



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2417120 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07D 401/04 (2006.01)*  
*A61K 31/4523 (2006.01)*  
*A61K 31/454 (2006.01)*  
*A61P 31/00 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*A61P 37/00 (2006.01)*  
*C07D 401/14 (2006.01)*  
*C07D 413/04 (2006.01)*  
*C07D 413/14 (2006.01)*  
*C07D 417/14 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2017.03.20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2016.10.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Application Nr.                                             | 10712432.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2010.04.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2012.02.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (30) | Priority                                                             | 2009.04.08, EP, 09157653<br>2009.11.03, EP, 09174917                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (84) | Designated Contracting States:                                       | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR<br>HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL<br>PT RO SE SI SK SM TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|      | Designated Extension States:                                         | BA ME RS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (73) | Proprietor                                                           | Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (72) | Inventor                                                             | GRUNDL, Marc, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland<br>DOLLINGER, Horst, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland<br>GIOVANNINI, Riccardo, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland<br>HOENKE, Christoph, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland<br>HOFFMANN, Matthias, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland<br>KRIEGL, Jan, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland<br>MARTYRES, Domnic, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland<br>RAST, Georg, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland<br>SEITHER, Peter, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## (56) References

Cited:

EP-A2- 0 468 187

WO-A1-2008/092681

WO-A1-2009/145721

US-A1- 2005 182 095

SATO ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of N-1-[(6-fluoro-2-naphthyl)methyl]piperidin-4-ylbenzamide derivatives as novel CCR3 antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BMC.2007.10.003, vol. 16, no. 1, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 144-156, XP022485935 ISSN: 0968-0896

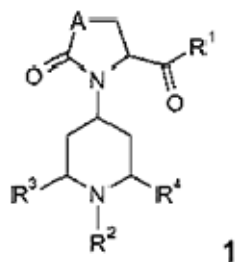
DE LUCCA ET AL: "Discovery and Structure-Activity Relationship of N-(Ureidoalkyl)-Benzyl-Piperidines As Potent Small Molecule CC Chemokine Receptor-3 (CCR3) Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,, vol. 45, no. 17, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 3794-3804, XP002486418 [retrieved on 2002-11-07]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

# SUBSTITUERTE PIPERIDINER SOM CCR3-ANTAGONISTER

## Patentkrav

### 1. Forbindelse av formel 1,



hvor

**A** er CH<sub>2</sub>, O eller N-C<sub>1-6</sub>-alkyl;

**R<sup>1</sup>** er valgt fra

- NHR<sup>1.1</sup>, NMeR<sup>1.1</sup>;
- NHR<sup>1.2</sup>, NMeR<sup>1.2</sup>;
- NHCH<sub>2</sub>-R<sup>1.3</sup>;
- NH-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, mens eventuelt ett karbonatom erstattes med et nitrogenatom, mens ringen eventuelt substitueres med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, NHSO<sub>2</sub>-fenyl, NHCONH-fenyl, halogen, CN, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkyl, COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- en C<sub>9</sub>- eller 10-bisyklisk ring, mens ett eller to karbonatomer erstattes med nitrogenatomer og ringsystemet bindes via et nitrogenatom til grunnstrukturen av formel 1, og mens ringsystemet eventuelt substitueres med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, NO<sub>2</sub>, halogen, CN, NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkyl, metoksy-fenyl;
- en gruppe valgt fra NHCH(pyridinyl)CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, NHCH(CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-benzoimidazolyl, eventuelt substituert med halogen eller CN;
- eller 1-aminosyklopentyl, eventuelt substituert med metyl-oksadiazol;

**R<sup>1.1</sup>** er fenyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylen-OH, C<sub>2-6</sub>-alkenylen-OH, C<sub>2-6</sub>-alkynylen-OH, CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCONH-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, CN, CO-pyridinyl, CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>, COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, N(SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkyl)(CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-4</sub>-alkyl)<sub>2</sub>) O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-pyridinyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkylen-OH, SO<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, SO<sub>2</sub>-piperidinyl, SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-6</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, halogen, CN, CO-morfolinyl, CH<sub>2</sub>-pyridinyl eller en heterosyklisk ring eventuelt substituert

med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, NHC<sub>1-6</sub>-alkyl og =O;

R<sup>1.1.1</sup> H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO-azetidiny, C<sub>1-6</sub>-alkylen-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, CH<sub>2</sub>-pyranyl, CH<sub>2</sub>-tetrahydrofuranyl, CH<sub>2</sub>-furanyl, C<sub>1-6</sub>-alkylen-OH eller tiadiazolyl, eventuelt substituert med C<sub>1-6</sub>-alkyl;

R<sup>1.1.2</sup> H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-alkyl;

eller R<sup>1.1.1</sup> og R<sup>1.1.2</sup> sammen danner en fire-, fem- eller seks-leddet karbosyklisk ring, som eventuelt inneholder ett N eller O, og erstatter et karbonatom i ringen, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkylen-OH, OH, =O;

eller

R<sup>1.1</sup> er fenyl, hvori to tilstøtende rester sammen danner en fem- eller seksleddet karbosyklisk aromatisk eller ikke-aromatisk ring, som eventuelt inneholder uavhengig av hverandre én eller to N, S, eller SO<sub>2</sub>, og erstatter et karbonatom i ringen, hvori ringen eventuelt er substituert med C<sub>1-4</sub>-alkyl eller =O;

R<sup>1.2</sup> er valgt fra

- heteroaryl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>, COR<sup>1.2.3</sup>, COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, CONH<sub>2</sub>, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, halogen, CN, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub> eller heteroaryl eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- heteroaryl, eventuelt substituert med en fem- eller seksleddet karbosyklisk ikke-aromatisk ring som inneholder uavhengig av hverandre to N, O, S eller SO<sub>2</sub>, og erstatter et karbonatom i ringen;
- en aromatisk eller ikke-aromatisk C<sub>9</sub>- eller 10-bisyklisk ring, mens ett eller to karbonatomer erstattes med N, O eller S hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av N(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, CONH-C<sub>1-6</sub>-alkyl, =O;
- en heterosyklisk ikke-aromatisk ring, eventuelt substituert med pyridinyl;
- 4,5-dihydro-nafto[2,1-d]tiazol, eventuelt substituert med NHCO-C<sub>1-6</sub>-alkyl,

- R<sup>1.2.1</sup>** H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylen-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, C<sub>1-4</sub>-alkylen-fenyl, C<sub>1-4</sub>-alkylen-furanyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, C<sub>1-4</sub>-alkylen-O-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl eller en fem- eller seksleddet karbocyklisk ikke-aromatisk ring, som eventuelt inneholder uavhengig av hverandre én eller to N, O, S, eller SO<sub>2</sub>, og erstatter et karbonatom i ringen, eventuelt substituert med 4-syklopropylmetyl-piperazinyl
- R<sup>1.2.2</sup>** H, C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- R<sup>1.2.3</sup>** en fem- eller seksleddet karbocyklisk Ikke-aromatisk ring, som eventuelt inneholder uavhengig av hverandre én eller to N, O, S eller SO<sub>2</sub>, og erstatter et karbonatom i ringen;
- R<sup>1.3</sup>** er valgt fra fenyl, heteroaryl eller indolyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, fenyl, heteroaryl;
- R<sup>2</sup>** er valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkylen-fenyl, C<sub>1-6</sub>-alkylen-naftyl, og C<sub>1-6</sub>-alkylen-heteroaryl; hver eventuelt substituert med en, to eller tre rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, halogen;
- R<sup>3</sup>** er H, C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- R<sup>4</sup>** er H, C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- eller **R<sup>3</sup>** og **R<sup>4</sup>** sammen danner en CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-gruppe.

