formel (III) umgesetzt; oder

(iii) wenn Y für CO steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)



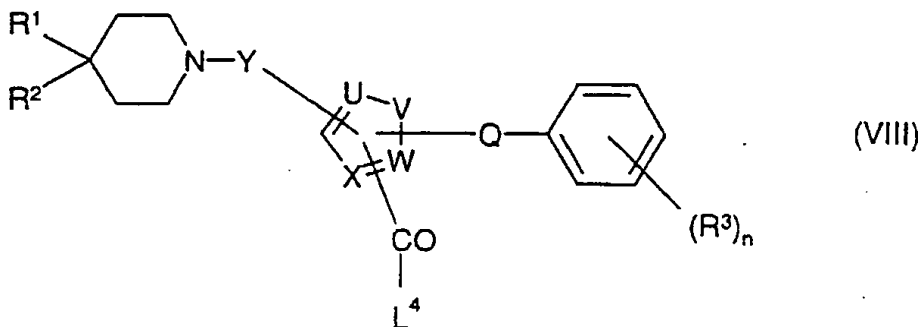
worin R^3 , R^4 , A, Q, U, V, W, X und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen und L^2 für eine Abgangsgruppe steht,
 mit einer Verbindung der Formel (III) umsetzt; oder
 (iv) wenn mindestens eine Gruppe R^3 in Formel (I) für gegebenenfalls substituiertes C_{1-4} -Alkoxy steht,
 eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, Q, U, V, W, X, Y und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen,
 mit einer Verbindung der Formel (VII)

$R-L^3$ (VII)

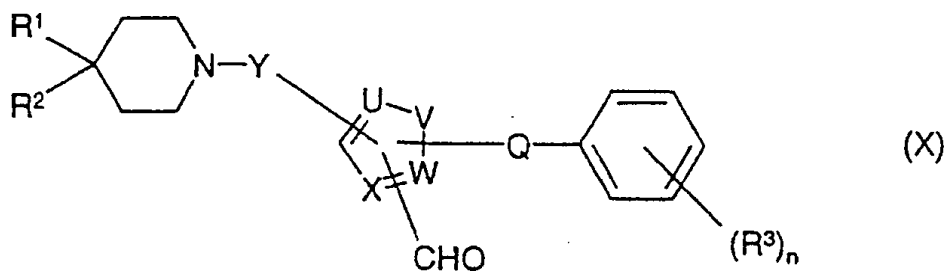
worin R so beschaffen ist, daß die resultierende Gruppe OR für eine gegebenenfalls substituierte C_{1-6} -Alkoxygruppe steht, wie sie für R^3 bei Formel (I) definiert ist, und L^3 für eine Abgangsgruppe steht, umsetzt;
 (v) wenn A für CO und R^4 für $NR^{10}R^{11}$ steht, eine Verbindung der Formel (VIII)



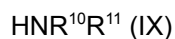
worin R^1 , R^2 , R^3 , Q, U, V, W, X, Y und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen und L^4 für eine Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der Formel (IX)

$HNR^{10}R^{11}$ (IX)

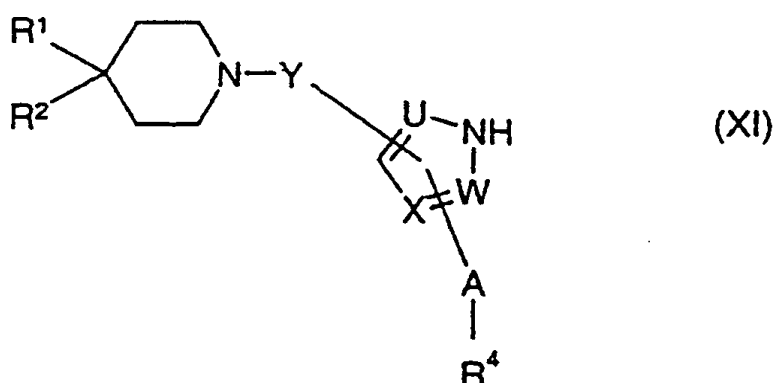
worin R^{10} und R^{11} die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt; oder
 (vi) wenn A für CH_2 und R^4 für $NR^{10}R^{11}$ steht, eine Verbindung der Formel (X)



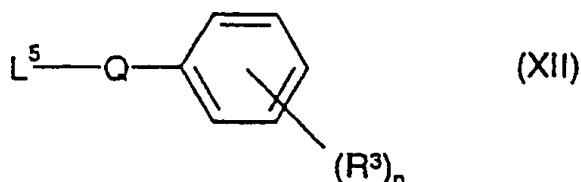
worin R^1 , R^2 , R^3 , Q , U , V , W , X , Y und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (IX)



worin R^{10} und R^{11} die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, reaktiv aminiert; oder (vii) wenn Q an V gebunden ist und V für Stickstoff steht, eine Verbindung der Formel (XI)



worin R^1 , R^2 , R^4 , A , U , W , X und Y die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (XII)



worin R^3 , Q und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen und L^5 für eine Abgangsgruppe steht, umsetzt;

und gegebenenfalls nach (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) oder (vii) die Verbindung der Formel (I) in eine weitere Verbindung der Formel (I) umwandelt und/oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat der Verbindung der Formel (I) herstellt.

[0023] Salze von Verbindungen der Formel (I) kann man herstellen, indem man die freie Base oder ein anderes Salz davon mit einem oder mehreren Äquivalenten der entsprechenden Säure umsetzt. Man kann die Reaktion in einem Lösungsmittel, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel, in dem das Salz löslich ist, durchführen und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abziehen oder gefriertrocknen. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Wasser, Dioxan, Ethanol, 2-Propanol, Tetrahydrofuran oder Diethylether oder Gemische davon. Die Reaktion kann auch an einem Ionenaustauscherharz durchgeführt werden.

[0024] Bei den Verfahren (i) und (vi) erfolgt die reduktive Aminierungsreaktion im allgemeinen unter dem Fachmann bekannten Bedingungen. Beispielsweise Behandlung eines Aldehyds mit einem Amin in Gegenwart eines Reduktionsmittels in einem inerten Lösungsmittel. Geeignete Reduktionssysteme sind u.a. die katalytische Hydrierung oder Boran und Derivate davon. Eine unvollständige Auflistung derartiger Reagenzien findet sich in „Advanced Organic Chemistry“, J. March (1985), 3. Auflage, auf Seite 799.

[0025] Bei den Verfahren (ii) und (vii) wird die Umsetzung durch Behandlung einesamins der allgemeinen Formel (III) bzw. (XI) mit einem Elektrophil der allgemeinen Formel (IV) bzw. (XII) in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für geeignete Abgangsgruppen L^1 und L^5 sind Sulfonat, Trifluorsulfonat, Mesylat, Tosylat und aus der Gruppe Chlorid, Bromid oder Iodid ausgewählte Halogenide. Die Umsetzung wird in der Re-

gel in Gegenwart einer Base durchgeführt. Bei dieser Base kann es sich entweder um einen Überschuß des Amin-Nucleophils oder einen Zusatz zur Reaktionsmischung handeln. Mögliche basische Additive sind Metallcarbonate, insbesondere Alkalienmetallcarbonate, wie Cäsiumcarbonat, Metalloxide und -hydroxide sowie tertiäre Aminbasen. Als organische Lösungsmittel eignen sich diejenigen wie Acetonitril, Dioxan, N,N-Dimethylformamid, N-Methyl-2-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Sulfolan und C₁₋₄-Alkohole. Nach einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei der Abgangsgruppe um Chlorid.

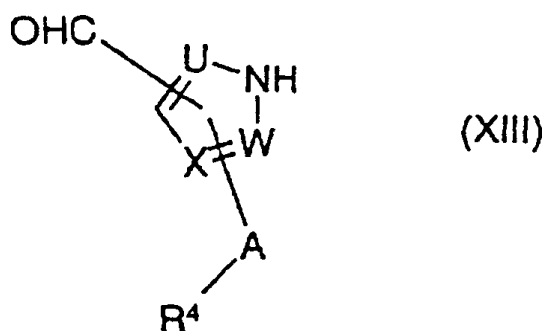
[0026] Bei den obigen Verfahren (iii) und (v) erfolgt die Reaktion beim Rühren einer Mischung der Reaktanden in einem geeigneten organischen Lösungsmittel bei einer geeigneten Temperatur, im allgemeinen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels. Die Reaktionszeit hängt unter anderem von dem verwendeten Lösungsmittel, der Reaktionstemperatur und der Art der Abgangsgruppe ab. Die Reaktion kann durch Zugabe einer Base katalysiert werden; als Basen kommen u.a. organische Amine (beispielsweise Triethylamin oder Pyridin) und Alkalimetallhydroxide, -alkoxide, -carbonate oder -hydride in Betracht.

[0027] Geeignete Abgangsgruppen L² und L⁴ sind u.a. Halogen (insbesondere Chlor) und Hydroxyl. Wenn es sich bei der Abgangsgruppe um OH handelt, kann man die Reaktion zwischen Verbindungen der Formeln (V) und (III) bzw. zwischen Verbindungen der Formeln (VIII) und (IX) auch mit einem geeigneten Kopplungsmittel, wie CDI (1,1'-Carbonyldiimidazol), DCC (1,3-Dicyclohexylcarbodiimid) oder HOBT (1-Hydroxybenzotriazol), bewirken.

[0028] Bei Verfahren (iv) erfolgt die Reaktion im allgemeinen unter ähnlichen Bedingungen wie den oben für die Verfahren (ii) und (vii) beschriebenen.

[0029] Verbindungen der Formeln (II), (IV), (V), (VI), (VIII), (X) und (XI) sind im allgemeinen mit ähnlichen Reaktionstypen zugänglich, wie sie oben für Verbindungen der Formel (I) beschrieben worden sind.

[0030] Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin Q an V gebunden ist und V für Stickstoff steht, kann man eine Verbindung der Formel (XIII)

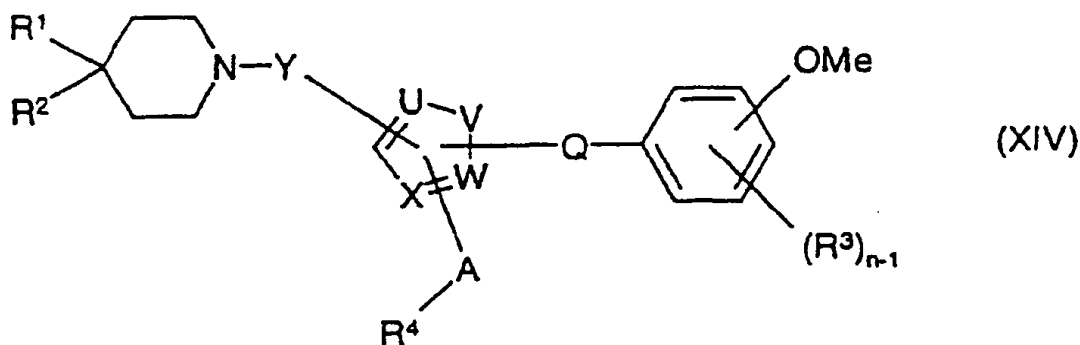


worin A, U, W, X und R⁴ die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, unter ähnlichen Bedingungen, wie sie oben für die Verfahren (ii) und (vii) beschrieben worden sind, mit einer Verbindung der Formel (XII) umsetzen.

[0031] Verbindungen der Formeln (IV), (V) oder (VIII), worin L¹, L² bzw. L⁴ für Abgangsgruppen stehen, sind aus den entsprechenden Verbindungen, worin L¹, L² bzw. L⁴ für OH stehen, durch Reaktionen erhältlich, die für den Fachmann ohne weiteres ersichtlich sind. So beispielsweise unter Verwendung von Thionylchlorid oder Methansulfonylchlorid in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Triethylamin.

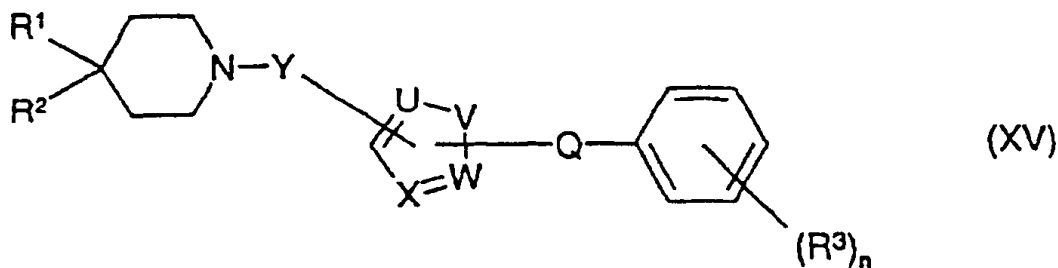
[0032] Verbindungen der Formel (IV) oder (V), worin L¹ und L² für OH stehen und Q an V gebunden ist und V für Stickstoff steht, sind in Analogie zu dem oben für Verbindungen der Formel (II) beschriebenen Verfahren zugänglich.

[0033] Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VI) kann man eine entsprechende Verbindung der Formel (XIV)



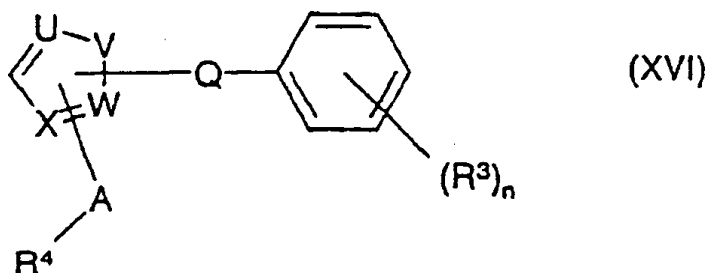
worin R¹, R², R³, R⁴, A, Q, U, V, W, X, Y und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, demethylieren, beispielsweise mit Bortribromid.

[0034] Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (X) kann man eine entsprechende Verbindung der Formel (XV)



worin R^1 , R^2 , R^3 , Q, U, V, W, X, Y und n die bei Formel (I) angegebene Bedeutung besitzen, formylieren, beispielsweise mit Phosphoroxidchlorid in N,N-Dimethylformamid.

[0035] Verbindungen der Formel (II) können ganz analog durch Formylierung einer entsprechenden Verbindung der Formel (XVI)



hergestellt werden.