## 2. Forbindelse av formel 1 ifølge krav 1, hvori

**A** er CH<sub>2</sub>, O eller N-C<sub>1-4</sub>-alkyl;

**R<sup>1</sup>** er valgt fra

- NHR<sup>1.1</sup>, NMeR<sup>1.1</sup>;
- NHR<sup>1.2</sup>, NMeR<sup>1.2</sup>;
- NHCH<sub>2</sub>-R<sup>1.3</sup>;
- NH-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, mens eventuelt ett karbonatom erstattes med et nitrogenatom, mens ringen eventuelt substitueres med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, NHSO<sub>2</sub>-fenyl, NHCONH-fenyl, halogen, CN, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkyl, COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- a C<sub>9</sub>- eller 10-bisyklisk ring, mens ett eller to karbonatomer erstattes med nitrogenatomer og ringsystemet bindes via et nitrogenatom til grunnstrukturen av formel 1, og mens ringsystemet eventuelt substitueres med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, NO<sub>2</sub>, halogen, CN, NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkyl, m-metoksyfenyl;

- en gruppe valgt fra NHCH(pyridinyl)CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, NHCH(CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-6</sub>-alkyl)-benzoimidazolyl, eventuelt substituert med Cl;
  - eller 1-aminosyklopentyl, eventuelt substituert med metyl-oksadiazol;
- R<sup>1.1</sup> er fenyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCONH-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, CN, CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>, COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkylen-OH, SO<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, SO<sub>2</sub>-piperidinyl, SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-6</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, halogen, CN, CO-morfolinyl, CH<sub>2</sub>-pyridinyl eller en heterosyklisk ring eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, NHC<sub>1-6</sub>-alkyl, =O;
- R<sup>1.1.1</sup> H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO-azetidiny, C<sub>1-6</sub>-alkylen-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, CH<sub>2</sub>-pyranyl, CH<sub>2</sub>-tetrahydrofuranyl, CH<sub>2</sub>-furanyl, C<sub>1-6</sub>-alkylen-OH eller tiadiazolyl, eventuelt substituert med C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- R<sup>1.1.2</sup> H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- eller R<sup>1.1.1</sup> og R<sup>1.1.2</sup> sammen danner en fire-, fem- eller seksleddet karbosyklisk ring, som eventuelt inneholder en O, ved å erstatte et karbonatom i ringen, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av CH<sub>2</sub>OH
- R<sup>1.2</sup> er valgt fra
- heteroaryl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>, COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl, CONH<sub>2</sub>, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, halogen, CN, CO-pyrrolidinyl, CO-morfolinyl eller heteroaryl eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl;
  - benzotiazolyl, indazolyl, dihydro-indolyl, indanyl, tetrahydro-kinolinyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av N(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, CONH-C<sub>1-6</sub>-alkyl, =O;
  - piperidinyl, eventuelt substituert med pyridinyl;
  - 4,5-dihydro-nafto[2,1-d]tiazol, eventuelt substituert med NHCO-C<sub>1-6</sub>-alkyl,
- R<sup>1.2.1</sup> H, C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- R<sup>1.2.2</sup> H, C<sub>1-6</sub>-alkyl;
- R<sup>1.3</sup> er valgt fra fenyl, pyrazolyl, isoksazolyl, pyrimidinyl, indolyl eller oksadiazolyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-haloalkyl;
- R<sup>2</sup> er valgt fra CH<sub>2</sub>-fenyl eller CH<sub>2</sub>-naftyl, begge eventuelt substituert med én eller to rester

valgt fra gruppen som består av C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-haloalkyl, halogen; eller CH<sub>2</sub>-tiofenyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av halogen;

**R<sup>3</sup>** er H, C<sub>1-4</sub>-alkyl;

**R<sup>4</sup>** er H, C<sub>1-4</sub>-alkyl;

eller **R<sup>3</sup>** og **R<sup>4</sup>** sammen danner en CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-gruppe.

**3.** Forbindelse av formel 1 ifølge krav 1 eller 2, hvori

**A** er CH<sub>2</sub>, O eller NMe;

**R<sup>1</sup>** er valgt fra

- NHR<sup>1.1</sup>, NMeR<sup>1.1</sup>;
- NHR<sup>1.2</sup>, NMeR<sup>1.2</sup>;
- NHCH<sub>2</sub>-R<sup>1.3</sup>;
- NH-sykloheksyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-4</sub>-alkyl, NHSO<sub>2</sub>-fenyl, NHCONH-fenyl, halogen;
- NH-pyrrolidinyll, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl, COO-C<sub>1-4</sub>-alkyl;
- piperidinyll, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl, m-metoksyfenyl;
- dihydro-indolyl, dihydro-isindolyl, tetrahydro-kinolinyll eller tetrahydro-isokinolinyll, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-4</sub>-alkyl, COO-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-haloalkyl, O-C<sub>1-4</sub>-alkyl, NO<sub>2</sub>, halogen;
- en gruppe valgt fra NHCH(pyridinyll)CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-4</sub>-alkyl, NHCH(CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkyl)-benzoimidazolyl, eventuelt substituert med Cl;
- eller 1-aminosyklopentyl, eventuelt substituert med metyl-oksadiazol;

**R<sup>1.1</sup>** er fenyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-haloalkyl, CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-4</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCONH-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, CN, CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>, COO-C<sub>1-4</sub>-alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-OH, SO<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, SO<sub>2</sub>-piperidinyll, SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-4</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, halogen, CO-morfolinyll, CH<sub>2</sub>-pyridinyll, eller imidazolidinyll, piperidinyll, oksazinanyll, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oksazolyl, oksadiazolyl, tiazolyl, pyridinyll, pyrimidinyll, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-4</sub>-alkyl, NHC<sub>1-4</sub>-alkyl, =O;

**R<sup>1.1.1</sup>** H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, C<sub>1-4</sub>-haloalkyl, CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-4</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO-azetidinyll, C<sub>1-4</sub>-alkylen-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, CH<sub>2</sub>-pyranyll, CH<sub>2</sub>-

tetrahydrofuranyl, CH<sub>2</sub>-furanyl, C<sub>1-4</sub>-alkylen-OH eller tiadiazolyl, eventuelt substituert med C<sub>1-4</sub>-alkyl;

R<sup>1.1.2</sup> H, C<sub>1-4</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-alkyl;

eller R<sup>1.1.1</sup> og R<sup>1.1.2</sup> sammen danner en fire-, fem- eller seksleddet karbocyklisk ring, som eventuelt inneholder en O, ved å erstatte et karbonatom i ringen, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av CH<sub>2</sub>OH

R<sup>1.2</sup> er valgt fra

- pyridinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-4</sub>-alkyl, CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>, COO-C<sub>1-4</sub>-alkyl, CONH<sub>2</sub>, O-C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogen, CO-pyrrolidinyl, CO-morfolinyl eller pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, oksadiazolyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-4</sub>-alkyl;
- benzotiazolyl, indazolyl, dihydro-indolyl, indanyl, tetrahydro-kinolinyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av N(C<sub>1-4</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, CONH-C<sub>1-4</sub>-alkyl, =O;
- piperidinyl, eventuelt substituert med pyridinyl;
- 4,5-dihydro-nafto[2,1-d]tiazol, eventuelt substituert med NHCO-C<sub>1-4</sub>-alkyl,

R<sup>1.2.1</sup> H, C<sub>1-4</sub>-alkyl;

R<sup>1.2.2</sup> H, C<sub>1-4</sub>-alkyl;

R<sup>1.3</sup> er valgt fra fenyl, pyrazolyl, isoksazolyl, pyrimidinyl, indolyl eller oksadiazolyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, O-C<sub>1-4</sub>-alkyl, O-C<sub>1-4</sub>-haloalkyl;

**R<sup>2</sup>** er valgt fra CH<sub>2</sub>-fenyl eller CH<sub>2</sub>-naftyl, begge eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-haloalkyl, O-C<sub>1-4</sub>-haloalkyl, halogen; eller CH<sub>2</sub>-tiofenyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av halogen;

**R<sup>3</sup>** er H;

**R<sup>4</sup>** er H;

eller **R<sup>3</sup>** og **R<sup>4</sup>** sammen danner en CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-gruppe.