[0036] Bestimmte neue Zwischenprodukte der Formeln (II), (IV), (V), (VI), (VIII), (X), (XI), (XV) und (XVI) bilden einen weiteren Gegenstand der Erfindung.

[0037] Verbindungen in der Formeln (III), (VII), (IX), (XII) und (XIII) sind im Handel erhältlich, in der Literatur bekannt oder nach bekannten Methoden erhältlich.

[0038] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, müssen bei den erfindungsgemäßen Verfahren bestimmte funktionelle Gruppen, wie Hydroxyl- oder Aminogruppen, in den Edukten oder Zwischenverbindungen möglicherweise durch Schutzgruppen geschützt werden. Somit kann die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) die Einführung und anschließende Abspaltung einer oder mehrerer Schutzgruppen in einer geeigneten Stufe umfassen.

[0039] 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“, 2. Auflage, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

[0040] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen existieren. Die Erfindung umfaßt selbstverständlich alle geometrischen und optischen Isomere der Verbindungen der Formel (I) und Gemische davon, einschließlich Racematen. Die Verwendung von Tautomeren und Gemischen davon bildet ebenfalls einen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zwischenprodukte können nach Standardmethoden aus ihren Reaktionsmischungen isoliert und gegebenenfalls weiter gereinigt werden.

[0042] Die Verbindungen der Formel (I) haben Wirkung als Pharmazeutika, insbesondere als Modulatoren der Aktivität von Chemokinrezeptoren. Insbesondere können die Verbindungen als Modulatoren der Aktivität der Chemokinrezeptoren CCR1 und/oder CCR3 verwendet werden.

[0043] Einen weiteren Aspekt der Erfindung bildet die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) bei der Behandlung von Zuständen oder Krankheiten, bei denen die Modulation der Chemokinrezeptor-Aktivität vorteilhaft ist.

[0044] Daher können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bei der Behandlung von Autoimmunkrankheiten, entzündlichen, proliferativen und hyperproliferativen Krankheiten und immunologisch vermittelten Krankheiten einschließlich Abstoßung transplanterter Organe oder Gewebe und AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) verwendet werden.

[0045] Beispiele für diese Beschwerden sind:

- (1) (Atemwege) Obstruktive Atemwegserkrankungen einschließlich chronischer obstruktiver Lungenerkrankungen (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 me-

dicamentosa; membranöse Rhinitis einschließlich croupöser, fibrinöser und pseudomembranöser Rhinitis und scrofoulöser 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) Coeliacie, 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.

[0046] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Therapie.

[0047] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

[0048] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung schließt der Begriff „Therapie“ auch „Prophylaxe“ ein, sofern nicht anders vermerkt. Der Begriff „therapeutisch“ ist entsprechend aufzufassen.

[0049] 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, relevant ist. Zu den Patienten, 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.

[0050] Für die obigen therapeutischen Anwendungen variiert die verabreichte Dosierung natürlich mit der eingesetzten Verbindung, der Verabreichungsart, der gewünschten Behandlung und der indizierten Störung.

[0051] Die Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch unbedenkliche Salze und Solvate davon können für sich allein verwendet werden, werden aber im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung der Formel (I) bzw. das Salz bzw. das Solvat (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.

[0052] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

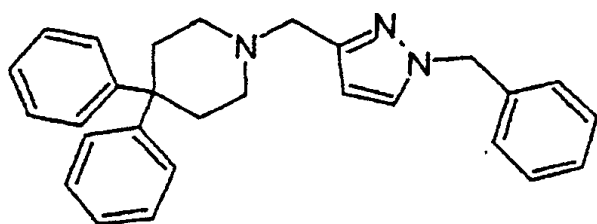
[0053] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei der man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon gemäß obiger Definition mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

[0054] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können topisch (z.B. in die Lunge und/oder die Atemwege oder auf die Haut) in Form von Lösungen, Suspensionen, Heptafluoralkan-Aerosolen und Trockenpulverformulierungen, oder systemisch, z.B. durch orale Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern 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.

[0055] Die Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die folgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

1-((1-Benzyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-4,4-diphenylpiperidin



(a) 1-Benzyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyd

[0056] Eine Lösung von Benzylbromid (0,29 g) in N,N-dimethylformamid (9 ml) wurde mit 1H-Pyrazol-3-carboxaldehyd (0,15 g) und Kaliumcarbonat (0,24 g) versetzt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde Kieselgel zugegeben, das Lösungsmittel abgedampft und das Rohmaterial mittels Chromatographie (Isohexan/Ether, 2:1) gereinigt, was das Produkt in Form eines Öls (0,18 g) ergab.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 10,0 (s, 1H), 7,5–7,2 (m, 5H), 6,8 (d, 1H), 5,4 (s, 2H).

(b) 1-[(1-Benzyl-1H-pyrazol-3-yl)-4,4-diphenylpiperidin

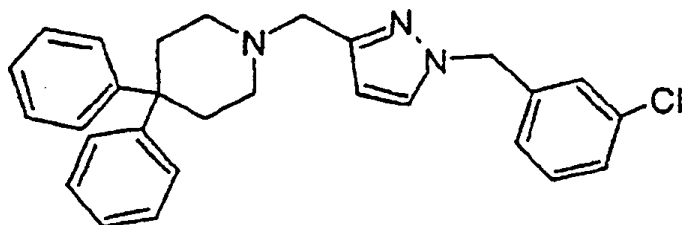
[0057] Das Produkt aus Schritt (a) (0,17 g) wurde in Ethanol (3 ml) gelöst, wobei die Lösung mit 4,4-Diphenylpiperidin (0,118 g) in Ethanol (1 ml) versetzt wurde. Nach Zugabe einer Lösung von Natriumcyanoborhydrid (1,0 M in Tetrahydrofuran, 3,0 ml) wurde die Lösung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel wurde das Lösungsmittel abgedampft und das Rohmaterial mittels Chromatographie (Dichlormethan/Methanol, 100:0 bis 95:5) gereinigt, was das Produkt in Form eines Öls ergab. Weitere Reinigung durch Chromatographie mit überkritischem Fluid ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,010 g), Fp. 167–168°C.

MS:APCI(+ve)400 (M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,4–7,0 (m, 16H), 6,64 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,6–2,6 (m, 8H).

Beispiel 2

1-[[1-(3-Chlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin



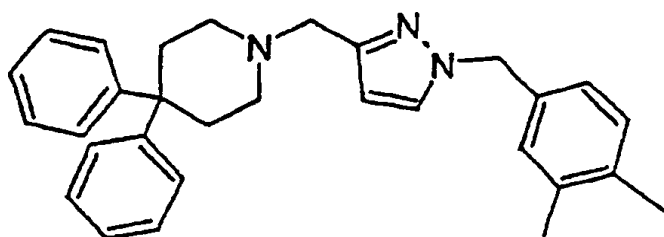
[0058] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 1 unter Verwendung von 3-Chlorbenzylbromid in Schritt (a) hergestellt, was das Produkt in Form eines Feststoffs (0,011 g), Fp. 136–137°C, ergab.

MS:APCI(+ve)442/44 (M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,42 (d, 1H), 7,4–7,0 (m, 14H), 6,6 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,4–2,6 (m, 8H).

Beispiel 3

1-[[1-(3,4-Dimethylbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin



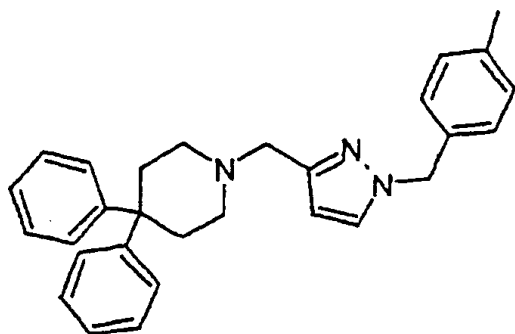
[0059] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 1 unter Verwendung von 3,4-Dimethylbenzylchlorid in Schritt (a) hergestellt, was das Produkt in Form eines Feststoffs (0,015 g), Fp. 139–140°C, ergab.

MS:APCI(+ve)436(M+H);

 $^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,45–6,8 (m, 14H), 6,6 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,4–2,6 (m, 8H), 2,2 (m, 6H).

Beispiel 4

1-[[1-(4-Methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-dihydrochlorid



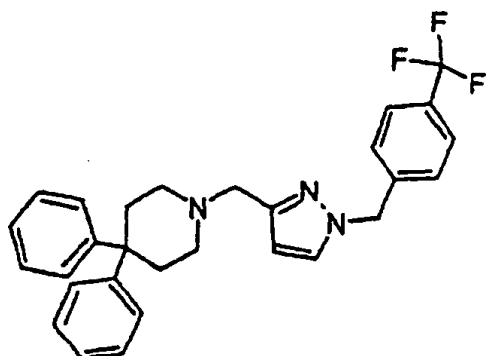
[0060] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 1 unter Verwendung von 4-Methylbenzylbromid in Schritt (a) hergestellt, was das Produkt in Form eines Öls ergab. Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,010 g),

Fp. 147–148°C.

MS:APCI(+ve)422(M+H); $^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,4–6,8 (m, 16H), 5,2 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,6–2,6 (m, 8H), 2,0 (s, 3H).

Beispiel 5

4,4-Diphenyl-1-({1-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1H-pyrazol-3-yl}methyl)piperidin-dihydrochlorid



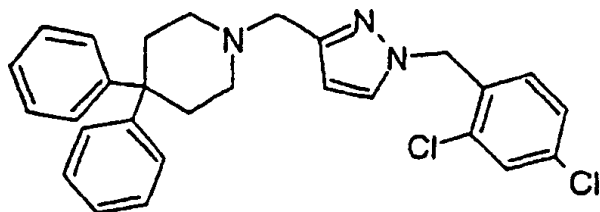
[0061] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 1 unter Verwendung von 4-Trifluormethylbenzylchlorid in Schritt (a) hergestellt, was das Produkt in Form eines Öls ergab. Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,022 g), Fp. 66–67°C.

MS:APCI(+ve)476/78(M+H);

 $^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,6 (d, 2H), 7,5–7,1 (m, 13H), 6,9 (bs, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,6–2,6 (m, 8H).

Beispiel 6

1-[[1-(2,4-Dichlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-dihydrochlorid



[0062] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 1 unter Verwendung von 2,3-Dichlorbenzylchlorid in Schritt (a) hergestellt, was das Produkt in Form eines Öls ergab. Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,022 g),

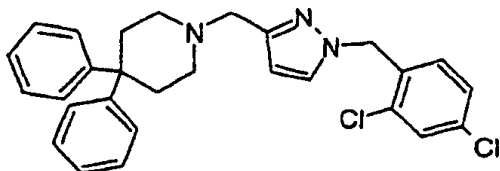
Fp. 101–102°C.

MS:APCI(+ve)476/78(M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,6–6,8 (m, 15H), 5,3 (bs, 2H), 4,1 (bs, 2H), 3,6–2,4 (m, 8H).
[0063]

Beispiel 7

1-[[1-(3,4-Dichlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-dihydrochlorid



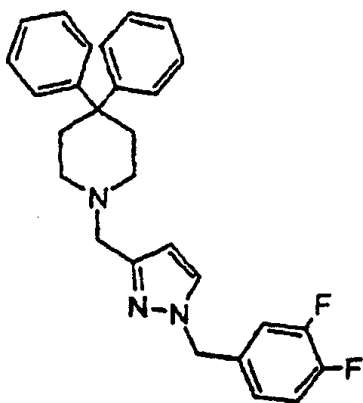
Diese Verbindung wurde analog Beispiel 1 unter Verwendung von 3,4-Dichlorbenzylchlorid in Schritt (a) hergestellt, was das Produkt in Form eines Öls ergab. Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,022 g),
Fp. 191–192°C.

MS:APCI(+ve)476/78 (M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,5–6,9 (m, 15H), 5,2 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,6–2,6 (m, 8H).

Beispiel 8

1-[[1-(3,4-Difluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin



(a) 1-(3,4-Difluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-carbaldehyd

[0064] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 1, Schritt (a), unter Verwendung von 3,4-Difluorbenzylbromid hergestellt, was das Produkt in Form eines Öls (1,2 g) ergab.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 10,0 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,3–6,9 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 5,35 (s, 2H).

(b) 1-[[1-(3,4-Difluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-hydrochlorid

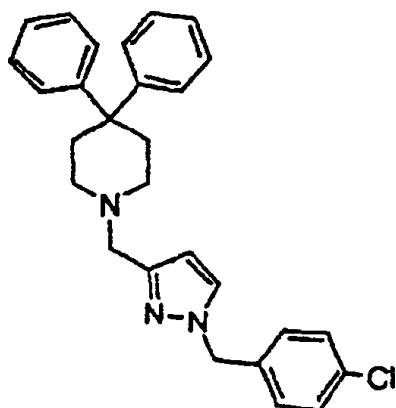
[0065] Das Produkt aus Schritt (a) (0,23 g) wurde in Ether (10 ml) gelöst und mit 4,4-Diphenylpiperidin (0,25 g) versetzt, wonach die Lösung auf 0°C abgekühlt wurde. Nach Zugabe von Titan-tetraisopropoxid (0,34 ml) wurde die Lösung 1 Stunde gerührt und mit Titan-tetrachlorid (0,13 ml) versetzt. Nach weiteren 30 Minuten bei 0°C wurde eine Lösung von $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2,0 M in Tetrahydrofuran, 0,5 ml) zugegeben und die Mischung über einen Zeitraum von 20 Stunden auf Raumtemperatur kommen gelassen. Dann wurde 2,0 M Natronlauge gefolgt von Essigsäureethylester zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren wurden die unlöslichen Feststoffe über Kieselgur-Gel abfiltriert. Die wässrige Phase des Filtrats wurde abgetrennt und mit Essigsäureethylester versetzt, wonach die organischen Phasen vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit wurden, was eine gummiartige Substanz ergab. Reinigung mittels Chromatographie (Dichlormethan/Methanol, 10:1) ergab ein Öl. Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,20 g), Fp. 236–237°C.

MS:APCI(+ve)476/78(M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 10,6 (bs, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,5–7,0 (m, 13H), 6,5 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,2 (d, 2H), 3,5–2,3 (m, 8H).