4. Forbindelse av formel **1** ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori



**A** er CH<sub>2</sub>, O eller NMe;

**R<sup>1</sup>** er valgt fra

- NHR<sup>1.1</sup>, NMeR<sup>1.1</sup>;
- NHR<sup>1.2</sup>, NMeR<sup>1.2</sup>;
- NHCH<sub>2</sub>-R<sup>1.3</sup>;
- NH-piperidinyl, eventuelt substituert med pyridinyl;
- NH-sykloheksyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av t-Bu, NHSO<sub>2</sub>-fenyl, NHCONH-fenyl, F;
- NH-pyrrolidinyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av SO<sub>2</sub>Me, COO-t-Bu;
- piperidinyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av NHSO<sub>2</sub>-n-Bu, m-metoksyfenyl;
- dihydro-indolyl, dihydro-isindolyl, tetrahydro-kinolinyl eller tetrahydro-isokinolinyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av Me, COOMe, CF<sub>3</sub>, OMe, NO<sub>2</sub>, F, Br;
- en gruppe valgt fra NHCH(pyridinyl)CH<sub>2</sub>COOMe, NHCH(CH<sub>2</sub>OMe)-benzoimidazolyl, eventuelt substituert med Cl;
- eller 1-aminosyklopentyl, eventuelt substituert med metyl-oksadiazol;

**R<sup>1.1</sup>** er fenyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av Me, Et, t-Bu, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCONH-sykloheksyl, CN, CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>, COOMe, COOEt, OMe, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>Et, SO<sub>2</sub>-syklopropyl, SO<sub>2</sub>-piperidinyl, SO<sub>2</sub>NHEt, SO<sub>2</sub>NMeEt, F, Cl, CO-morfolinyl, CH<sub>2</sub>-pyridinyl, eller imidazolidinyl, piperidinyl, oksazinanyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oksazolyl, oksadiazolyl, tiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av Me, NHMe, =O;

**R<sup>1.1.1</sup>** H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, syklopropyl, CH<sub>2</sub>-i-Pr, CH<sub>2</sub>-t-Bu, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO-azetidiny, CH<sub>2</sub>-syklopropyl, CH<sub>2</sub>-syklobutyl, CH<sub>2</sub>-pyranyl, CH<sub>2</sub>-tetrahydrofuranyl, CH<sub>2</sub>-furanyl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH eller tiadiazolyl, eventuelt substituert med Me;

**R<sup>1.1.2</sup>** H, Me, Et, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>Et

eller R<sup>1.1.1</sup> og R<sup>1.1.2</sup> sammen danner en fire-, fem- eller seksleddet karbocyklisk ring, som eventuelt inneholder en O, ved å erstatte et karbonatom i ringen, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av CH<sub>2</sub>OH

**R<sup>1.2</sup>** er valgt fra

- pyridinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, eventuelt

substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av Me, Et, Pr, Bu, syklopropyl, CH<sub>2</sub>COOEt, CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>, COOMe, COOEt, CONH<sub>2</sub>, OMe, Cl, Br CO-pyrrolidinyl, CO-morfolinyl eller pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, oksadiazolyl, hver eventuelt substituert Me;

- benzotiazolyl, indazolyl, dihydro-indolyl, indanyl, tetrahydro-kinolinyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av NMe<sub>2</sub>, CONHMe, =O;
- 4,5-dihydro-nafto[2,1-d]tiazol, eventuelt substituert med NHCOMe,

R<sup>1.2.1</sup> H, Me;

R<sup>1.2.2</sup> H, Me;

R<sup>1.3</sup> er valgt fra fenyl, pyrazolyl, isoksazolyl, pyrimidinyl, indolyl eller oksadiazolyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av Me, Et, Pr, syklopentyl, OMe, OCHF<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> er valgt fra CH<sub>2</sub>-fenyl eller CH<sub>2</sub>-naftyl, begge eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, Et; or CH<sub>2</sub>-tiofenyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av Cl, Br;

R<sup>3</sup> er H;

R<sup>4</sup> er H;

eller R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> sammen danner en CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-gruppe.

5. Forbindelse av formel 1 ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori

A er CH<sub>2</sub>, O eller NMe;

R<sup>1</sup> er valgt fra

- NHR<sup>1.1</sup>
- NHR<sup>1.2</sup>,

R<sup>1.1</sup> er fenyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av Me, Et, Bu, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCONH-sykloheksyl, CN, CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>, COOMe, COOEt, OMe, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>Et, SO<sub>2</sub>-syklopropyl, SO<sub>2</sub>-piperidinyl, SO<sub>2</sub>NHEt, SO<sub>2</sub>NMeEt, F, Cl, CO-morfolinyl, CH<sub>2</sub>-pyridinyl, eller imidazolidinyl, piperidinyl, oksazinanyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oksazolyl, oksadiazolyl, tiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av Me, NHMe, =O;

R<sup>1.1.1</sup> H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, syklopropyl, CH<sub>2</sub>-i-Pr, CH<sub>2</sub>-t-Bu, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO-azetidiny, CH<sub>2</sub>-syklopropyl, CH<sub>2</sub>-syklobutyl, CH<sub>2</sub>-pyranyl, CH<sub>2</sub>-tetrahydrofuranyl, CH<sub>2</sub>-furanyl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

eller tiadiazolyl, eventuelt substituert med Me;

$R^{1.1.2}$  H, Me, Et,  $SO_2Me$ ,  $SO_2Et$

eller  $R^{1.1.1}$  og  $R^{1.1.2}$  sammen danner en fire-, fem- eller seksleddet karbocyklisk ring, som eventuelt inneholder en O, ved å erstatte et karbonatom i ringen, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av  $CH_2OH$

$R^{1.2}$  er valgt fra

- pyridinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av Me, Et, Pr, Bu, syklopropyl,  $CH_2COOEt$ ,  $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ ,  $COOMe$ ,  $COOEt$ ,  $CONH_2$ ,  $OMe$ , Cl, Br CO-pyrrolidinyl, CO-morfolinyl eller pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoksazolyl, oksadiazolyl, hver eventuelt substituert Me;
- benzotiazolyl, indazolyl, dihydro-indolyl, indanyl, tetrahydro-kinolinyl, hver eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av  $NMe_2$ ,  $CONHMe$ ,  $=O$ ;
- 4,5-dihydro-nafto[2,1-d]tiazol, eventuelt substituert med  $NHCOMe$ ,

$R^{1.2.1}$  H, Me;

$R^{1.2.2}$  H, Me;

$R^2$  er valgt fra  $CH_2$ -fenyl eller  $CH_2$ -naftyl, begge eventuelt substituert med én eller to rester valgt fra gruppen som består av  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , F, Cl, Br, Et

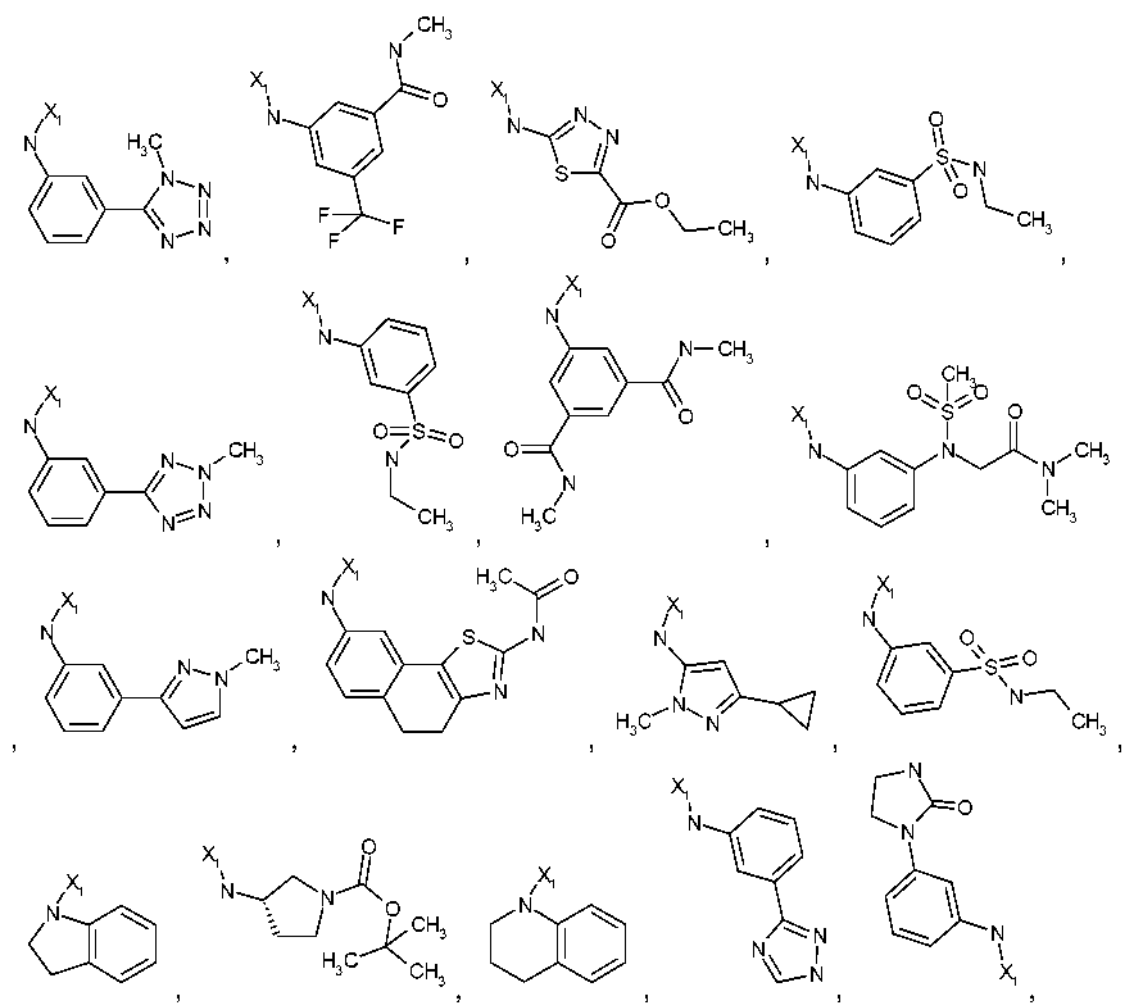
$R^3$  er H;