Beispiel 9

1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-dihydrochlorid



[0066] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 8 unter Verwendung von 4-Chlorbenzylchlorid in Schritt (a) hergestellt, was das Produkt in Form eines Öls ergab. Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,09 g),

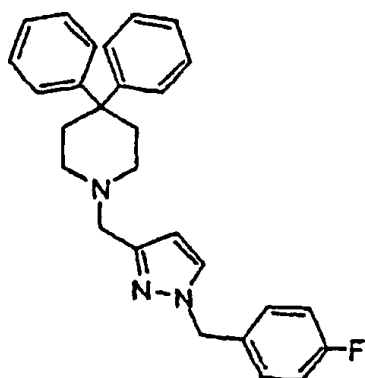
Fp. 137–138°C.

MS:APCI(+ve)442/44(M+H);

¹H-NMR δ (d₆-DMSO) 7,88 (d, 1H), 7,5–7,1 (m, 14H), 6,5 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,2 (d, 2H), 3,5–2,5 (m, 8H).

Beispiel 10

1-[[1-(4-Fluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-hydrochlorid



[0067] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 8 unter Verwendung von 4-Fluorbenzylchlorid in Schritt (a) hergestellt, was das Produkt in Form eines Öls ergab. Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,085 g),

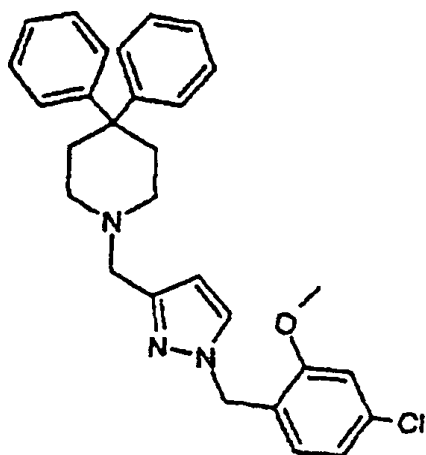
Fp. 192–193°C.

MS:APCI(+ve)426(M+H);

¹H-NMR δ (d₆-DMSO) 11,0 (bs, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,5–7,1 (m, 14H), 6,5 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,2 (d, 2H), 3,5–2,4 (m, 8H).

Beispiel 11

1-[[1-(4-Chlor-2-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-hydrochlorid



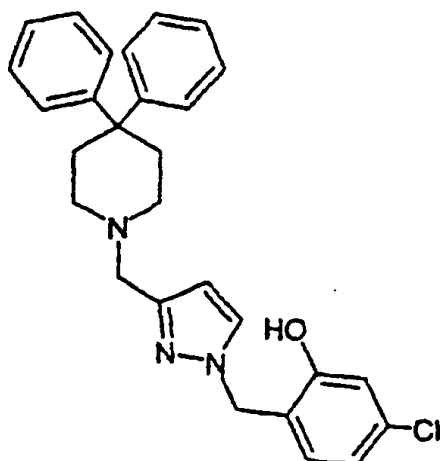
[0068] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 8 unter Verwendung von 4-Chlor-2-methoxybenzylchlorid in Schritt (a) hergestellt, was das Produkt in Form eines Öls ergab. Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,025 g), Fp. 73–74°C.

MS:ESI(+ve)472,21(M+H);

¹H-NMR δ (d₆-DMSO) 12,6 (bs, 1H), 7,4–6,8 (m, 15H), 5,2 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,6–2,4 (m, 8H).

Beispiel 12

5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl}methyl)phenol-dihydrochlorid



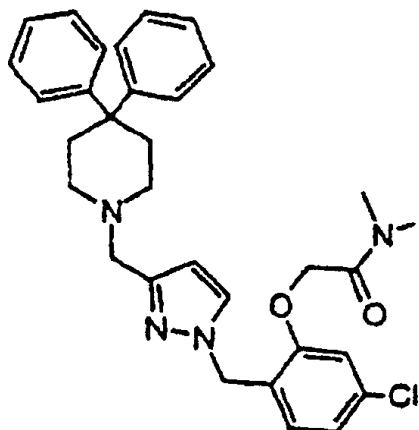
[0069] Das Produkt aus Beispiel 11 (0,4 g) wurde in Dichlormethan (8,5 ml) gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung von Bortribromid (1,0 M in Dichlormethan, 8,5 ml) versetzt. Nach 24 Stunden wurde das Lösungsmittel abgedampft und der verbleibende Rückstand in Methanol gelöst, wonach das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 2,0 M wässriger Salzsäure gelöst wurde. Nach 24 Stunden wurde das Produkt in Form eines Feststoffs (0,39 g), Fp. 260–261°C, erhalten.

MS:ESI(+ve)458,19(M+H);

¹H-NMR δ (d₆-DMSO) 10,4 (bs, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,5–6,8 (m, 13H), 6,42 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 4,2 (d, 2H), 3,5–2,2 (m, 8H).

Beispiel 13

2-[5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl}phenoxy]-N,N-dimethylacetamidhydrochlorid



[0070] Das Produkt aus Beispiel 12 (0,1 g) wurde in einem 10-ml-Wheaton-Fläschchen in N,N-Dimethylformamid (5 ml) gelöst und mit Cäsiumcarbonat (0,2 g) und 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid (0,05 g) versetzt, wonach die Mischung 2 Stunden auf 70°C erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt, wonach die organische Phase abgetrennt, getrocknet und zu einem Rückstand aufkonzentriert wurde. Die Reinigung mittels Chromatographie (Dichlormethan/Methanol/0,880 Ammoniaklösung, 90:10:1) ergab einen gummiartigen Feststoff. Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,016 g), Fp. 181–182°C.

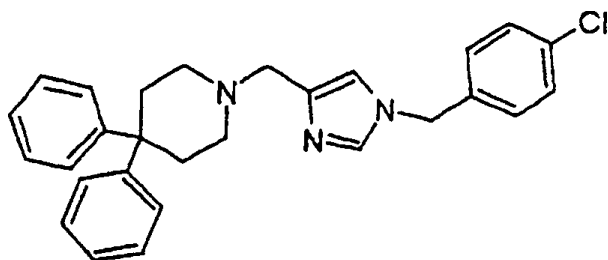
MS:ESI(+ve)543,25(M+H);

¹H-NMR δ (CDCl₃) 7,7–6,8 (m, 15H), 5,26 (s, 2H), 4,7 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,6–2,4 (m, 14H).

[0071]

Beispiel 14

1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-dihydrochlorid



(a) [1-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-4-yl]methanol

[0072] 4-Chlorbenzylchlorid (1,2 g) wurde in N,N-Dimethylformamid (20 ml) gelöst und mit 4(5)-Hydroxymethylimidazol-hydrochlorid (1,0 g) und Kaliumcarbonat (4 g) versetzt, wonach die Mischung 20 Stunden auf 90°C erhitzt wurde. Nach Zugabe von Wasser und Essigsäureethylester wurde die organische Phase abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie (Dichlormethan/Methanol, 9:1) gereinigt, was das Produkt als Regioisomeregemisch ergab (0,5 g). Diese Substanz wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

(b) 1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin

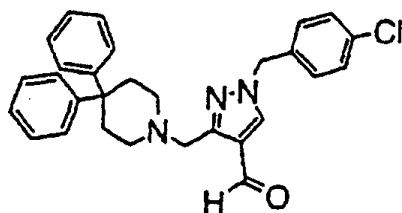
[0073] Das Produkt aus Schritt (a) (0,39 g) wurde in Toluol (10 ml) gelöst und mit Triethylamin (0,26 ml) und Thionylchlorid (0,13 ml) versetzt, wonach die Mischung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde eine Lösung von 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid (0,478 g) in Dimethylsulfoxid (10 ml) und Triethylamin (0,65 ml) zugegeben. Nach 2 Stunden wurden Wasser und Essigsäureethylester zugegeben, wonach die organische Phase abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit wurde, wobei eine gummiartige Substanz zurück blieb. Reinigung mittels Chromatographie mit überkritischem Fluid ergab einen Feststoff, der mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung behandelt wurde, was das Produkt in Form eines Feststoffs, (0,02 g), Fp. 254–255°C, ergab.

MS:APCI(+ve)442/44(M+H);

 $^1\text{H-NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 9,2 (bs, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,7–7,0 (m, 15H), 5,4 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,6–2,6 (m, 8H).

Beispiel 15

1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-carbaldehyd



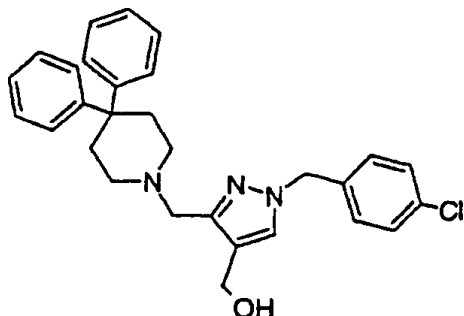
[0074] Das Produkt aus Beispiel 9 (0,11 g) wurde in N,N-Dimethylformamid (1 ml) gelöst und mit Phosphoroxidchlorid (0,023 ml) versetzt, wonach die Lösung 16 Stunden auf 70°C und dann 20 Stunden auf 100°C erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Eis, Wasser und Essigsäureethylester versetzt, wonach die organische Phase abgetrennt und getrocknet wurde. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mittels Chromatographie (Dichlormethan/Methanol, 8:2) gereinigt, was das Produkt in Form eines Feststoffs (0,03 g), Fp. 133–134°C, ergab.

MS:APCI(+ve)470(M+H);

 $^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 10,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4–7,0 (m, 14H), 5,2 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 2,7–2,4 (m, 8H).

Beispiel 16

{1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}methanol



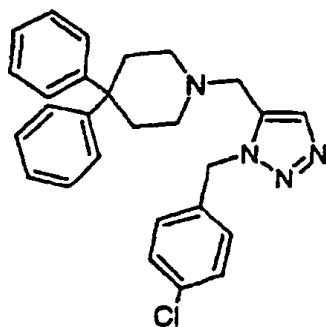
[0075] Das Produkt aus Beispiel 15 (0,05 g) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Natriumtriacetoxymborhydrid (0,068 g) versetzt. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wurden Kochsalzlösung und Dichlormethan zugegeben, wonach die organische Phase abgetrennt, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit wurde, was einen Rückstand ergab. Triturieren unter Ether ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,028 g), Fp. 104–105°C.

MS:ESI(+ve)472,21(M+H);

 $^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,5–7,0 (m, 15H), 5,34 (bs, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,7 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,8–2,6 (m, 8H).

Beispiel 17

1-[(1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl]-4,4-diphenylpiperidin



(a)[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methanol und [1-(4-chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methanol

[0076] Eine Lösung von 1-Azidomethyl-4-Chlorbenzol (5,6 g) in Dioxan (100 ml) wurde mit Propargylalkohol (1,67 g) versetzt, wonach die Lösung 72 Stunden unter Rückfluß erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt, wonach die organische Phase abgetrennt und zu einem Öl aufkonzentriert wurde. Reinigung mittels Chromatographie (Dichlormethan/Essigsäureethylester, 1:1 bis 0:1) ergab die Produkte in Form von Ölen: Erstes eluiertes Isomer: [1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methanol (1,66 g);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 7,68 (s, 1H), 7,4–7,2 (dd, 4H), 5,59 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,53 (d, 2H).

Zweites eluiertes Isomer: [1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methanol (1,76 g);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 8,0 (s, 1H), 7,46–7,34 (dd, 4H), 5,57 (s, 2H), 5,15 (t, 1H), 4,51 (d, 2H).

(b)1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin

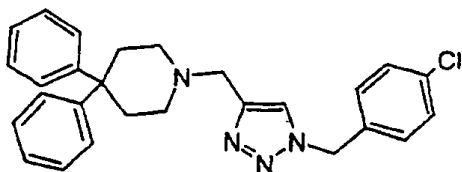
[0077] Das erste eluierte Isomer aus Schritt (a) (0,1 g) wurde in Dichlormethan (2 ml) gelöst und mit Methansulfonylchlorid (0,035 ml) und Triethylamin (0,062 ml) versetzt, wonach die Mischung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Zugabe einer Lösung von 4,4-Diphenylpiperidin-hydrochlorid (0,122 g) in N,N-Dimethylformamid (1 ml) und Triethylamin (0,062 ml) wurde die Mischung 48 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester und Kochsalzlösung wurde die organische Phase abgetrennt und zu einer gummiartigen Substanz aufkonzentriert, die mittels Chromatographie (Dichlormethan/Essigsäureethylester, 4:1) gereinigt wurde, was das Produkt in Form eines Feststoffs ergab, der aus Acetonitril umkristallisiert wurde, was das Produkt in Form eines Feststoffs (0,060 g) Fp. 195°C, ergab.

MS:APCI(+ve)443/5 (M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,6 (s, 1H), 7,35–7,1 (m, 14H), 5,65 (s, 2H), 3,2 (s, 2H), 2,36 (bs, 8H).

Beispiel 18

1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin



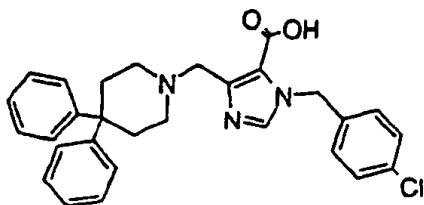
[0078] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 17 (b) unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 17, Schritt (a) zweites eluiertes Isomer, hergestellt, was einen Feststoff ergab. Reinigung mittels HPLC ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,036 g) Fp. 148°C.

MS:ESI(+ve)443,19(M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,4–7,1 (m, 15H), 5,46 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,42 (m, 4H).

Beispiel 19

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[[4,4-diphenyl-1-piperidinyl]methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäure



(a) 1-(4-Chlorbenzyl)-4-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäuremethylester

[0079] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 14, Schritt (a), unter Verwendung von 4-Hydroxymethyl-1H-imidazolcarbonsäuremethylester (3,69 g) hergestellt, was das Produkt in Form eines Regioisomerenmischs (1,8 g) ergab. Die Mischung wurde ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt verwendet.

(b) 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[[4,4-diphenyl-1-piperidinyl]methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäuremethylester

[0080] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 14, Schritt (b) hergestellt, was ein Öl ergab, das mittels Chromatographie (Essigsäureethylester/Triethylamin, 95:5) gereinigt wurde, was das Produkt in Form eines Fest-

stoffs (0,9 g) ergab.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,6 (s, 1H), 7,35–7,0 (m, 14H), 5,4 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 2,62 (bm, 4H), 2,45 (m, 4H).