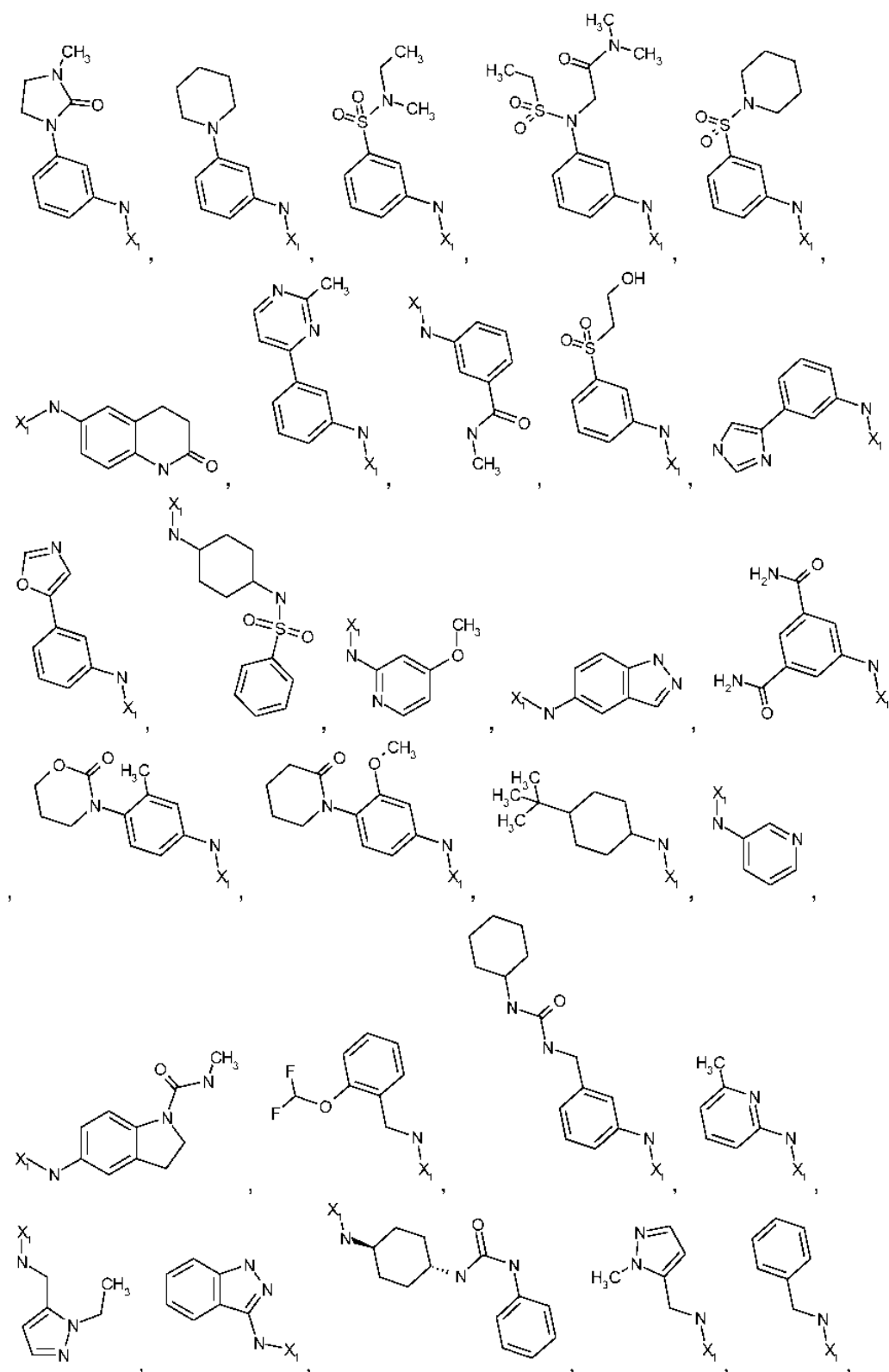
$R^4$  er H.

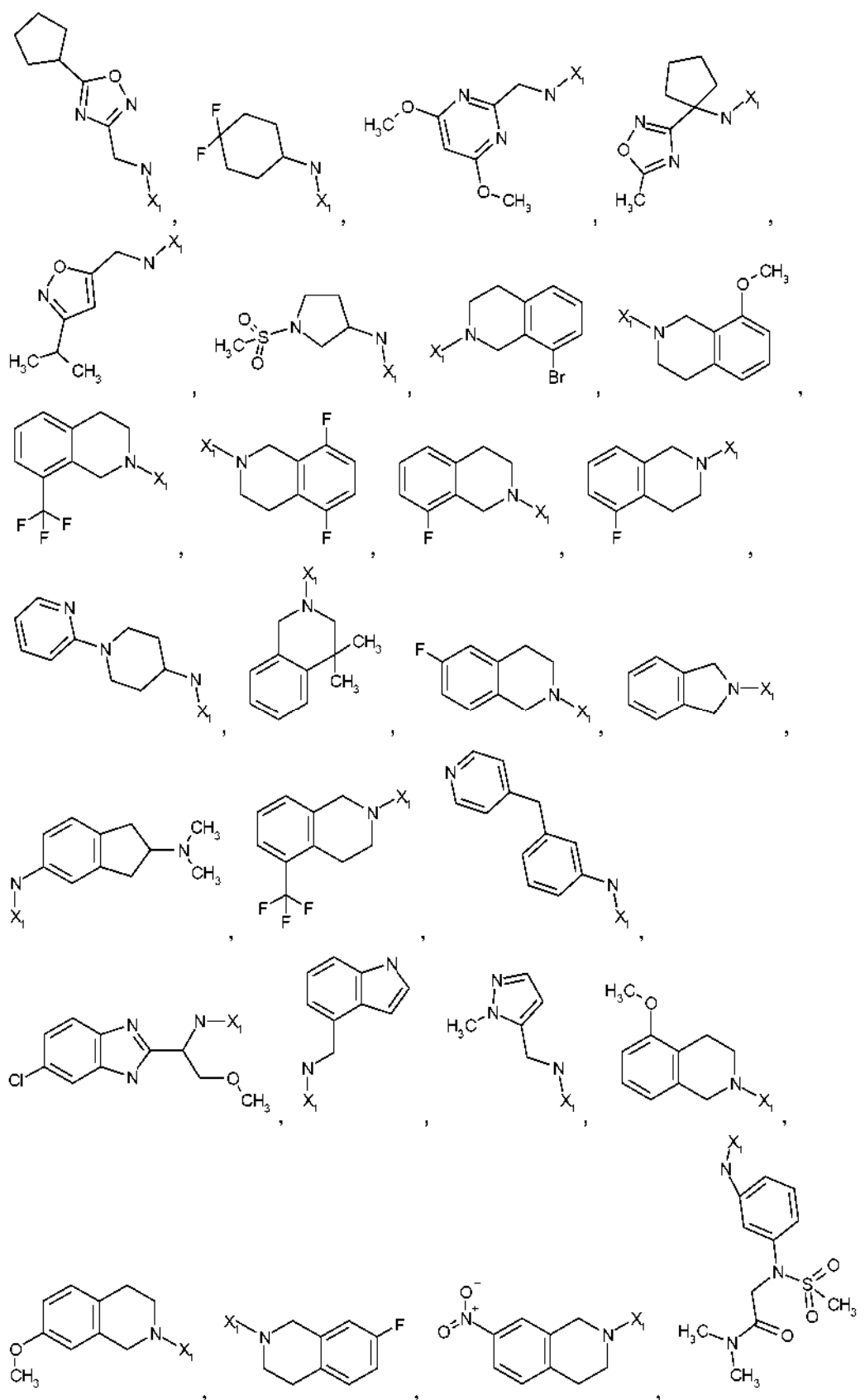
6. Forbindelse av formel 1 ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori

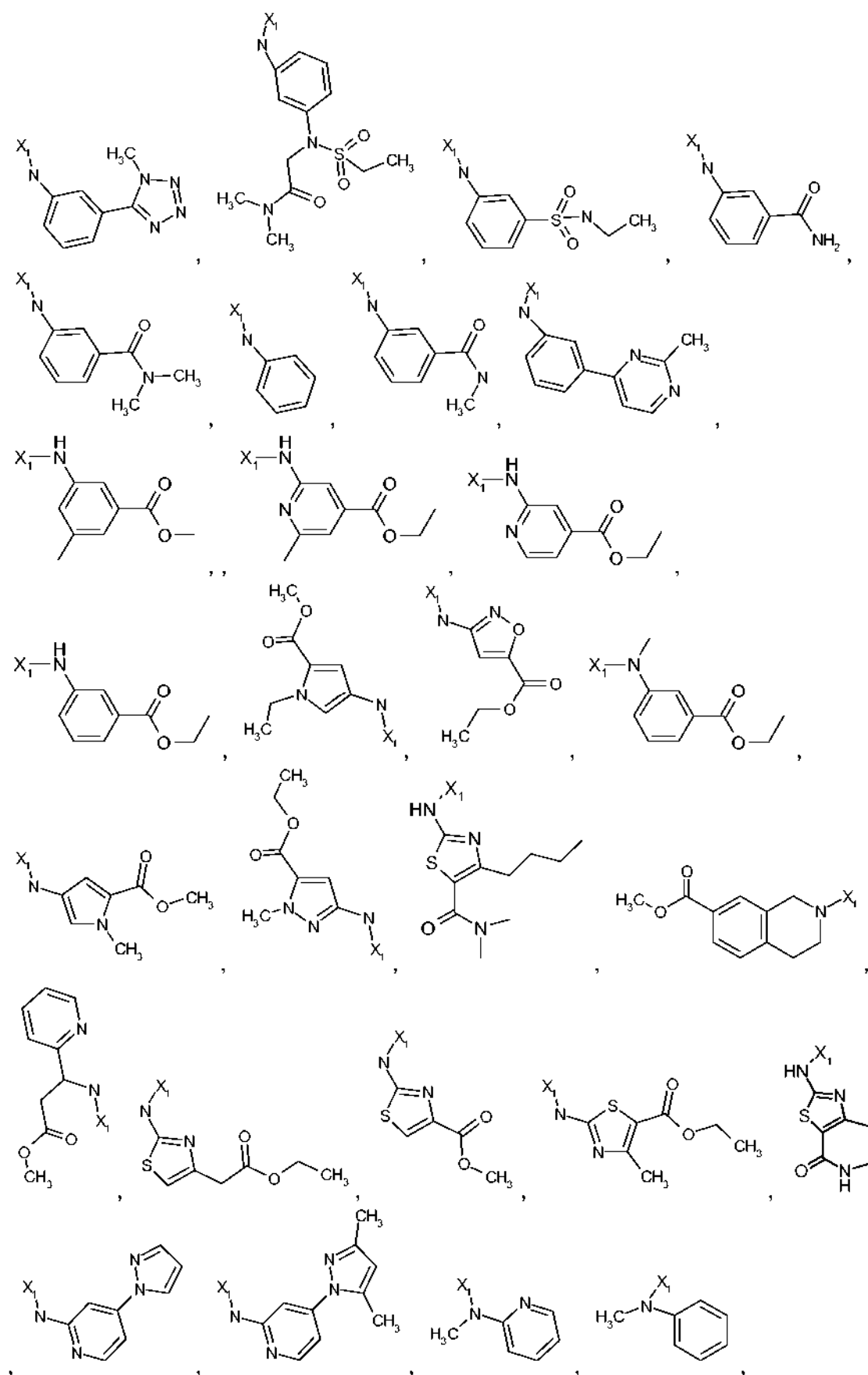
A er  $CH_2$ , O eller  $NMe$ ;

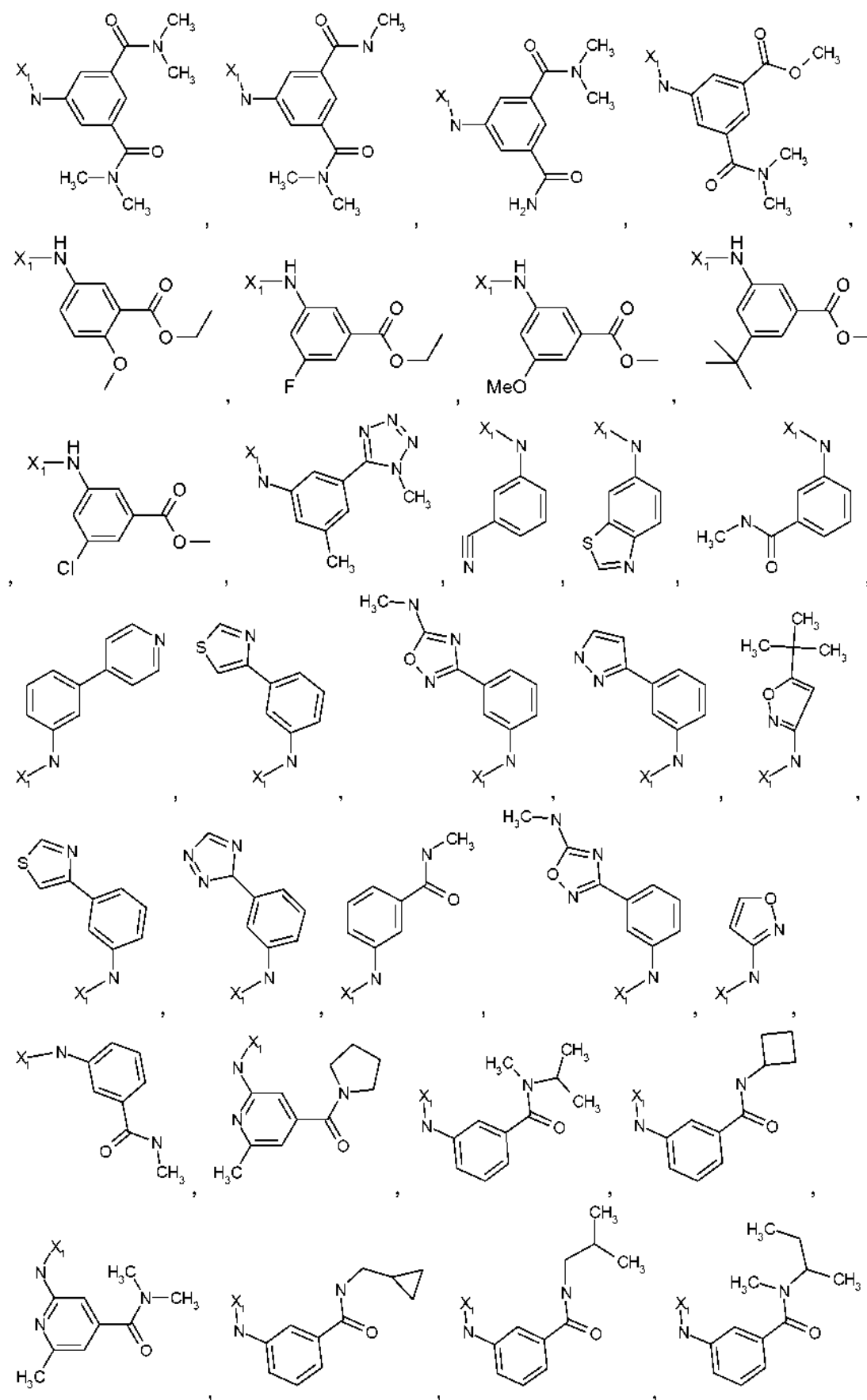
$R^1$  er valgt fra



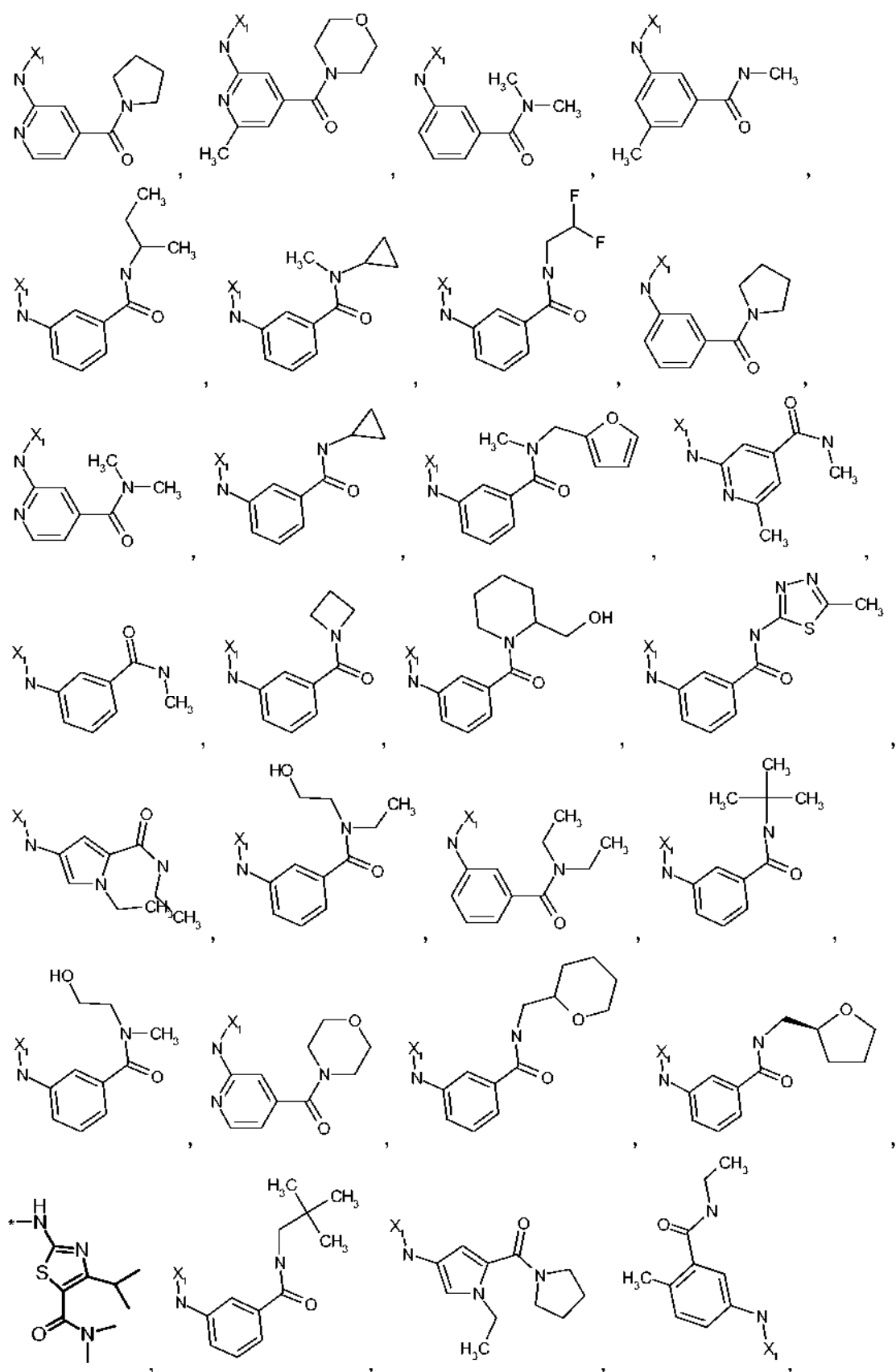


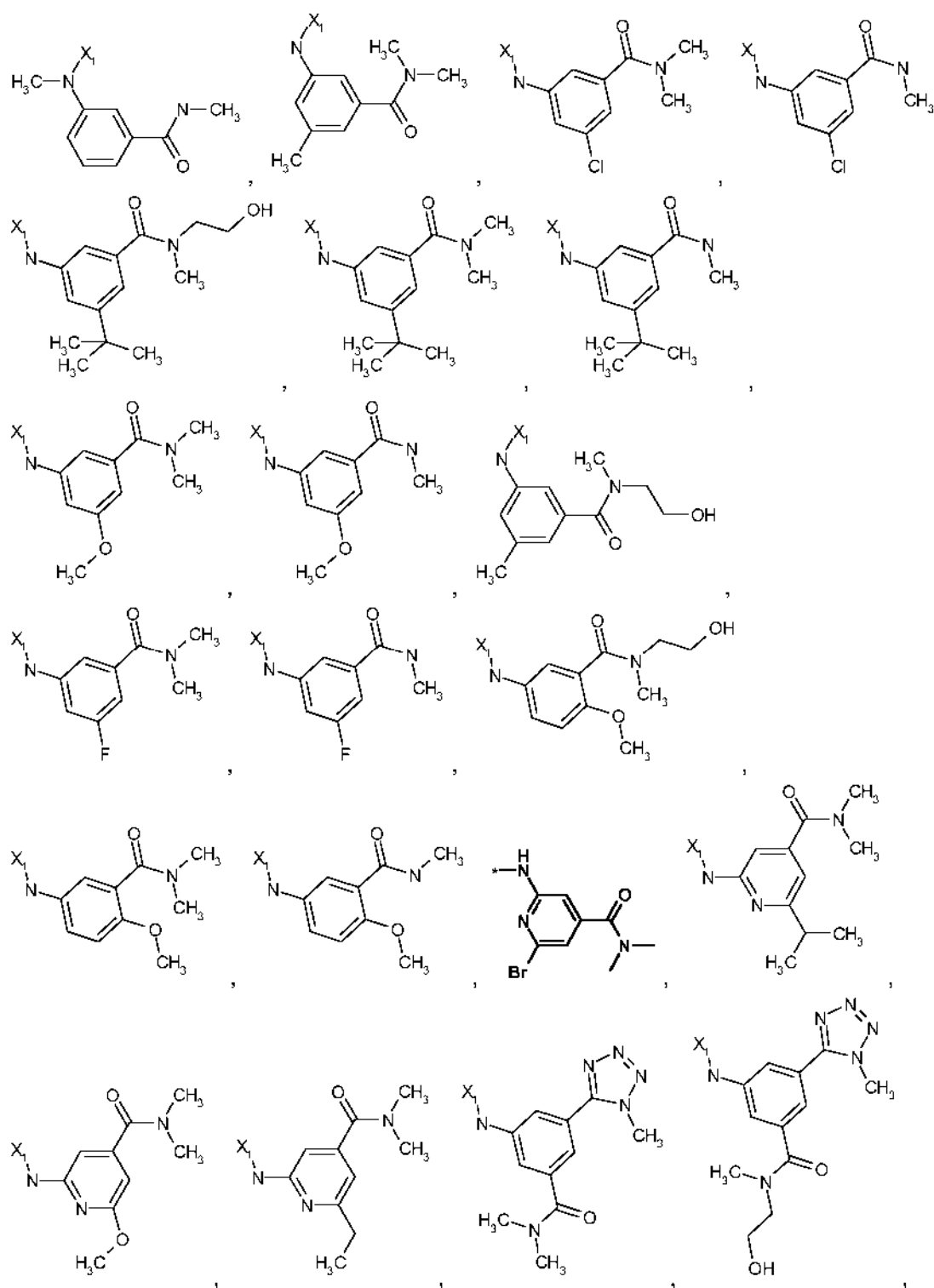


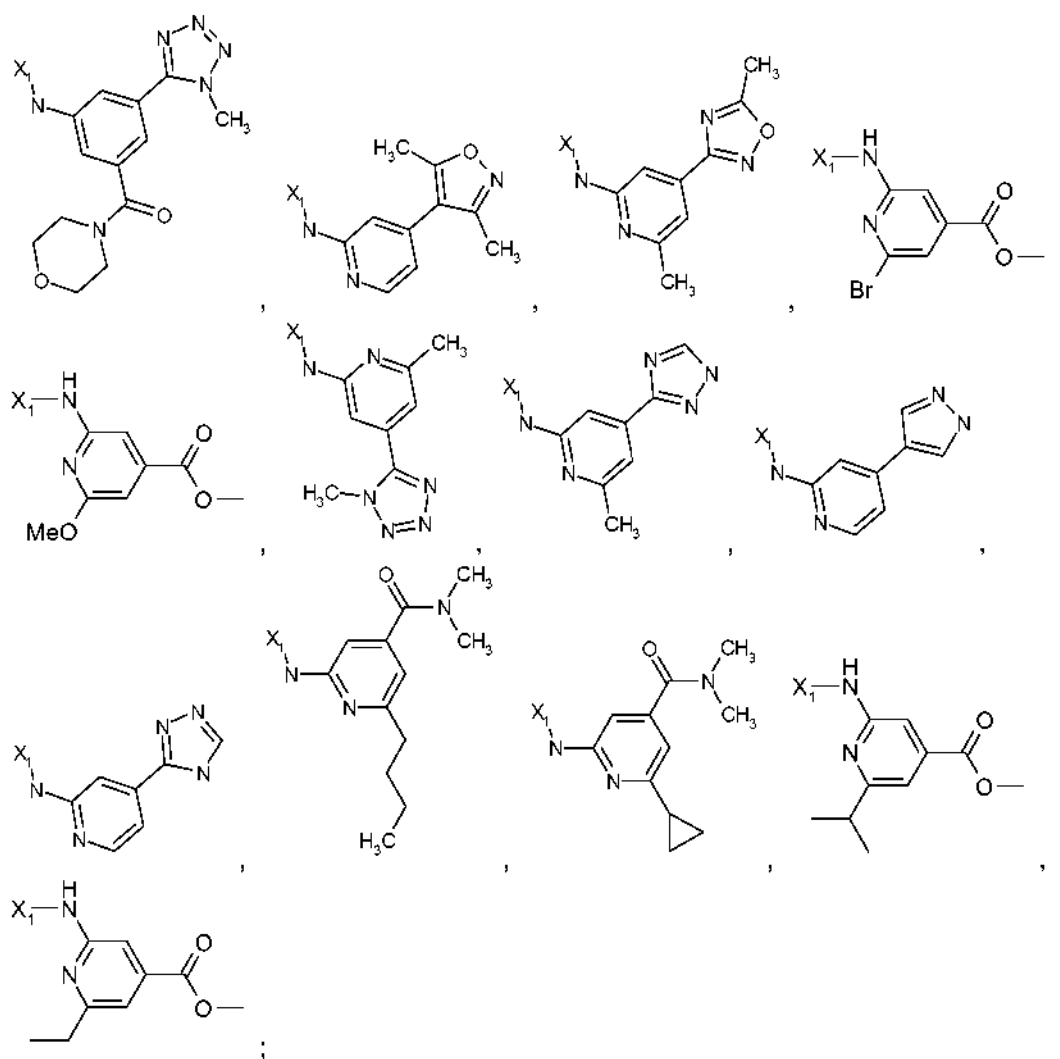




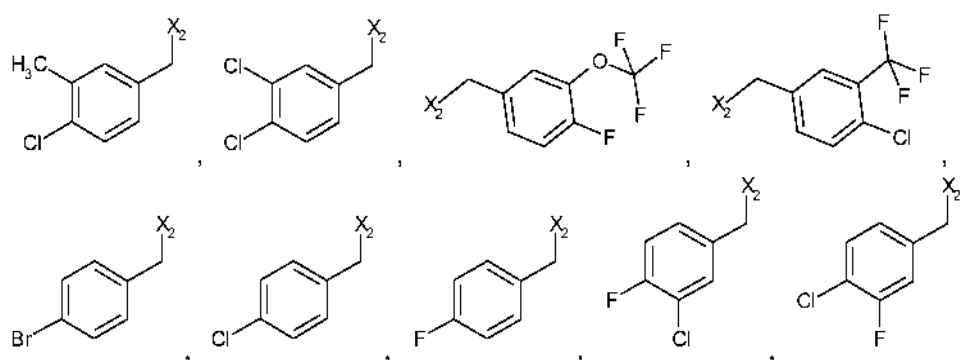


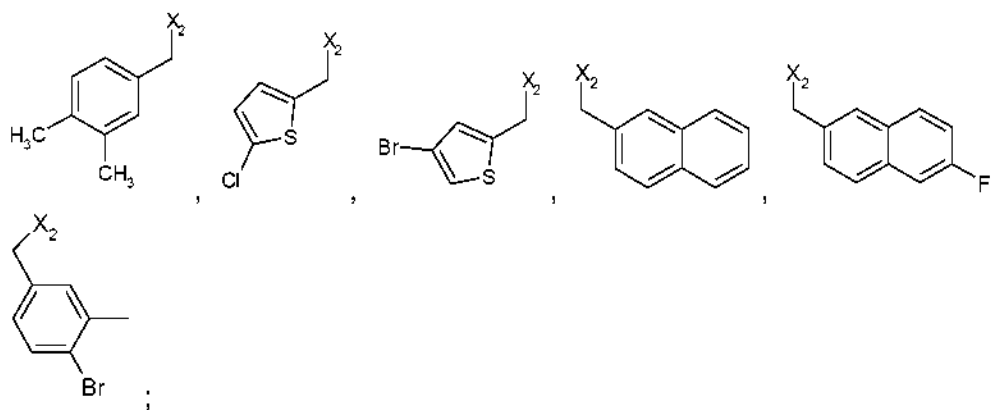






R<sup>2</sup> er valgt fra





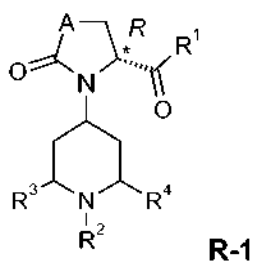
**R<sup>3</sup>** er H;

**R<sup>4</sup>** er H;

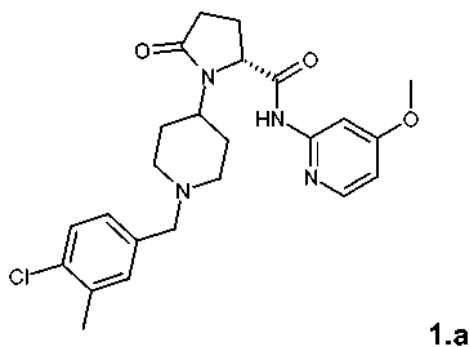
eller **R<sup>3</sup>** og **R<sup>4</sup>** sammen danner en CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-gruppe.