(c)1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäure

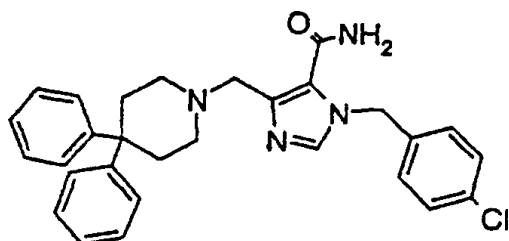
[0081] Das Produkt aus Schritt (b) (0,5 g) wurde in Methanol (20 ml) gelöst und mit 2N Natronlauge (10 ml) versetzt. Nach 16 Stunden wurde 2M wässrige Salzsäure zugegeben und der pH-Wert durch Zugabe von wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 6 eingestellt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wurde die organische Phase abgetrennt, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit, was das Produkt in Form eines Feststoffs (0,35 g), Fp. 135–136°C, ergab.

MS:APCI(+ve)486/88(M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,5–7,0 (m, 15H), 5,65 (s, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,3 (d, 2H), 2,8 (m, 4H), 2,5 (m, 2H).

Beispiel 20

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



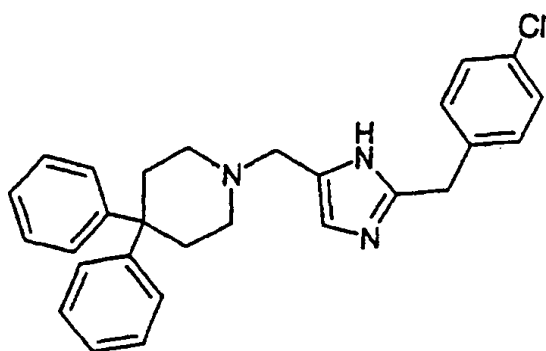
[0082] Das Produkt aus Beispiel 19 (0,03 g) wurde in N,N-Dimethylformamid (2 ml) gelöst und mit N,N-Carbonyldiimidazol (0,020 g) versetzt, wonach die Lösung 2 Stunden auf 60°C erhitzt und abgekühlt wurde. Nach Zugabe von wässriger Ammoniaklösung (1 ml) wurde die Mischung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Kochsalzlösung und Essigsäureethylester wurde die organische Phase abgetrennt, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit, was einen Feststoff ergab. Triturieren unter Ether ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,014 g), Fp. 227–228°C.

MS:APCI(+ve)485/87(M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 10,4 (bs, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,39–7,1 (m, 14H), 5,5 (s, 2H), 5,4 (bs, 2H), 3,6 (s, 2H), 2,7–2,2 (bm, 8H).

Beispiel 21

1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-dihydrochlorid



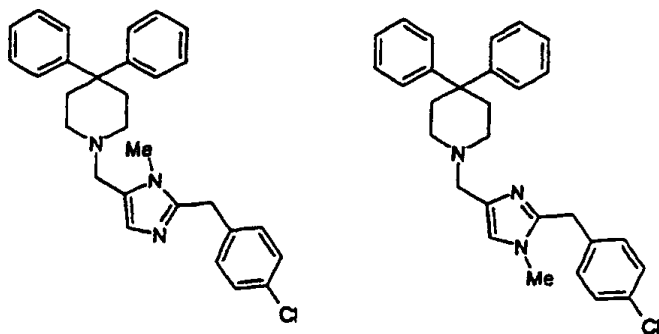
[0083] Diese Verbindung wurde analog Beispiel 14 unter Verwendung von 2-(4-Chlorbenzyl)-4-(hydroxymethyl)imidazol (1,0 g) und 4,4-Diphenylpiperidin (1,23 g) hergestellt, was einen Rückstand ergab, der mittels Chromatographie (Essigsäureethylester/Methanol, 95:5) gereinigt wurde, was einen Feststoff ergab. Dieses Material wurde mittels Chromatographie (Dichlormethan/Methanol/wässrige Ammoniaklösung, 97:3:0,1) weiter gereinigt, was einen Feststoff ergab, der bei Behandlung mit 1,0M etherischer Chlorwasserstofflösung das Produkt in Form eines Feststoffs (0,07 g) Fp. 186–187°C, ergab.

MS:ESI(+ve)442,2 (M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,6–7,0 (m, 15H), 4,4 (bs, 2H), 3,6–1,6 (bm, 10H).

Beispiel 22

1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-dihydrochlorid und
1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-3-methyl-3H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin-dihydrochlorid



(a) [2-(4-Chlorbenzyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-yl]methanol und [2-(4-Chlorbenzyl)-1-methyl-1H-imidazol-4-yl]methanol

[0084] 2-(4-Chlorbenzyl)-4-(hydroxymethyl)imidazol (1,0 g) wurde in N,N-Dimethylformamid (20 ml) gelöst und mit Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Öl 0,18 g) versetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wurde Methyljodid (0,28 ml) zugegeben und die Lösung 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser und Essigsäureethylester wurde die organische Phase abgetrennt und vom Lösungsmittel befreit, was eine gummiartige Substanz ergab. Reinigung mittels Chromatographie (Dichlormethan/Methanol, 97:3) ergab das Produkt in Form eines Regioisomerengemischs in Form eines Feststoffs (0,5 g). Dieses Gemisch wurde ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt verwendet.

(b) 1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin und 1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-3-methyl-3H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin

[0085]

[0086] Diese Verbindungen wurden analog Beispiel 14, Schritt (b), hergestellt, was das Produkt in Form eines Regioisomerengemischs ergab. Reinigung mittels Chromatographie mit überkritischem Fluid ergab die getrennten Produkte in Form von Ölen.

[0087] Behandlung des ersten eluierten Öls mit 1,0M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,01 g), Fp. 252–253°C.

MS:APCI(+ve)456(M+H);

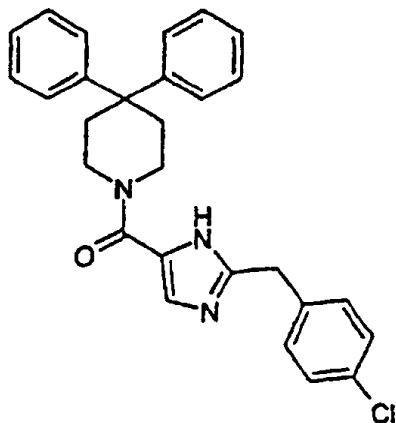
¹H-NMR δ (CDCl₃) 7,3–7,0 (m, 14H), 6,75 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,3 (s, 2H), 2,4 (m, 8H) Behandlung des zweiten eluierten Öls mit 1,0M etherischer Chlorwasserstofflösung ergab das Produkt in Form eines Feststoffs (0,01 g), Fp. 248–249°C.

MS:APCI(+ve)456(M+H);

¹H-NMR δ (CDCl₃) 7,3–7,0 (m, 14H), 6,70 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,7–2,4 (m, 8H).

Beispiel 23

[2-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-5-yl](4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methanon



(a) 2-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester

[0088] 4-Chlor-N-hydroxybenzolethanimidamid (1,0 g) und Propiolsäureethylester (0,53 g) wurden in Methanol (20 ml) gelöst, 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Rückstand wurde in Diphenylether gelöst, 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Isohexan (300 ml) versetzt. Dabei fiel ein Feststoff an, der abfiltriert, unter Ether trituriert und getrocknet wurde, was das Produkt in Form eines Feststoffs (0,1 g) ergab.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,6 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,05 (s, 2H), 1,4 (t, 3H).

(b) [2-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-5-yl](4,4-diphenyl-1-piperidiny)methanon

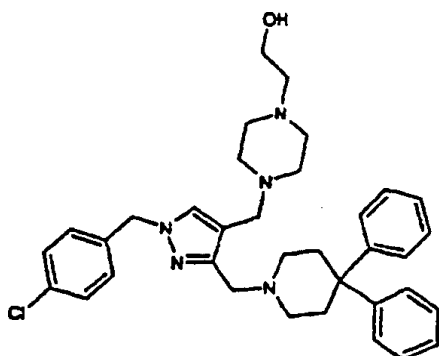
[0089] Das Produkt aus Schritt (a) (0,07 g) wurde in Methanol (5 ml) gelöst und mit 2N Natronlauge versetzt, wonach die Lösung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft, 2N Salzsäure zugegeben und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Thionylchlorid (10 ml) gelöst, wonach die Lösung 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit 4,4-Diphenylpiperidin (0,073 g) und Triethylamin (1 ml) versetzt, wonach die Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Zugabe von Kochsalzlösung wurde die organische Phase abgetrennt und vom Lösungsmittel befreit, was einen Rückstand ergab, der mittels Chromatographie mit überkritischem Fluid gereinigt wurde, was das Produkt in Form eines Feststoffs (0,03 g) Fp. 105-106°C ergab.

MS:ESI 456,18 (M+H);

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) 7,4–7,0 (m, 15H), 4,05 (s, 2H), 3,9 (bm, 3H), 2,95 (bt, 1H), 2,45 (m, 4H), 1,6 (m, 4H).

Beispiel 24

2-[4-({1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl}-1-piperazinyl]-1-ethanol



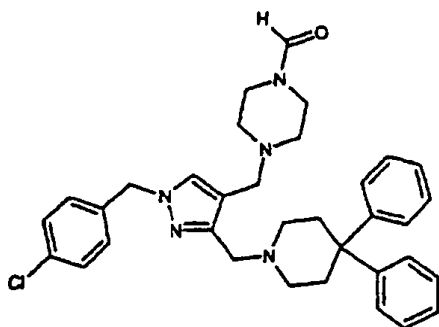
[0090] Das Produkt aus Beispiel 15 (0,001 g) wurde in N,N-Dimethylformamid (0,2 ml) gelöst und mit N-(2-Hydroxyethyl)piperazin (0,0008 g) und 1 Tropfen Essigsäure versetzt. Nach 1 Stunde wurde eine Lösung von Natriumtriacetoxyborhydrid (0,0013 g) in N,N-Dimethylformamid (0,1 ml) zugegeben, wonach die Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt wurde. Durch Abziehen des Lösungsmittels wurde das Produkt in Form eines Öls erhalten.

Ms:APCI (+ve)Basispeak 583.

[0091] Die Verbindungen der Beispiele 25–36 wurden nach der allgemeinen Verfahrensweise von Beispiel 24 und unter Verwendung des entsprechenden Amins hergestellt.

Beispiel 25

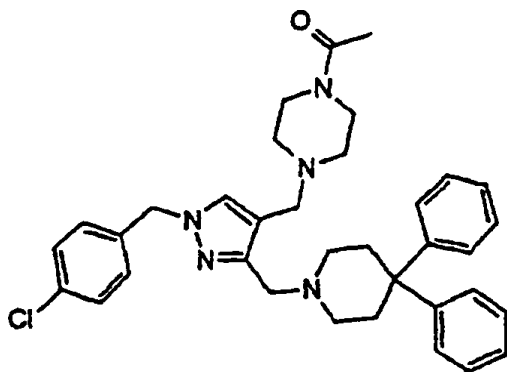
4-({1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl}-1-piperazincarbaldehyd



MS:APCI (+ve)Basispeak 568.

Beispiel 26

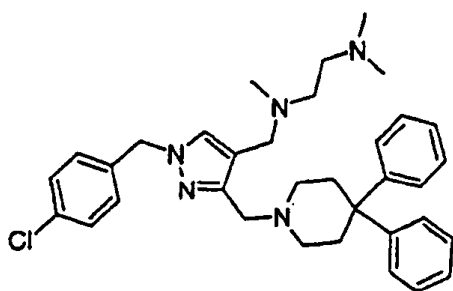
1-[4-({1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl}-1-piperazinyl]-1-ethanon



MS:APCI(+ve)Basispeak 582.

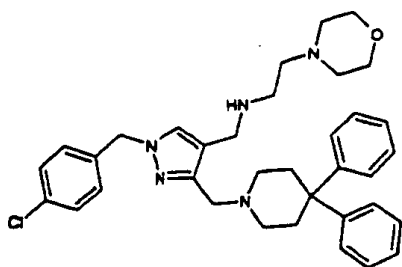
Beispiel 27

N¹-({1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl}-N¹,N²,N²-trimethyl-1,2-ethandiamin



MS:APCI(+ve)Basispeak 556.

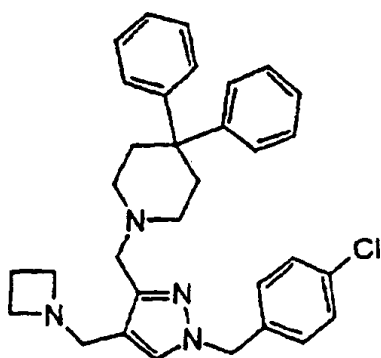
Beispiel 28 N-({1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl}-2-(4-morpholinyl)-1-ethanamin



MS:APCI(+ve)Basispeak 584.

Beispiel 29

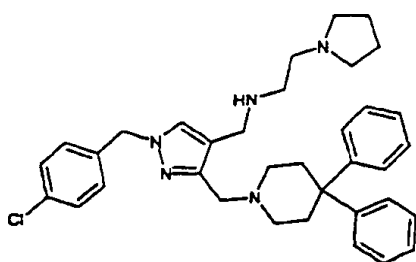
1-[[4-(1-Azetidinylmethyl)-1-(4-chlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin



MS:APCI(+ve)Basispeak 511.

Beispiel 30

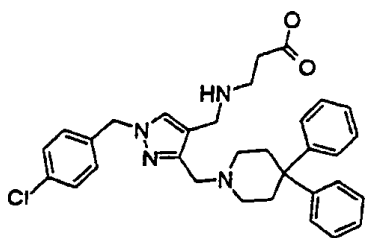
N-({1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl}-2-(1-pyrrolidinyl)-1-ethanamin



MS:APCI(+ve)Basispeak 568.

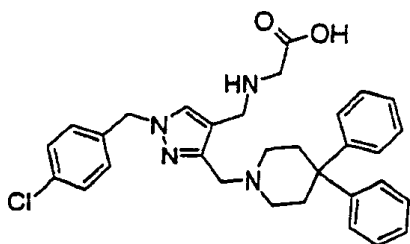
Beispiel 31

N-({1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl}beta-alanin



MS:APCI(+ve)Basispeak 543.