7. Forbindelser av generell formel **1** ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsene av formel **1** er til stede i form av de enkelte optiske isomerene, blandinger av de enkelte enantiomerene eller racematene, fortrinnsvis i form av de enantiomerisk rene forbindelsene.

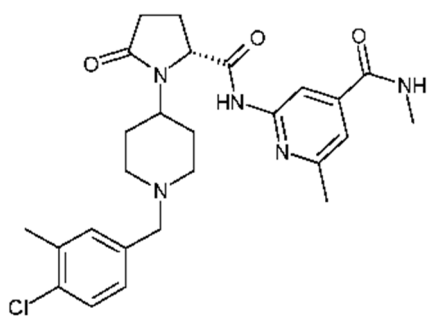
8. Forbindelser av generell formel **1** ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsene av formel **1** er til stede i form av R-enatiomerer **R-1**



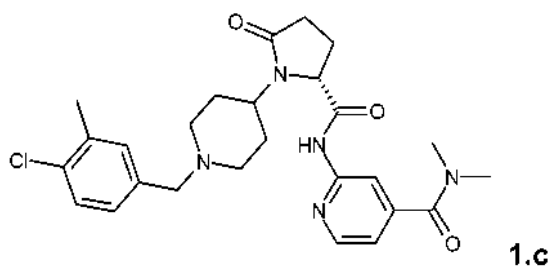
9. Forbindelsen av formel **1** ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



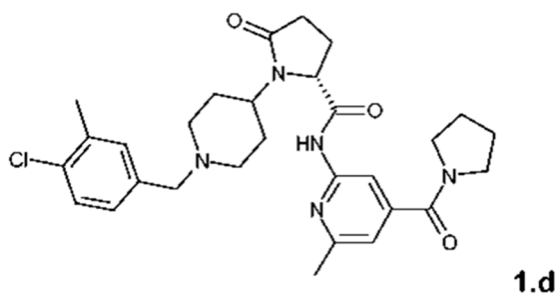
10. Forbindelsen av formel **1** ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



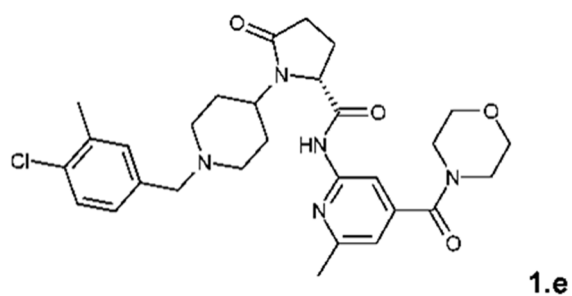
11. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



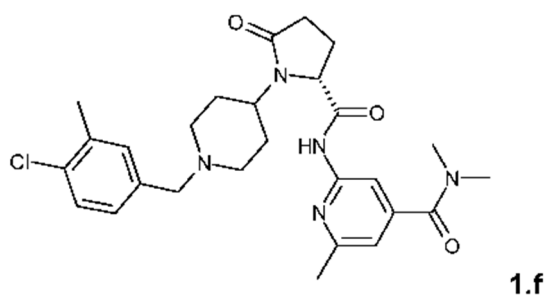
12. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



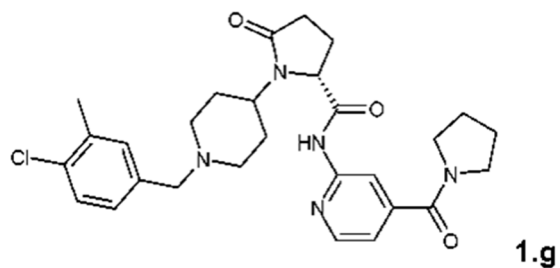
13. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



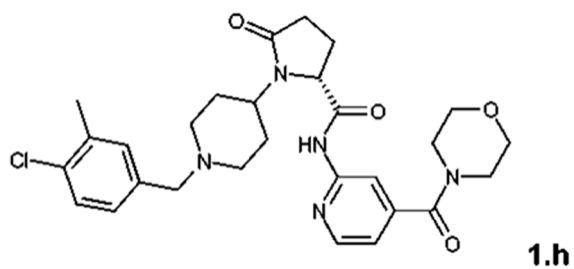
14. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



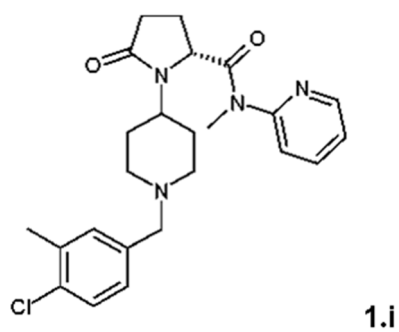
15. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



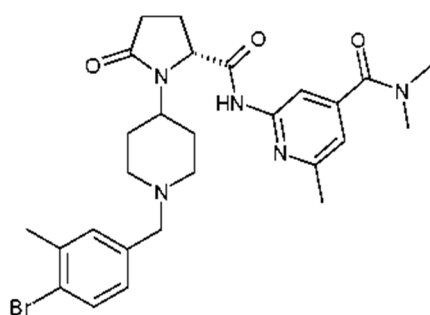
16. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



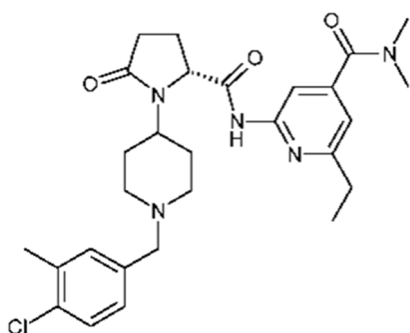
17. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er



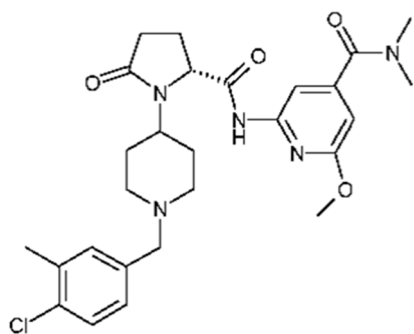
18. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

**1.j**

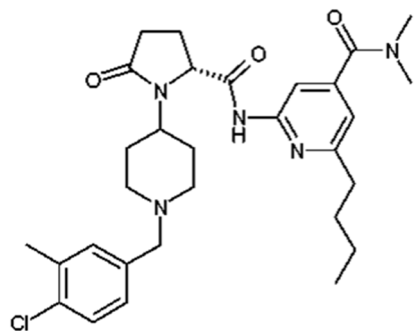
19. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

**1.k**

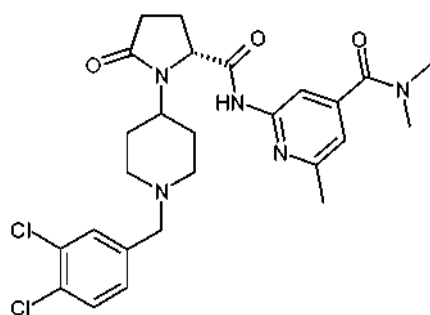
20. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

**1.l**

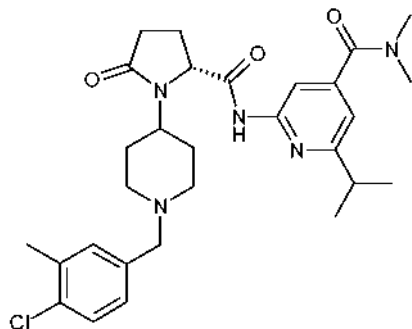
21. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

**1.m**

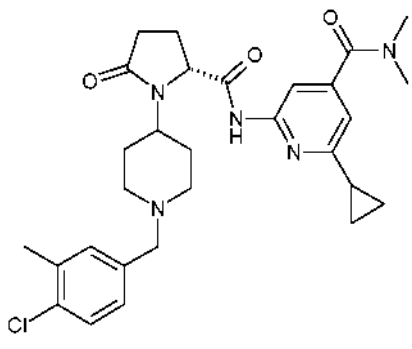
22. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

**1.n**

23. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

**1.o**

24. Forbindelsen av formel 1 ifølge krav 1, hvori forbindelsen er

**1.p**

25. Farmasøytisk sammensetning, karakterisert ved at den inneholder én eller flere forbindelser av formel 1 ifølge et hvilket som helst av kravene 1-24.

26. Forbindelse av formel 1 ifølge et hvilket som helst av kravene 1-24 for anvendelse som et medikament.

27. Anvendelse av forbindelsene av formel 1 ifølge ett av kravene 1-24 for fremstillingen av et medisineringsmiddel for behandling av astma og allergiske sykdommer, gastrointestinale inflammatoriske sykdommer, eosinofile sykdommer, kronisk obstruktiv pulmonær sykdom, infeksjon av patogene mikrober, revmatoid artritt og aterosklerose.



**28.**      Anvendelse av forbindelsene av formel **1** ifølge ett av kravene 1-24 for fremstillingen av en medisiner for behandling av sykdommer med unormal økt neovaskularisering så som aldersrelatert makuladegenerasjon.

**29.**      Farmasøytisk sammensetning omfattende i tillegg til en forbindelse av formel **1**, ifølge ett av kravene 1-24, en farmasøytisk aktiv forbindelse valgt fra gruppen som består av betaetterlignere, antikolinergika, kortikosteroider, PDE4-hemmere, LTD4-antagonister, EGFR-hemmere, CRTH2-hemmere, 5-LO-hemmere, histaminreseptorantagonister, CCR9-antagonister, VEGF-hemmere og SYK-hemmere, men også kombinasjoner av to eller tre aktive stoffer.

**30.**      Forbindelse av formel 1 ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 24, hvori forbindelsen er til stede i form av syreaddisjonssaltene derav med farmakologisk akseptable syrer.