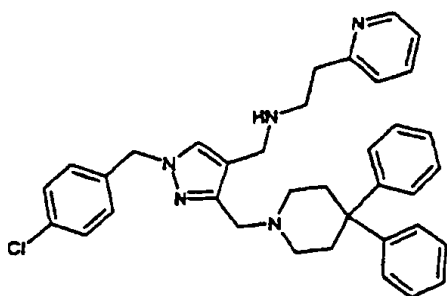
Beispiel 32 2-[(1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino]essigsäure



MS:APCI(+ve)Basispeak 529.

Beispiel 33

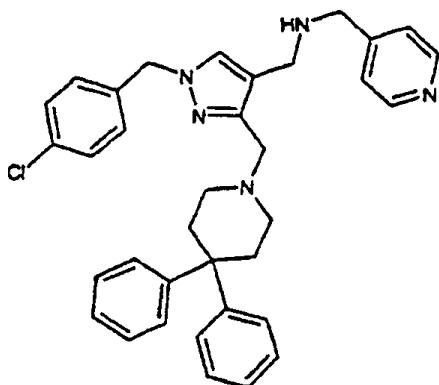
N-[(1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-2-(2-pyridinyl)-1-ethanamin



MS:APCI(+ve)Basispeak 576.

Beispiel 34

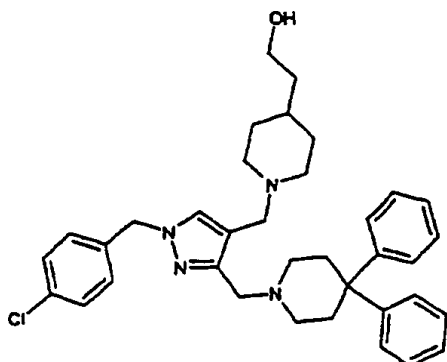
{1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-N-(4-pyridinylmethyl)methanamin



MS:APCI(+ve)Basispeak 562.

Beispiel 35

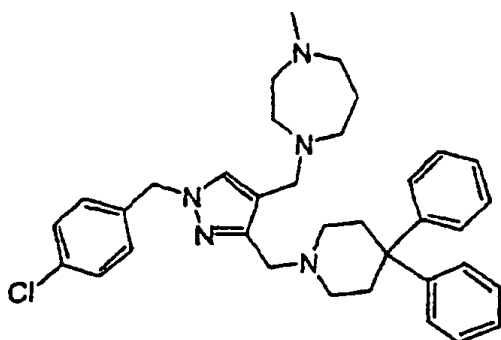
2-[1-({1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl}-4-piperidinyl]-1-ethanol



MS:APCI(+ve)Basispeak 583.

Beispiel 36

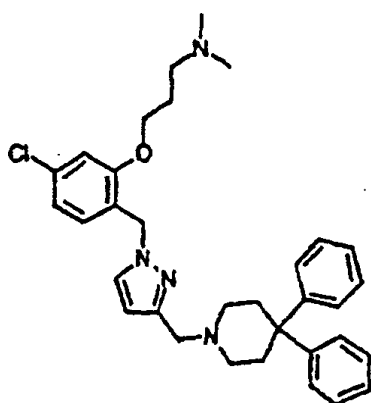
1-({1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl}-4-methyl-1,4-diazepan



MS:APCI(+ve)Basispeak 568.

[0092] Die Verbindungen der Beispiele 37 bis 47 wurden nach der allgemeinen Verfahrensweise von Beispiel 13 hergestellt.

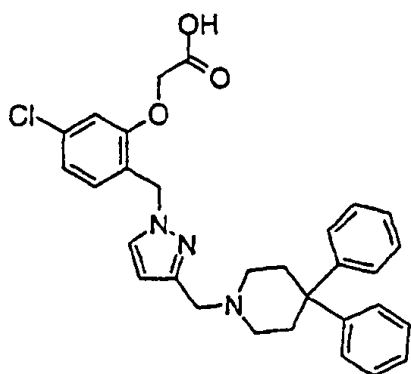
Beispiel 37 3-[5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl}phenoxy]-N,N-dimethyl-1-propanamin



MS:APCI(+ve)Basispeak 543.

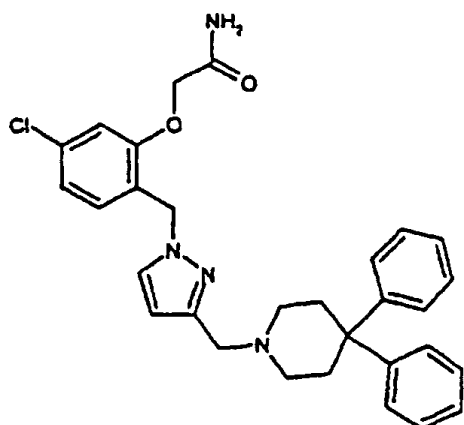
Beispiel 38

2-[5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny]methyl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl)phenoxy]essigsäure



MS:APCI(+ve)Basispeak 516.

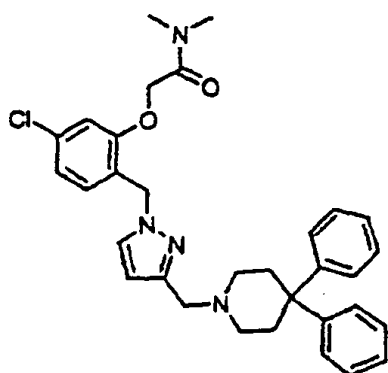
Beispiel 39 2-[5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny]methyl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl)phenoxy]acetamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 515.

Beispiel 40

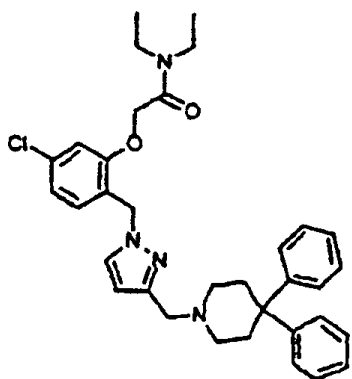
2-[5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny]methyl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl)phenoxy]-N,N-dimethylacetamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 543.

Beispiel 41

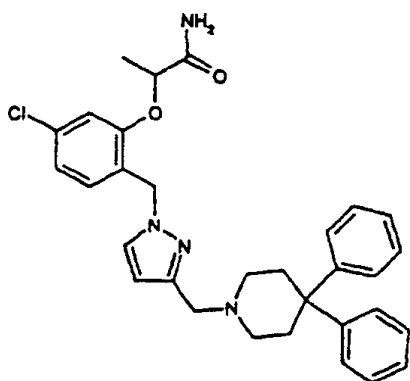
2-[5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl}phenoxy]-N,N-diethylacetamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 571.

Beispiel 42

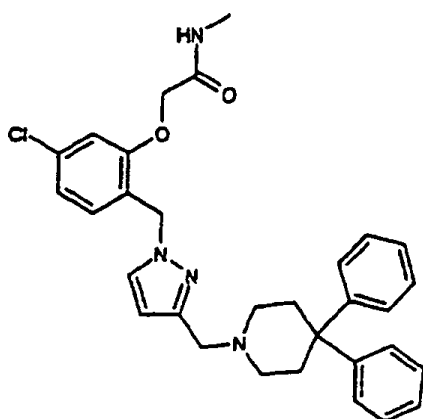
2-[5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl}phenoxy]propanamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 529.

Beispiel 43

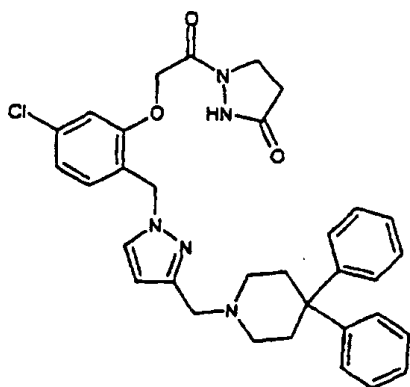
2-[5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl}phenoxy]-N-methylacetamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 529.

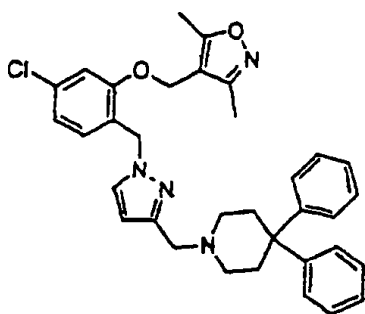
Beispiel 44

1-{2-[5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl}phenoxy]acetyl}-3-pyrazolidinon



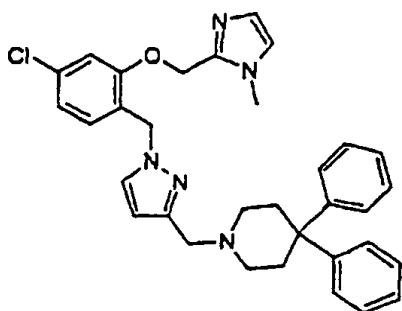
MS:APCI(+ve)Basispeak 584.

Beispiel 45 1-[(1-{4-Chlor-2-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)methoxy]benzyl}-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-4,4-diphenylpiperidin



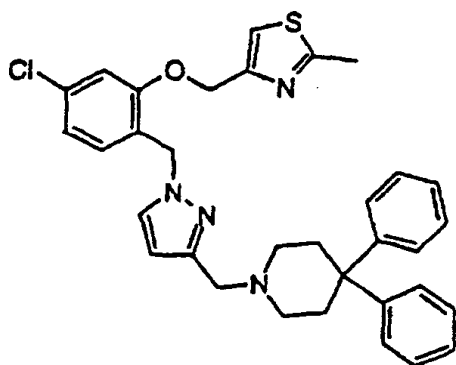
MS:APCI(+ve)Basispeak 567.

Beispiel 46 5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl}phenyl)-(1-methyl-1, H-imidazol-2-yl)methylether



MS:APCI(+ve)Basispeak 552.

Beispiel 47 5-Chlor-2-({3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl}phenyl-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methylether

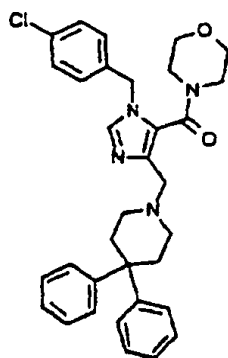


MS:APCI(+ve)Basispeak 569.

[0093] Die Verbindungen der Beispiele 48 bis 94 wurden nach der allgemeinen Verfahrensweise von Beispiel 20 unter Verwendung des entsprechenden Amins hergestellt.

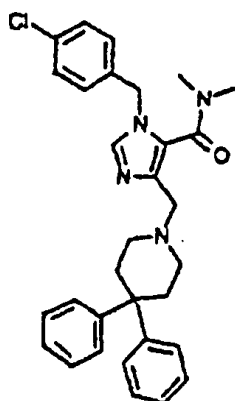
Beispiel 48

{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(4-morpholinyl)methanon



MS:APCI(+ve)Basispeak 555.

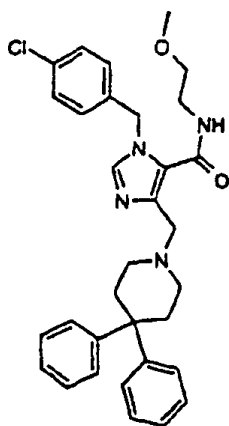
Beispiel 49 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N,N-dimethyl-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 513.

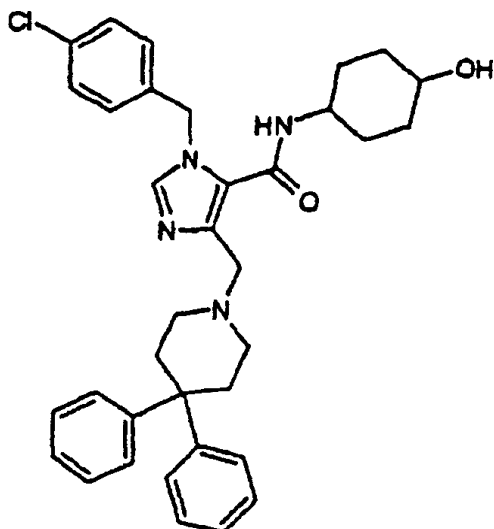
Beispiel 50

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 552.

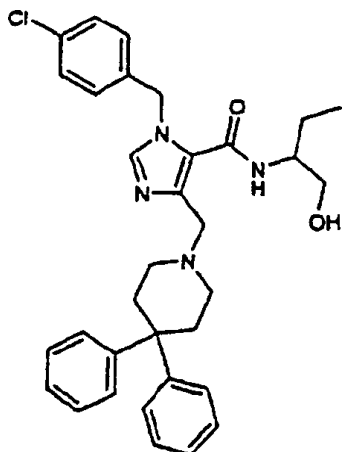
Beispiel 51 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 543.

Beispiel 52

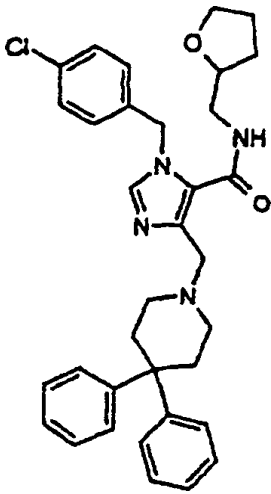
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[1-(hydroxymethyl)propyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 557.

Beispiel 53

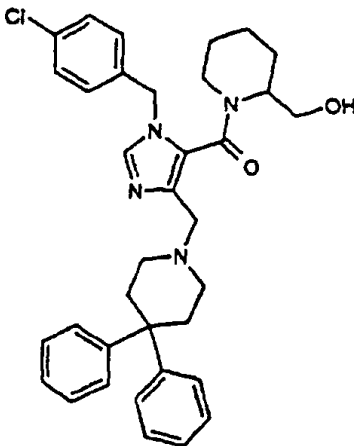
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-(tetrahydro-2-furanylmethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 569.

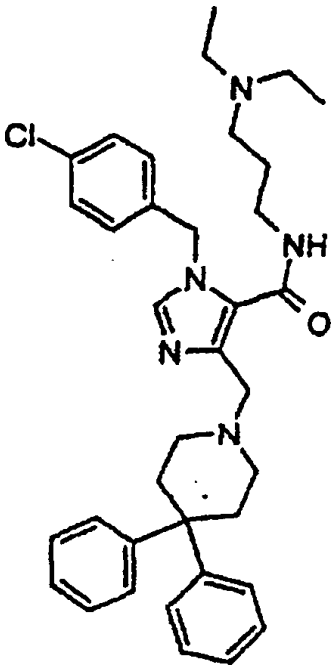
Beispiel 54

{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}[2-(hydroxymethyl)-1-piperidiny]methanon



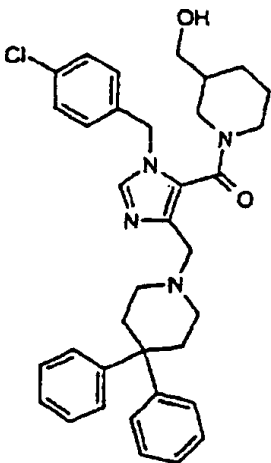
MS:APCI(+ve)Basispeak 583.

Beispiel 55 1-(4-Chlorbenzyl)-N-[3-(diethylamino)propyl]-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-carboxamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 598.

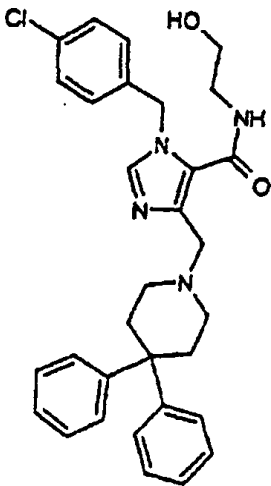
Beispiel 56 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}[3-[hydroxymethyl]-1-piperidiny]methanon



MS:APCI(+ve)Basispeak 583.

Beispiel 57

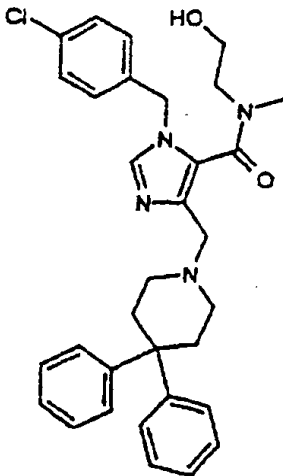
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 529.

Beispiel 58

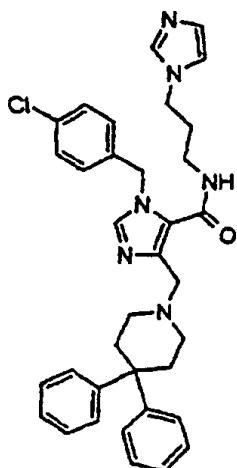
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 543.

Beispiel 59

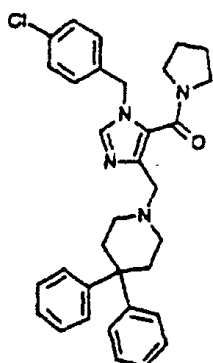
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 593.

Beispiel 60

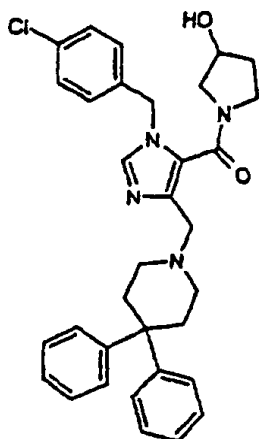
{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(1-pyrrolidiny)methanon



MS:APCI(+ve)Basispeak 539.

Beispiel 61

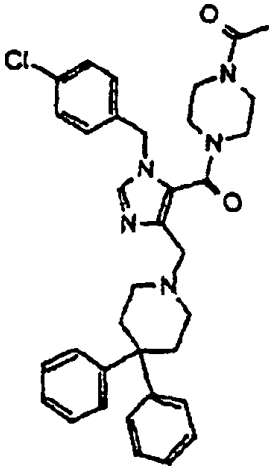
{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(3-hydroxy-1-pyrrolidiny)methanon



MS:APCI(+ve)Basispeak 555.

Beispiel 62

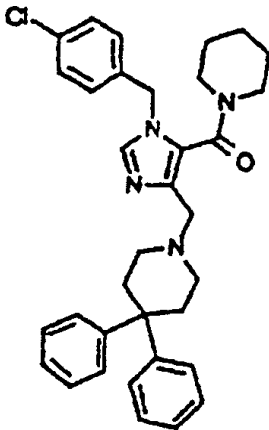
1-[4-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-1-piperazi-
nyl-1-ethanon



MS:APCI(+ve)Basispeak 596.

Beispiel 63

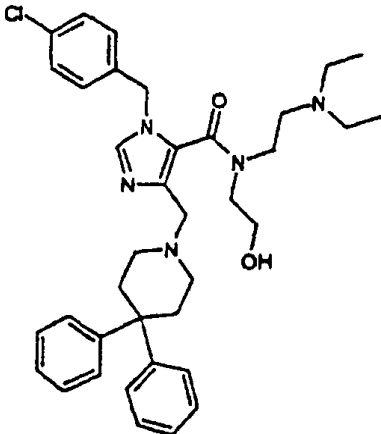
{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(1-piperidiny)methanon



MS:APCI(+ve)Basispeak 553.

Beispiel 64

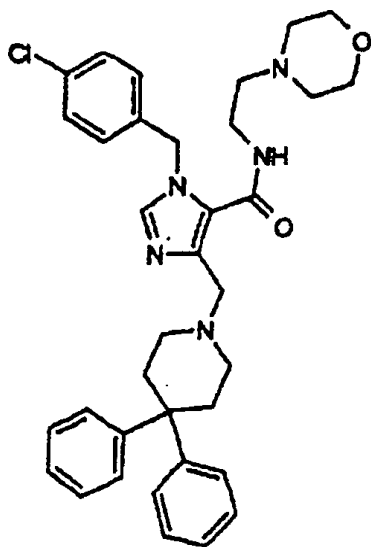
1-(4-Chlorbenzyl)-N-[2-(diethylamino)ethyl]-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 628.

Beispiel 65

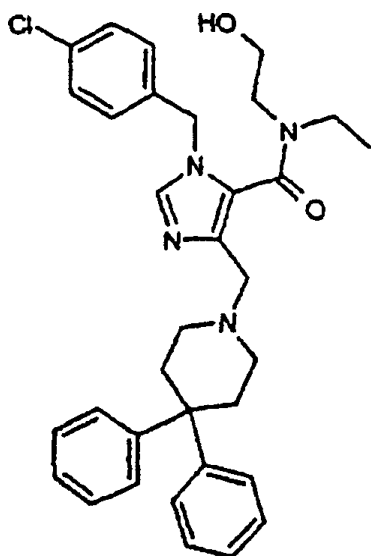
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 598.

Beispiel 66

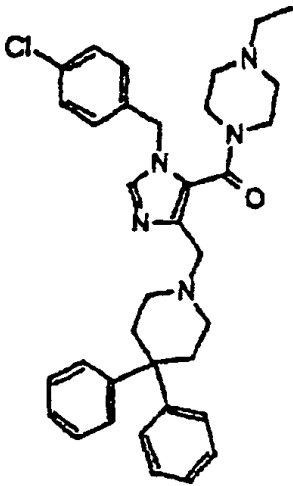
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 587.

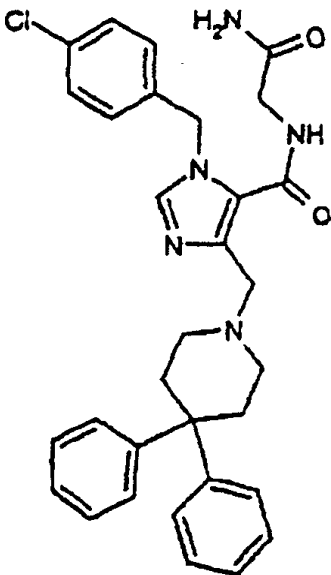
Beispiel 67

{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(4-ethyl-1-piperazinyl)methanon



MS:APCI(+ve)Basispeak 582.

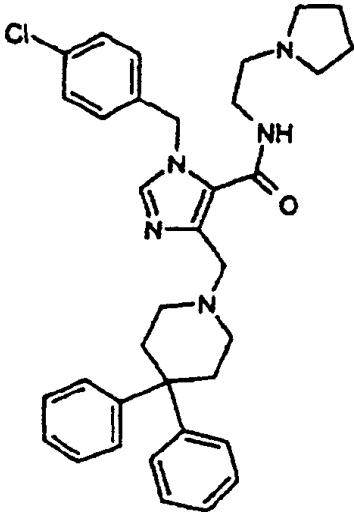
Beispiel 68 N-(2-Amino-2-oxoethyl)-1-(4-chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 542.

Beispiel 69

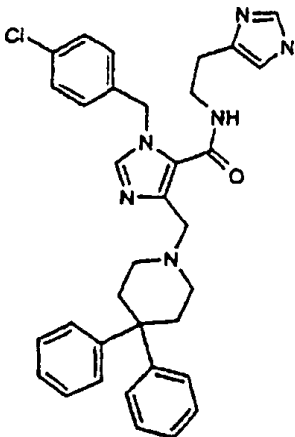
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[2-(1-pyrrolidiny)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 582.

Beispiel 70

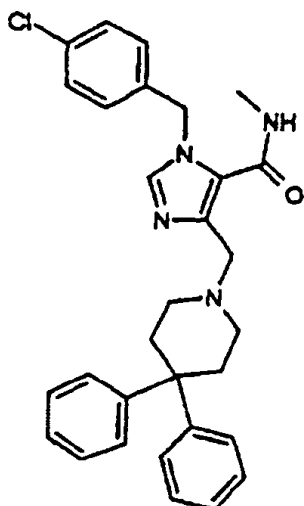
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 579.

Beispiel 71

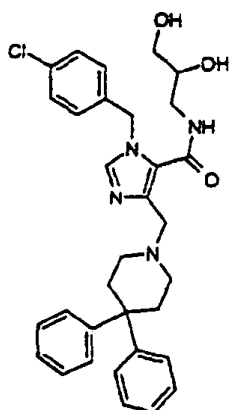
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-methyl-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 499.

Beispiel 72

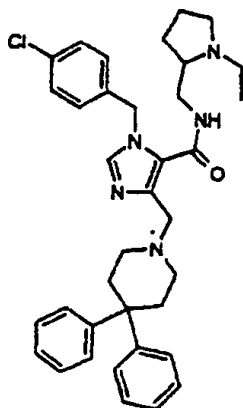
1-(4-Chlorbenzyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 559.

Beispiel 73

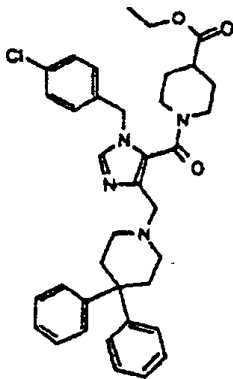
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 596.

Beispiel 74

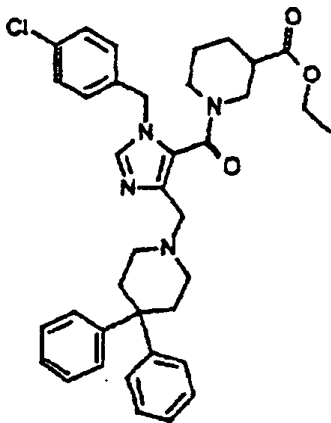
1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-4-piperidincarbonsäureethylester



MS:APCI(+ve)Basispeak 625.

Beispiel 75

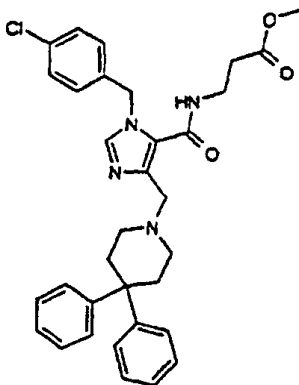
1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-3-piperidincarbonsäureethylester



MS:APCI(+ve)Basispeak 625.

Beispiel 76

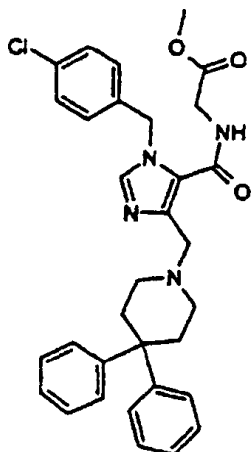
3-[(1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]amino]propansäuremethylester



MS:APCI(+ve)Basispeak 571.

Beispiel 77

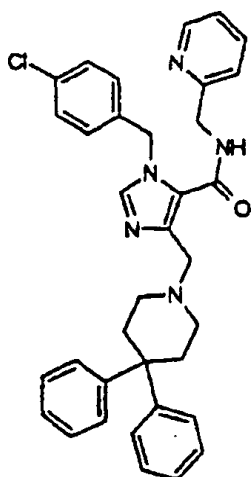
2-[(1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl)carbonyl]amino]essigsäuremethylester



MS:APCI(+ve)Basispeak 557.

Beispiel 78

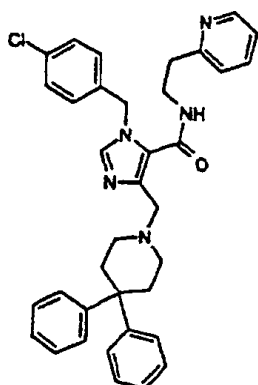
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-pyridinylmethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 576.

Beispiel 79

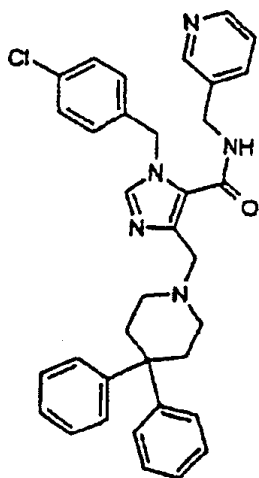
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 590.

Beispiel 80

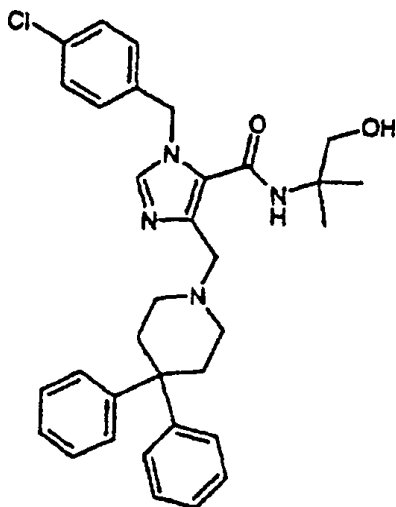
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-(3-pyridinylmethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 576.

Beispiel 81

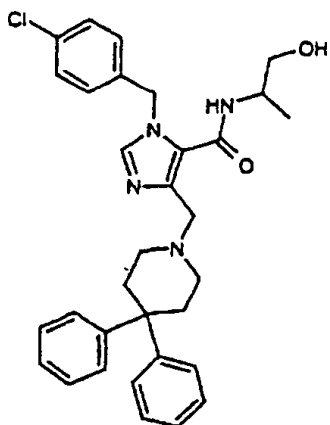
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 557.

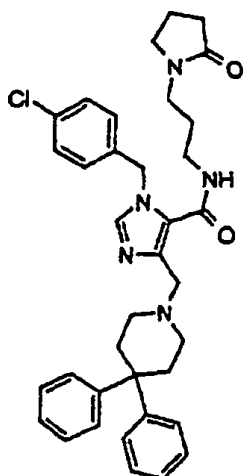
Beispiel 82

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-(2-hydroxy-1-methylethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 543.

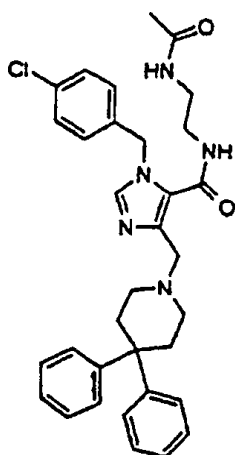
Beispiel 83 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[3-(2-oxo-1-pyrrolidiny)propyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 610.

Beispiel 84

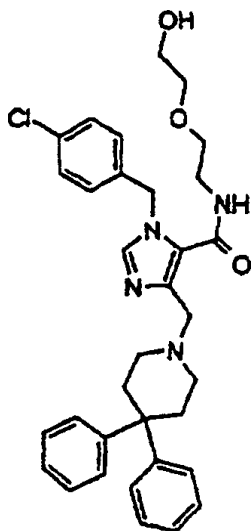
N-[2-(Acetylamino)ethyl]-1-(4-chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 570.

Beispiel 85

1-(4-chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid

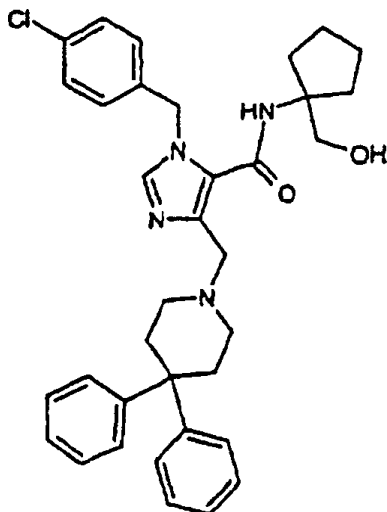


MS:APCI(+ve)Basispeak 573.

[0094]

Beispiel 86

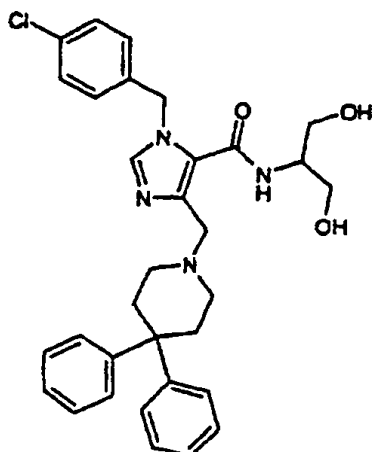
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 583.

Beispiel 87

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl)]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid

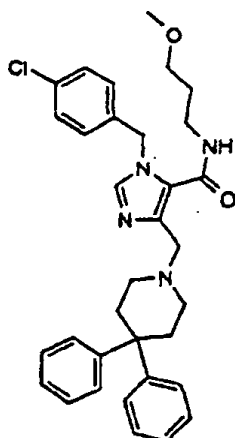


MS:APCI(+ve)Basispeak 559.

[0095]

Beispiel 88

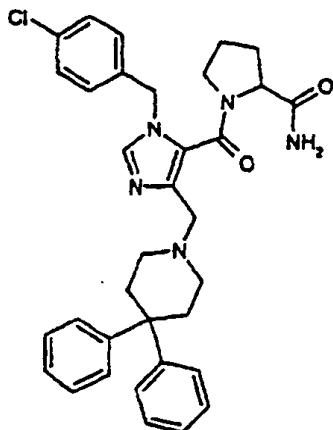
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(3-methoxypropyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 557.

Beispiel 89

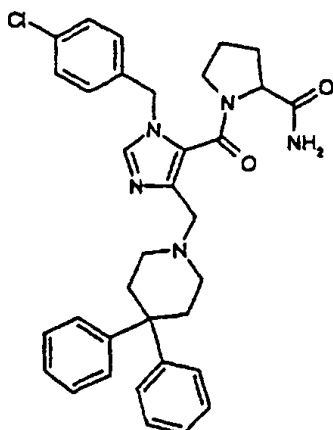
1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-2-pyrrolidincarbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 582.

Beispiel 90

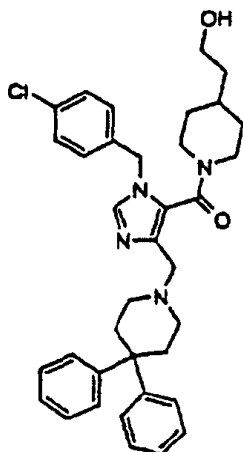
1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-2-pyrrolidincarbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 582.

Beispiel 91

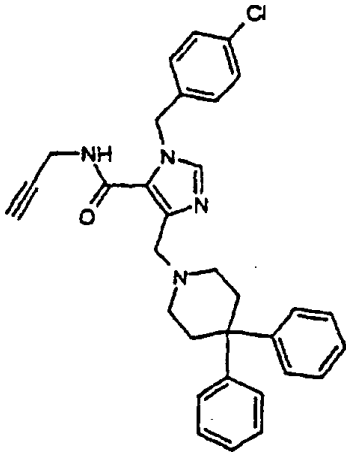
{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinyl]methanon



MS:APCI(+ve)Basispeak 597.

Beispiel 92

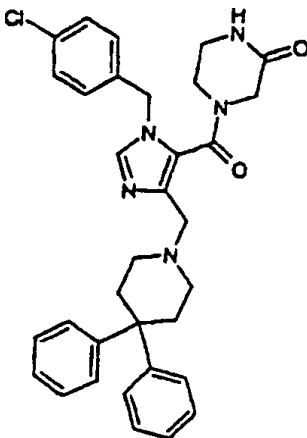
1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-(2-propynyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 523.

Beispiel 93

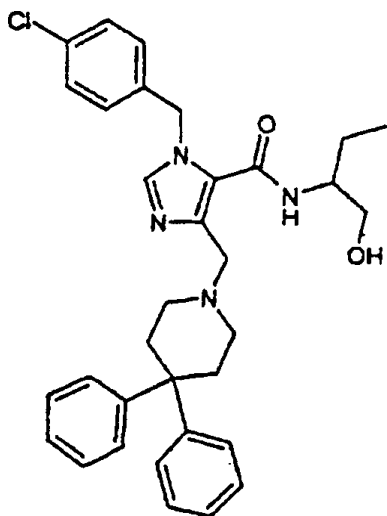
4-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-2-piperazinon



MS:APCI(+ve)Basispeak 513.

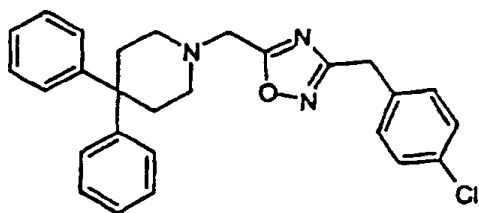
Beispiel 94

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidiny)methyl]-N-[1-(hydroxymethyl)propyl]-1H-imidazol-5-carboxamid



MS:APCI(+ve)Basispeak 557.

Beispiel 95 1-{3-(4-Chlorbenzyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl}-4,4-diphenylpiperidin-hydrochlorid



(a)3-(4-Chlorbenzyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-methanol

[0096] Eine gerührte Suspension von 4-Chlor-N-hydroxybenzolethanimidamid (3,0 g) und Kaliumcarbonat (2,46 g) in Aceton (60 ml) wurde bei 0°C mit einer Lösung von Acetoxyacetylchlorid (1,75 ml) versetzt. Nach 2 Stunden wurde die Lösung auf Raumtemperatur kommen gelassen und mit Wasser und Dichlormethan versetzt, wonach die organische Phase abgetrennt und aufkonzentriert wurde. Der Rückstand wurde in Toluol (100 ml) gelöst, wonach die Lösung 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und zu einem Öl aufkonzentriert wurde. Reinigung mittels Chromatographie (Isohexan/Essigsäureethylester, 6:1) ergab ein Öl (2,2 g), das in Methanol (20 ml) gelöst und mit Kaliumcarbonat (1,15 g) versetzt wurde. Die Mischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt, wonach die organische Phase abgetrennt und vom Lösungsmittel befreit wurde, was ein Öl (1,6 g) ergab.

MS:APCI(+ve)225/227(M+H);

¹H-NMR δ (CDCl₃) 7,3–7,2 (m, 4H), 4,8 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,9 (s, 1H).

(b)1-{3-(4-Chlorbenzyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl}-4,4-diphenylpiperidin-hydrochlorid

[0097] Unter Verwendung des Verfahrens gemäß Beispiel 17(b) ergab das Produkt aus Beispiel 95(a) (0,5 g) das Rohprodukt in Form eines Öls. Reinigung mittels Chromatographie (Isohexan/Essigsäureethylester, 3:1) ergab einen Schaum, der bei Behandlung mit 1,0 M etherischer Chlorwasserstofflösung das Titelprodukt in Form eines Feststoffs (0,15 g), Fp. 161–162°C, ergab.

MS:ESI(+ve)448,18(M+H);

¹H-NMR δ (d₆-DMSO) 7,6–7,2 (m, 15H), 4,76 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,05 (sb, 4H), 2,5 (sb, 4H).

Pharmakologische Analyse

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

a) Menschliche Eosinophile

[0098] 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 μM FLUG-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 μl /Vertiefung in FLIPr-Platten mit 96 Vertiefungen (Poly-D-Lysin-Platten von Becton Dickinson, 2 Stunden mit 5 μM Fibronectin vorinkubiert) transferiert. Die Platte wurde 5 min bei 200 g zentrifugiert, wonach die Zellen zweimal mit kaliumarmer Lösung (200 μl ; Raumtemperatur) gewaschen wurden.

[0099] 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 ($I_{\text{Ex}} = 490 \text{ nm}$ und $I_{\text{Em}} = 520 \text{ nm}$) mit einem FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnydale, USA) verfolgt.

b) Menschliche Monozyten

[0100] 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 μM 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 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 μl 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 adherieren zu lassen. Danach wurden die Zellen zweimal mit kaliumarmer Lösung (200 μl ; Raumtemperatur) gewaschen.

[0101] 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 α initiiert, und die vorübergehende Erhöhung der Fluo-3-Fluoreszenz ($I_{\text{Ex}} = 490 \text{ nm}$ und $I_{\text{Em}} = 520 \text{ nm}$) wurde mit einem FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnydale, USA) verfolgt.

[0102] 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 α -vermittelten $[Ca^{2+}]_i$ in menschlichen Monozyten handelte.

Chemotaxis menschlicher Eosinophile

[0103] 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 $\mu\text{g/ml}$ Streptomycin resuspendiert.

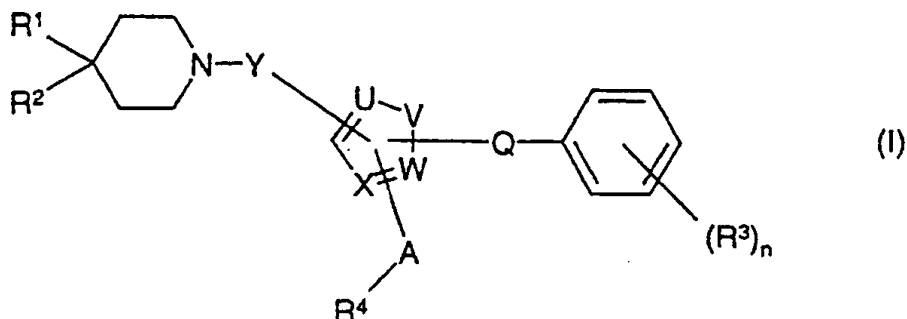
[0104] Eosinophile (700 μl) wurden mit 7 μl Träger bzw. Verbindung (100 \times erforderliche Endkonzentration in 10% Dimethylsulfoxid) 15 min. bei 37°C vorinkubiert. Die Chemotaxisplatte (ChemoTx, 3- μm -Poren, Neuroprobe) wurde durch Zugabe von 28 μl einer Eotaxinkonzentration (0,1 bis 100 nM) mit einer 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 μl Eosinophilsuspension auf die Oberseite des Filters aufgegeben wurden. Die Platte wurde in einem Feuchtinkubator mit einer Atmosphäre aus 95% Luft und 5% CO_2 1 Stunde bei 37°C inkubiert, um Chemotaxis zu ermöglichen.

[0105] 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 $\times g$ 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 \times 100 gefolgt von zwei Einfrier-/Auftau-Zyklen lysiert. Das Zellysat 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.

[0106] Es wurde gefunden, daß es sich bei bestimmten Verbindungen aus den Beispielen um Antagonisten der Eotaxin-vermittelten Chemotaxis menschlicher Eosinophile handelte.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin:

R¹ und R² unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen, C₁₋₆-Alkyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Methylendioxy, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkoxy oder C₁₋₆-Alkylsulfonyl substituiertes Phenyl stehen;

R³ jeweils für Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl, Cyano, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy steht; wobei jede Alkoxygruppe gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, NR⁵R⁶, CO₂R⁷, CONR⁸R⁹, Pyrazolidinon oder einen fünfgliedrigen heteroaromatischen Ring mit eins bis drei, unabhängig voneinander unter N, O und S ausgewählten Heteroatomen substituiert ist; wobei der heteroaromatische Ring gegebenenfalls weiterhin durch eine oder mehrere C₁₋₄-Alkylgruppen substituiert ist;

n für eine ganze Zahl von 0 bis 3 steht;

R⁴ für Wasserstoff, Hydroxy oder NR¹⁰R¹¹ steht;

A für -CO-, -CH₂- oder eine Bindung steht;

Q für C₁₋₄-Alkylen steht;

U, W und X unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl substituierten Kohlenstoff oder Stickstoff stehen;

V für gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl substituierten Stickstoff oder Sauerstoff steht;

Y für C₁₋₄-Alkylen oder -CO- steht;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, ungesättigtes C₂₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkyl stehen; wobei jede Alkylgruppe gegebenenfalls weiterhin durch CO₂R¹², Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, CONH₂, NR¹³R¹⁴, OCH₂CH₂OH oder einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring mit einem oder zwei, unter N, O und S ausgewählten Heteroatomen substituiert ist; wobei der Ring gegebenenfalls ein Ringkohlenstoffatom, das eine Carbonylgruppe bildet, enthält und gegebenenfalls weiterhin durch C₁₋₄-Alkyl substituiert ist;

oder die Gruppe NR¹⁰R¹¹ gemeinsam für ein 4- bis 8-gliedriges azacyclisches Ringsystem steht; wobei der Ring gegebenenfalls ein zusätzliches, unter N, O und S ausgewähltes Ringheteroatom sowie gegebenenfalls ein Ringkohlenstoffatom, das eine Carbonylgruppe bildet, enthält und gegebenenfalls weiterhin durch C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Hydroxyalkyl, Hydroxy, CO₂R¹⁵, CONH₂, CHO oder COCH₃ substituiert ist;

R¹² und R¹⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl stehen und

R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₄-Alkanoyl stehen;

oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin V für Stickstoff steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin R³ für Halogen steht.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin R³ für Chlor steht.

5. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach Anspruch 1, ausgewählt unter:

1-[(1-Benzyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-4,4-diphenylpiperidin;

1-[[1-(3-Chlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;

1-[[1-(3,4-Dimethylbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 4,4-Diphenyl-1-((1-[4-trifluormethyl]benzyl)-1H-pyrazol-3-yl)methyl)piperidin;
 1-[[1-(2,4-Dichlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(3,4-Dichlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(3,4-Difluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Fluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Chlor-2-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenol;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N,N-dimethylacetamid;
 1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-4-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-carbaldehyd;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}methanol;
 1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[1-(4-Chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäure;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 1-[[2-(4-Chlorbenzyl)-3-methyl-3H-imidazol-5-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 [2-(4-Chlorbenzyl)-1H-imidazol-5-yl](4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methanon;
 2-[4-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1-piperazinyl]-1-ethanol;
 4-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1-piperazincarbaldehyd;
 1-[4-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;
 N¹-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-N¹,N²,N²-trime-thyl-1,2-ethandiamin;
 N-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-2-(4-morpholinyl)-1-etha-namin;
 1-[[4-(1-Azetidinylmethyl)-1-(4-chlorbenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 N-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-etha-namin;
 N-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-betaalanin;
 2-(((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)amino)essigsäure;
 N-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-2-(2-pyridinyl)-1-ethana-min;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-N-(4-pyridinylmethyl)methanamin;
 2-[1-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-4-piperidinyl]-1-ethanol;
 1-((1-(4-Chlorbenzyl)-3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-4-methyl-1,4-diazepan;
 3-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-1-propa-namin;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]essigsäure;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]acetamid;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N,N-dimethylacetamid;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N,N-diethylacetamid;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]propanamid;
 2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]-N-methylacetamid;
 1-[2-[5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenoxy]acetyl]-3-pyrazolidi-non;
 1-[[1-(4-Chlor-2-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)methoxy]benzyl)-1H-pyrazol-3-yl]methyl]-4,4-diphenylpiperidin;
 5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenyl(1-methyl-1H-imida-zol-2-yl)methylether;
 5-Chlor-2-((3-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-pyrazol-1-yl)methyl)phenyl(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)me-thylether;
 {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(4-morpholinyl)methanon;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N,N-dimethyl-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;
 1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(4-hydroxycyclohexyl)-1H-imidazol-5-carbonsäure-

amid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[1-(hydroxymethyl)propyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(tetrahydro-2-furanylmethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid; {1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]methanon;

1-(4-Chlorbenzyl)-N-[3-(diethylamino)propyl]-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]methanon;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(1-pyrrolidinyl)methanon;

{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)methanon;

1-[4-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-1-piperazinyl]-1-ethanon;

{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(1-piperidinyl)methanon;

1-(4-Chlorbenzyl)-N-[2-(diethylamino)ethyl]-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}(4-ethyl-1-piperazinyl)methanon;

N-(2-Amino-2-oxoethyl)-1-(4-chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-methyl-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-4-piperidincarbonsäureethylester;

1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-3-piperidincarbonsäureethylester;

3-[(1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)amino]propansäuremethylester;

2-[(1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)amino]essigsäuremethylester;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-pyridinylmethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(3-pyridinylmethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-hydroxy-1-methylethyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

N-[2-(Acetylamino)ethyl]-1-(4-chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-carbonsäure-

amid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(3-methoxypropyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-2-pyrrolidincarbonensäureamid;

1-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-2-pyrrolidincarbonensäureamid;

{1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinyl]methanon;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-(2-propinyl)-1H-imidazol-5-carbonsäureamid;

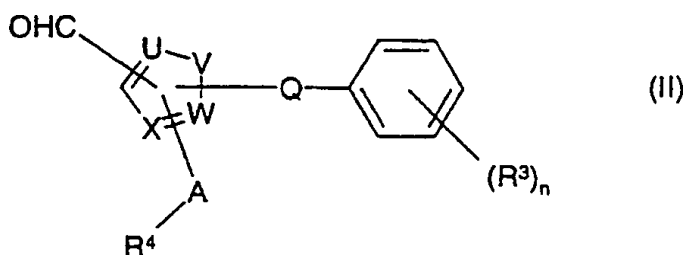
4-({1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl}carbonyl)-2-piperazinon;

1-(4-Chlorbenzyl)-4-[(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)methyl]-N-[1-(hydroxymethyl)propyl]-1H-imidazol-5-carbonsäureamid und

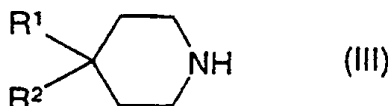
1-{3-(4-Chlorbenzyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl}-4,4-diphenylpiperidin.

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

(i) wenn Y für CH₂ steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

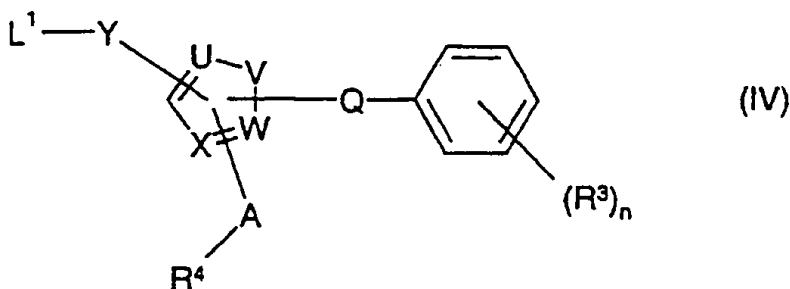


worin R³, R⁴, A, Q, U, V, W, X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (III)



worin R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, reaktiv aminiert; oder

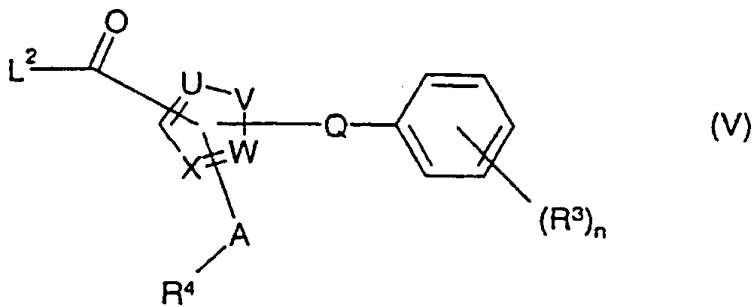
(ii) wenn Y für C₁₋₄-Alkyl steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



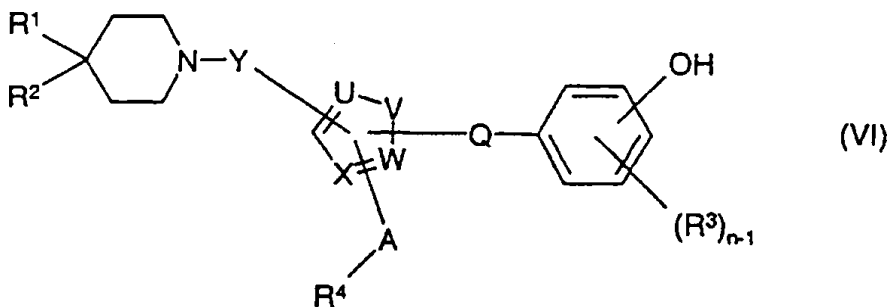
worin R³, R⁴, A, Q, U, V, W, X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und L¹ für eine Abgangsgruppe steht,

mit einer Verbindung der Formel (III) umgesetzt; oder

(iii) wenn Y für CO steht, eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)



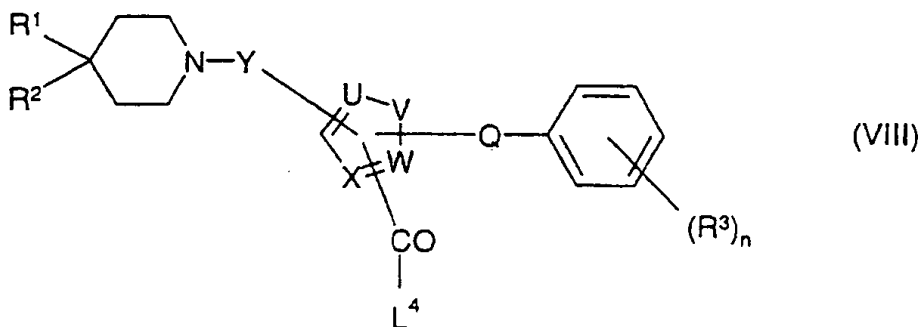
worin R^3 , R^4 , A, Q, U, V, W, X und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und L^2 für eine Abgangsgruppe steht,
 mit einer Verbindung der Formel (III) umsetzt; oder
 (iv) wenn mindestens eine Gruppe R^3 in Formel (I) für gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Alkoxy steht,
 eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, Q, U, V, W, X, Y und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (VII)

$R-L^3$ (VII)

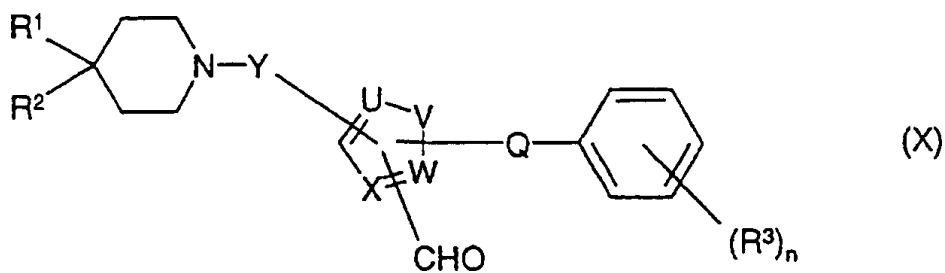
worin R so beschaffen ist, daß die resultierende Gruppe OR für eine gegebenenfalls substituierte C_{1-6} -Alkoxygruppe steht, wie die für R^3 in Anspruch 1 definiert ist, und L^3 für eine Abgangsgruppe steht, umsetzt;
 (v) wenn A für CO und R^4 für $NR^{10}R^{11}$ steht, eine Verbindung der Formel (VIII)



worin R^1 , R^2 , R^3 , Q, U, V, W, X, Y und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und L^4 für eine Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der Formel (IX)

$HNR^{10}R^{11}$ (IX)

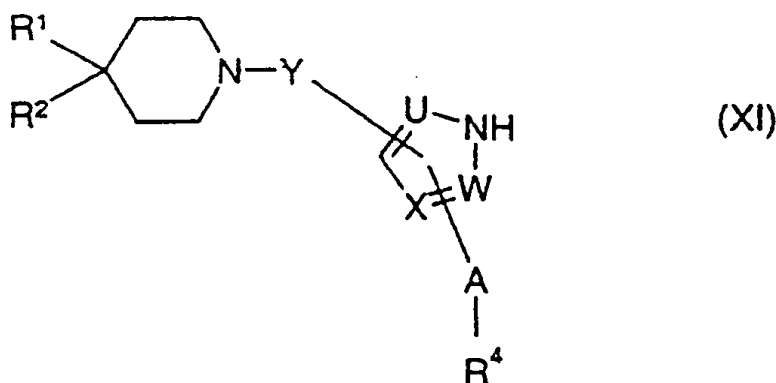
worin R^{10} und R^{11} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt; oder
 (vi) wenn A für CH_2 und R^4 für $NR^{10}R^{11}$ steht, eine Verbindung der Formel (X)



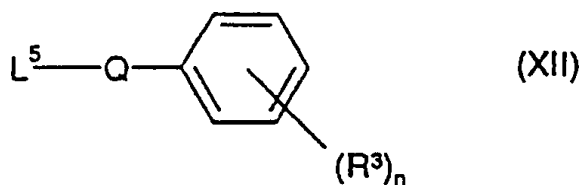
worin R^1 , R^2 , R^3 , Q , U , V , W , X , Y und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (IX)



worin R^{10} und R^{11} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, reaktiv aminiert; oder (vii) wenn Q an V gebunden ist und V für Stickstoff steht, eine Verbindung der Formel (XI)



worin R^1 , R^2 , R^4 , A , U , W , X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel (XII)



worin R^3 , Q und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und L^5 für eine Abgangsgruppe steht, umsetzt;
und gegebenenfalls nach (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) oder (vii) die Verbindung der Formel (I) in eine weitere Verbindung der Formel (I) umwandelt und/oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat der Verbindung der Formel (I) herstellt.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 7, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

9. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz oder Solvat davon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung bei der Therapie.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von menschlichen Erkrankungen oder Leiden, bei denen die Modulation der Chemokinrezeptor-Aktivität vorteilhaft ist.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes oder Solvats davon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen