



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 14 876 T2 2005.10.20**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 165 533 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 295/00**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 14 876.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/BE00/00026**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 912 274.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/58295**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.03.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **05.10.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.10.2005**

(30) Unionspriorität:

126521 P 26.03.1999 US

(73) Patentinhaber:

UCB S.A., Brüssel/Bruxelles, BE

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**SCANNELI, Ralph, Hopkinson, US; CHATELAIN,
Pierre, B-1150 Woluwe Saint Pierre, BE;
TOY-PALMER, Anna, Arlington, US; DIFFERDING,
Edmond, B-1348 Louvain-La-Neuve, BE; ELLIS,
James, Boxford, US; LASSOIE, Marie-Agnes,
B-1440 Braine-Le-Chateau, BE; YOUNG, Michelle,
Belmont, US; CAI, Xiong, Belmont, US; HUSSOIN,
Sajjat, Lexington, US; GREWAL, Gurmit, Natick,
US; LEWIS, Timothy, Framingham, US**

(54) Bezeichnung: **VERBINDUNGEN UND VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON ASTHMA, ALLERGIE UND ENT-
ZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft das Gebiet von 1,4-substituierten Piperazinen, 1,4-substituierten Piperidinen und 1-substituierten 4-Alkylidenpiperidinen.

Kurzdarstellung des Standes der Technik

[0002] Leukotriene sind starke lokale Mediatoren, die eine Hauptrolle bei entzündlichen und allergischen Reaktionen, einschließlich Arthritis, Asthma, Psoriasis und thrombotischer Erkrankung, spielen. Leukotriene sind geradkettige Eicosanoide, die durch die Oxidation von Arachidonsäure durch Lipoxygenasen erzeugt werden. Arachidonsäure wird durch 5-Lipoxygenase oxidiert und letztendlich zu Leukotrienen A₄, B₄, C₄, D₄ oder E₄ umgewandelt. 15-Lipoxygenase ist für die Umwandlung von Arachidonsäure zu verschiedenen biologisch aktiven Metaboliten, einschließlich 15-Hydroxy-5,8,11,13-eicosatetraensäure (15-HETE), verantwortlich. Diese beiden Mediatoren sind in die Pathogenese von Lungwegs- und allergischen Erkrankungen, wie Asthma, durch ihren Beitrag zu Bronchokonstriktion, Schleimsekretion und Eosinophilen-Wanderung einbezogen. Ein Gemisch von einem oder mehreren solcher Leukotriene ist als starker Bronchokonstriktor bekannt. Somit wurde gezeigt, dass Leukotriene eine wichtige Rolle in der Pathologie von Asthma spielen. Ein starker Beweis für die Rolle von Leukotrienen bei Asthma wurde durch verschiedene klinische Schlüsselversuche geliefert, bei denen oral verabreichte 5-Lipoxygenase-(5-LO)-Inhibitoren (oder LTD₄-Rezeptorantagonisten) einen deutlichen therapeutischen Vorteil bei Asthmapatienten erzeugen. Diese Vorteile schließen Verminderung bei der Anwendung von klassischen Asthmatherapien, wie beta-Agonisten und Corticosteroiden, ein.

[0003] Es ist auf dem Fachgebiet gut bekannt, dass bestimmte Hydroxyharnstoff- und Hydroxyamid-substituierte aromatische Verbindungen als 5-LO-Inhibitoren wirken. Beispielsweise offenbaren WO 92/09567, WO 92/09566 und US 5 616 596 eine breite Vielzahl von N-Hydroxyharnstoff- und Hydroxamsäure-Verbindungen als Inhibitoren des Lipoxygenaseenzym. US 5 066 658 offenbart substituierte Hydroxyharnstoffe, die 5-LO-inhibierende Wirksamkeit mit einigen Verbindungen aufweisen, welche auch Cyclooxygenaseinhibierung zeigen.

[0004] Von Histamin wurde gezeigt, dass es eine Rolle bei einer Entzündung im Allgemeinen spielt. Antihistamine haben sich bewährt, insbesondere bei der Allergiebekämpfung. Weiterhin wird von Histamin angenommen, dass es eine Rolle bei Asthma spielt. Beispielsweise sind Histamin- und Cysteinyleukotriene (cLT's) beide als Schlüsselmediatoren beim Lungwegstonus bekannt. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Kombinationstherapie eines cLT-Rezeptor-Antagonisten und eines Antihistamins, verabreicht an zwölf Asthmapatienten, frühe asthmatische Reaktionen (EAR) und späte asthmatische Reaktionen (LAR) zu einem größeren Ausmaß verminderten, als jedes einzeln wirkende Mittel allein (A. Roquet, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med, 155, 1856 (1997)). Dies weist aus, dass Histamin eine Rolle bei Asthma spielt.

[0005] Es ist sehr bekannt, dass bestimmte [Bis(substituierte und/oder unsubstituierte Aryl)methyl- und methylen]-1-piperidyl-Verbindungen antihistaminerge Wirksamkeit besitzen, und zahlreiche Publikationen offenbaren solche. Beispielsweise offenbaren Yanni et al. (US 4 810 713 und 4 950 674) [[Bis(aryl)methyl- oder -methylen]-1-piperidiny]alkoxy-aryl- und -heteroaryl-Verbindungen für die Behandlung von allergischen Phänomenen, einschließlich Asthma und Schnupfen. Teng et al. (US 5 070 087) offenbaren [Bis(aryl)methyl- und -methylen]-N-[(phenoxy- und -phenylthio)alkyl]piperidine für die Gegenwirkungen von Histamin bei Allergien.

[0006] Andere haben [Bis(aryl)methyl]piperazin-1-yl-Verbindungen zur Verwendung als Antiasthmatica und Antiallergika gezeigt, die Leukotrienfreisetzung inhibieren (beispielsweise JP 97077754). US 4 525 358 lehrt 2-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-essigsäure und ihre Amide als antiallergische, spasmolytische und Antihistaminmittel. JP 7138230 offenbart 4-Aralkyl-1-piperazinyl-ungesättigte Carbonsäurederivate, die als antiallergische Mittel für die Behandlung von beispielsweise Asthma und Schnupfen verwendbar sind. WO 97/23466 beschreibt die Herstellung von N-Diarylmethylpiperazinen als Analgetika.

[0007] US 4 282 233 offenbart 11-(4-Piperidyliden)-5H-benzo[5,6]-cyclohepta-1,2-b]-pyridine und deren 5,6-Dihydroderivate, die als Antihistamine verwendbar sind. US 5 438 062 beschreibt Derivate von Benzo[5,6]cycloheptapyridin, die anti-allergische und anti-entzündliche Wirksamkeit besitzen.

[0008] Niemand auf dem Fachgebiet lehrt jedoch, schlägt vor oder zieht in Erwägung das Kombinieren der 5-LO- und 15-LO-inhibierenden Funktionalität von Hydroxyharnstoffeinheiten mit den anti-histaminergen Ei-

enschaften von [Bis(substituierten und/oder unsubstituierten Aryl)methyl- und -methylen]-1-piperidyl- oder -1-piperaziny-Einheiten, in einer einzigen Einheit, zur Erzeugung einer Verbindung, die die dualen Funktionen als Antihistaminergikum und 5-LO/15-LO-Inhibitor besitzt.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen mit dualen Eigenschaften bereit, wobei jede Verbindung sowohl Lipoxigenaseinhibierungseigenschaften als auch antihistaminerge Eigenschaften besitzt. In einer bevorzugten Ausführungsform wirkt jede der neuen Verbindungen der Erfindung als sowohl 5-LO- als auch/oder 15-LO-Inhibitor sowie als ein Histamin-H1-Rezeptor-Antagonist.

[0010] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zum Behandeln von Zuständen verwendbar, worin es wahrscheinlich eine Histamin- und/oder Leukotrien-Komponente gibt. Diese Bedingungen schließen vorzugsweise Asthma, saisonalen und wiederkehrenden allergischen Schnupfen, Sinusitis, Conjunctivitis, Nahrungsmittelallergie, Fischvergiftung, Psoriasis, Urticaria, Pruritus, Ekzem, rheumatische Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, thrombotische Erkrankung und Otitis media ein. Folglich stellt die Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die die erfindungsgemäßen Verbindungen und Verfahren zum Behandeln von Asthma und Schnupfen mit den pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen.

[0011] Die hierin offenbarten Verbindungen können auch als Forschungswerkzeuge zum Untersuchen des biologischen Metabolismus, der sowohl Leukotriene als auch Histamin einbezieht, verwendet werden, und insbesondere weiterhin die Rolle, die Histamin bei der Bronchokonstriktion spielt, aufklären.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0012] [Fig. 1](#) zeigt die Synthese von Verbindung 1.

[0013] [Fig. 2](#) zeigt die Synthese von Verbindung 12.

[0014] [Fig. 3](#) zeigt die Synthese von Verbindung 17.

[0015] [Fig. 4](#) zeigt die Synthese von Verbindung 35 und 36.

[0016] [Fig. 5](#) zeigt die Synthese von Verbindung 37.

[0017] [Fig. 6](#) zeigt die Synthese von Verbindung 80.

[0018] [Fig. 7](#) zeigt die Synthese von Verbindung 32.

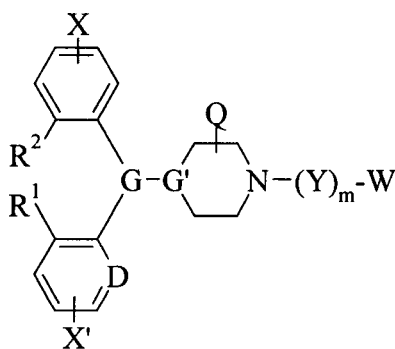
[0019] [Fig. 8](#) zeigt die Synthese von Verbindung 46.

[0020] [Fig. 9](#) zeigt die Synthese von Verbindung 27.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG IM EINZELNEN

Die Verbindungen

[0021] In einem Aspekt umfasst die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, einschließlich geometrische Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren, Racemate und pharmazeutisch verträgliche Salze davon:



I

worin:

X und X' unabhängig Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder $-(Y')_m-W'$ darstellen;

G und G' zusammen HC-N , HC-CH , oder C=C bilden;

D -CH= oder =N- darstellt;

R¹ und R² unabhängig Wasserstoff darstellen oder zusammen $-(CH_2)_n-$ darstellen, worin n gleich 0, 1, 2 oder 3 ist;

m und m' unabhängig 0 oder 1 sind;

Y und Y' -L¹- oder -L²-V (Z)_t-L³- darstellen, worin t 0 oder 1 ist;

L¹ Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q)- oder -N(R³)-, darstellt;

L² (a) Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q')- oder -N(R⁴)-, oder (b) -L⁴-C(O)-N(Q')- oder -L⁴(Q')-, oder (c) eine direkte Bindung darstellt;

L³ (a) Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q'')- oder -N(R⁵)-, oder (b) eine direkte Bindung darstellt;

L⁴ (a) Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q'')- oder -N(R⁵)-, oder (b) eine direkte Bindung darstellt;

V (a) ein zweiwertiges Aren, ein zweiwertiges Heteroaren, oder einen zweiwertigen gesättigten Heterocyclus, wenn t 0 ist, oder (b) ein dreiwertiges Aren oder ein dreiwertiges Heteroaren, wenn t 1 ist, darstellt;

Q, Q' und Q'' unabhängig Wasserstoff, -AC(O)OR⁶ oder -AC(O)NR⁶R⁷ darstellen;

W und W' unabhängig -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹, -N(OM)C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹ oder -C(O)OR⁸ darstellen, mit der Maßgabe, dass mindestens einer von W und W' -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ oder -N(OM)C(O)R⁸ darstellt;

Z -A"N(OM')C(O)N(R¹⁰)R¹¹, -A"N(R¹⁰)C(O)N(OM')R¹¹, -A"N(OM')C(O)R¹¹, -A'C(O)N(OM')R¹¹, -A'C(O)NR¹⁰NR¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, Halogen, CH₃, NR³R⁴, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN, CF₃, S(O)₂NR³R⁴, S(O)₂R³, SR³ oder S(O)R³ darstellt;

A, A' und A'' unabhängig eine direkte Bindung, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Ylalkylaryl, Ylarylalkyl oder Diylalkylaren oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen durch -O-, -NH-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ersetzt sind und/oder eine oder mehrere Methylidengruppen durch =N- ersetzt sind, darstellen;

M und M' unabhängig Wasserstoff, ein pharmazeutisch verträgliches Kation oder ein organisches oder anorganisches Anion, Acyl, Alkyl, Phosphat, Sulfat, Sulfonat, NH₂C(O)- oder (Alkyl)OC(O)- darstellen; und

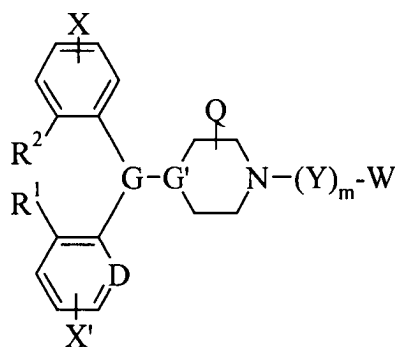
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Arylalkyl, Alkylaryl, Alkylarylalkyl oder einen von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -NH-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- und/oder eine oder mehrere Methylidengruppen ersetzt sind durch =N-, darstellen;

mit der Maßgabe, dass außer den Sauerstoffatomen, die an die Schwefelatome in -S(O)- und -S(O)₂- gebunden sind, wenn eine oder mehrere Methylengruppen durch -O-, -NH-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ersetzt sind und wenn eine oder mehrere Methylidengruppen durch =N- ersetzt sind, ein solcher Austausch nicht dazu führt, dass zwei Heteroatome kovalent aneinander gebunden sind; und weiterhin mit der Maßgabe, dass, wenn m 0 ist, W nicht -C(O)NR⁸R⁹ oder -C(O)OR⁸ darstellt,

und mit der weiteren Maßgabe, dass in dem Substituenten -AC(O)OR⁶ R⁶ nicht Wasserstoff sein darf, wenn A

eine direkte Bindung darstellt.

[0022] Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen Verbindungen jene mit der Formel I':

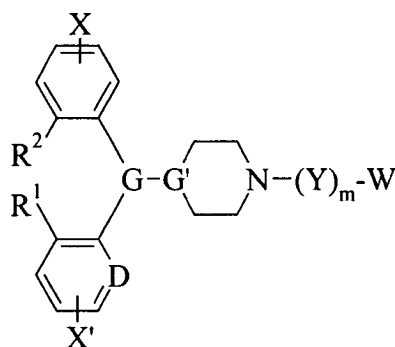


I'

und die geometrischen Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und pharmazeutisch verträglichen Salze davon, worin jede der Variablen wie vorstehend definiert ist, mit der Ausnahme, dass:

X und X' unabhängig Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy oder Trifluormethyl darstellen; und W -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ oder -N(OM)C(O)R⁸ darstellt.

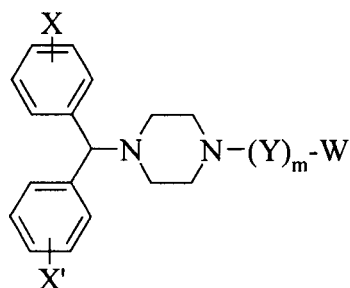
[0023] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Formel I'' angegeben:



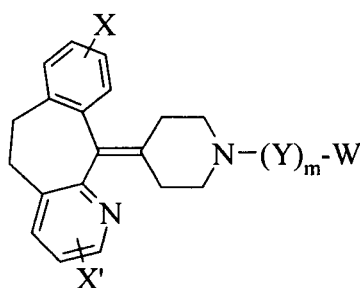
I''

und die geometrischen Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und pharmazeutisch verträglichen Salze davon, worin jede der Variablen wie vorstehend definiert ist.

[0024] In anderen bevorzugten Ausführungsformen werden die Verbindungen der Formel I durch die nachstehenden Formeln II und III wiedergegeben:



II



III

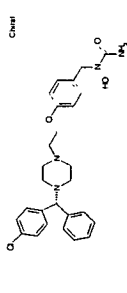
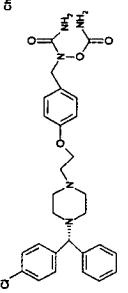
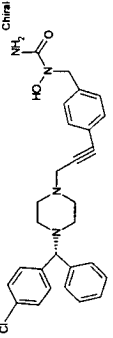
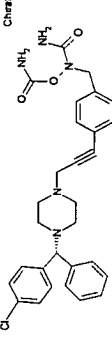
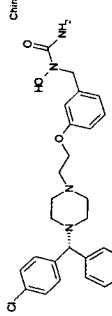
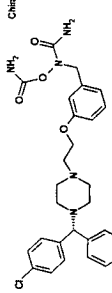
und die geometrischen Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und pharmazeutisch verträglichen Salze davon, worin jede der Variablen wie vorstehend definiert ist.

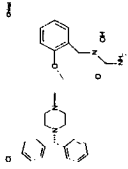
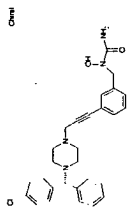
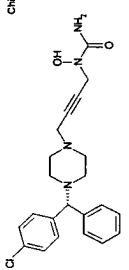
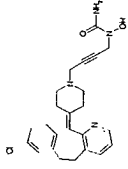
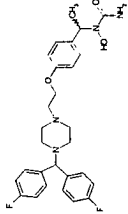
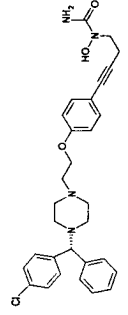
[0025] Bevorzugtere Ausführungsformen der Verbindungen der Formel II und III und die geometrischen Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und pharmazeutisch verträglichen Salze davon sind jene, worin die Va-

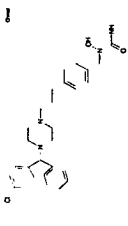
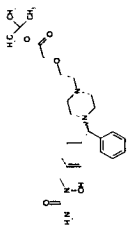
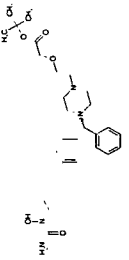
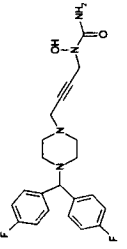
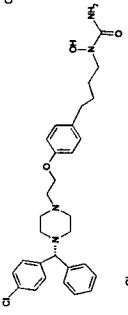
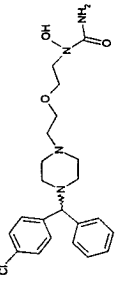
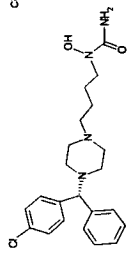
riablen wie vorstehend definiert sind, mit Ausnahme, dass:

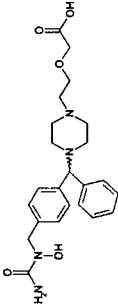
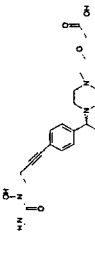
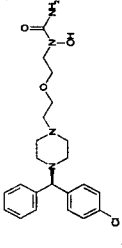
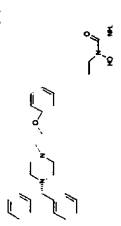
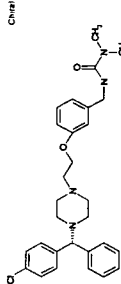
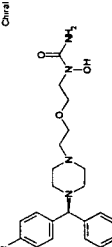
1. X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist und W -N(OH)C(O)NH₂ darstellt;
2. X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist, Y -L¹-darstellt, worin L¹ Alkinylen, Ylalkoxy oder Ylalkoxyalkyl darstellt;
3. X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist, Y -L²-V(Z)_t-L³- darstellt, t 0 ist, V 1,4-Phenylene oder 1,3-Phenylene darstellt, L² Ylalkoxy darstellt und L³ Alkylen, Alkenylene oder Alkinylen darstellt;
4. X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist, Y -L²-V(Z)_t-L³- darstellt, t 0 ist, V 2,5-Furylen darstellt, L² Alkylen darstellt und L³ Alkylen, Alkenylene oder Alkinylen darstellt; oder
5. X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist, Y -L²-V(Z)_t-L³- darstellt, t 1 ist, L² Ylalkoxy darstellt, V dreiwertiges Heteroaren darstellt, Z -A'C(O)NR¹⁰R¹¹ oder -A'C(O)OR¹⁰ darstellt und W -N(OH)C(O)NH₂ darstellt;
6. X und X' F darstellen, m 1 ist, Y -L²-V(Z)_t-L³- darstellt, t 0 ist, V 1,4-Phenylene oder 1,3-Phenylene darstellt, L² Ylalkoxy darstellt und L³ Alkylen, Alkenylene oder Alkinylen darstellt;

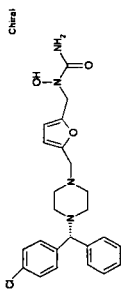
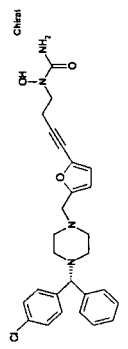
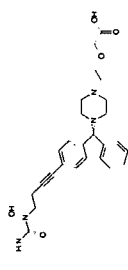
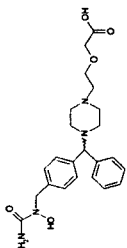
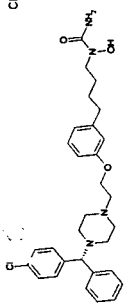
[0026] Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen jene, die nachstehend in TABELLE I gezeigt werden, ein:

VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
1		CHIRAL R				3,07	N-{{4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl}-methyl}amino-N-hydroxyamid
2		CHIRAL R				2,72	N-{{4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenyl-methyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl}-methyl}-aminocarbonylaminoaminoat
3		CHIRAL R				3,62	N-{{4-(3-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenyl-methyl]piperazinyl}prop-1-inyl)phe-nyl}-methyl}amino-N-hydroxyamid
4		CHIRAL R				3,27	N-{{4-(3-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phe-nyl-methyl]piperazinyl}prop-1-inyl)-phenyl}-methyl}aminocarbonylami-noaminoat
5		CHIRAL R				3,18	N-{{3-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenyl-methyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]me-thyl}amino-N-hydroxyamid
6		CHIRAL R				2,82	N-{{3-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylme-thyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]methyl}-aminocarbonylaminoaminoat

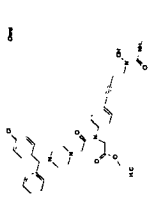
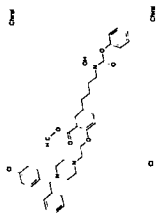
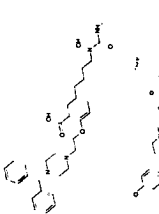
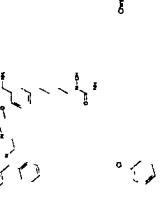
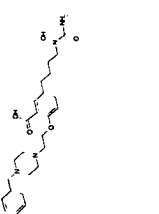
VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
7		CHIRAL R				3,08	N-([2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]methoxy}phenyl)methyl]-amino-N-hydroxyamid
8		CHIRAL R				3,62	N-([3-(3-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]methoxy}phenyl)-prop-1-ynyl]phenyl)methyl]amino-N-hydroxyamid
9		CHIRAL R				1,76	N-(4-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]methoxy}phenyl)piperazinylbut-2-ynyl]amino-N-hydroxyamid
10						3,65	Amino-N-{4-[4-(8-chloro(5,6-dihydrobenzo[5,6-b]pyridino[2,3-b][7]annulen-1-yliden))piperidyl]but-2-ynyl}-N-hydroxyamid
11		RACEMAT				3,18	Amino-N-{4-[2-{4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazinyl}ethoxy)-phenyl]ethyl}-N-hydroxyamid
12		CHIRAL R			533,3	4,19	N-(4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]methoxy}phenyl)piperazinyl]ethoxy)phenyl]but-3-ynyl]amino-N-hydroxyamid

VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO-CHEMIE	SALZ	SCHMELZ-PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
13		CHIRAL R				3,98	N-([4-(3-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]-methyl]piperazinyl}-propyl)phenyl]-methyl)amino-N-hydroxyamid
14		RACEMAT				1,65	2-{2-[4-{4-[(Aminohydroxycarbonyl-amino)methyl]-phenyl}phenyl]methyl}piperazinylethoxy}-essigsäure-tert-butylester
15		RACEMAT				2,77	2-{2-[4-{4-[(Aminohydroxycarbonyl-amino)but-1-ynyl]phenyl}phenyl]methyl}piperazinylethoxy}-essigsäure-tert-butylester
16						1,33	Amino-N-(4-{4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazinyl}but-2-ynyl)-N-hydroxyamid
17		CHIRAL R		148 - 150	536,64	4,55	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]-methyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]butyl}-amino-N-hydroxyamid
18		RACEMAT				1,05	Amino-N-[2-(2-{4-[(4-chlorophenyl)phenyl]-methyl]piperazinyl}ethoxy)ethyl]-N-hydroxyamid
19		CHIRAL R				2,37	N-(4-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]methyl}piperazinyl)butyl)amino-N-hydroxyamid

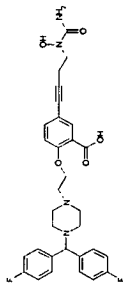
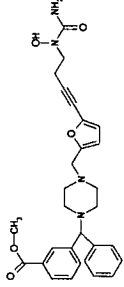
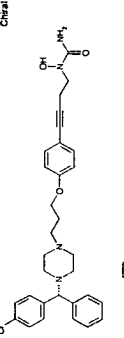
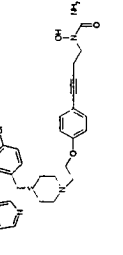
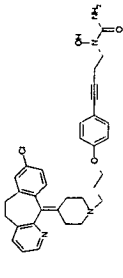
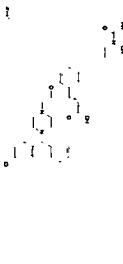
VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
20		RACEMAT	2 HCl			-0,04	2-{2-[4-({4-[(Aminohydroxycarbonyl)amino]-methyl}phenyl)phenylmethyl]piperazinyl}-ethoxy}essigsäure
21		RACEMAT	2 HCl			1,08	2-{2-[4-({4-[(Aminohydroxycarbonyl)amino]but-1-ynyl}phenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy}essigsäure
22		CHIRAL R				1,34	N-[2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)ethyl]amino-N-hydroxyamid
23		CHIRAL R			533,2	4,19	N-{4-[3-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}-amino-N-hydroxyamid
24		CHIRAL R			509,2	3,82	N-{3-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl}methyl}-methyl(hydroxyamino)carboxamid
25		CHIRAL S				1,34	N-[2-(2-{4-[(1S)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]-piperazinyl}ethoxy)ethyl]amino-N-hydroxyamid

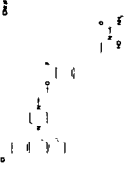
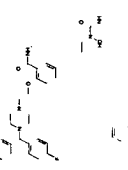
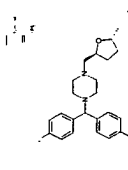
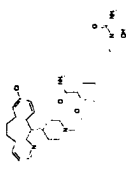
VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
26		CHIRAL R			455	2,44	N-{5-[(4-[(1R)(4-Chlorophenyl)-phenyl-methyl]piperazinyl)methyl](2-furyl)]methyl}amino-N-hydroxyamid
27		CHIRAL R			493,2	3,45	N-{4-[5-[(4-[(1R)(4-Chlorophenyl)-phenyl-methyl]piperazinyl)methyl](2-furyl)]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid
28		RACEMAT	2 TFA		480,2	1,08	2-{2-[4-[(4-{4-(Aminohydroxycarbonyl-amino)but-1-ynyl]phenyl}phenyl)methyl]-piperazinyl}ethoxy}essigsäure
29		RACEMAT	2 TFA		442,2	-0,04	2-{2-[4-[(4-{4-[(Aminohydroxycarbonyl-amino)-methoxy]phenyl}phenyl)methyl]piperazinyl]-ethoxy}essigsäure
30					503,4	3,93	Amino-N-[4-(3-[2-[4-(diphenylmethyl)-piperazinyl]ethoxy]phenyl)butyl]-N-hydroxyamid
31		CHIRAL R			537,1	4,64	N-{4-[3-(2-[4-[(1R)(4-Chlorophenyl)-phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy]phenyl)butyl}amino-N-hydroxyamid

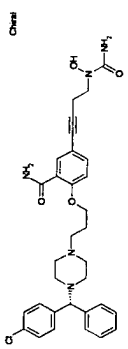
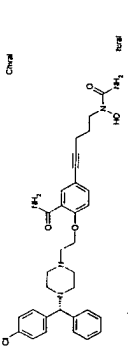
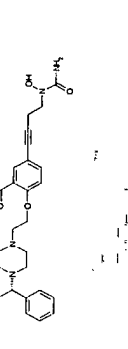
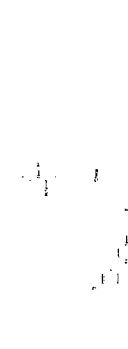
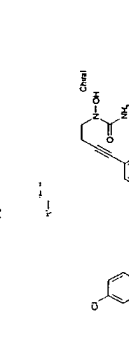
VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO-CHEMIE	SALZ	SCHMELZ-PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
32					557,14	6,08	Amino-N-{4-(4-{2-[4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-ylidene)]piperidinylethoxy}phenyl)but-3-ynyl]-N-hydroxyamid
33		GEMISCH			493,2	3,48	N-{3-[5-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]piperazinyl)methyl}(2-furyl)]-1-methylprop-2-ynyl}amino-N-hydroxyamid
34					494	3,03	Amino-N-{4-[5-{4-[bis(4-fluorphenyl)-methyl]piperazinyl)methyl}(2-furyl)]but-3-ynyl}-N-hydroxyamid
35		CHIRAL R		156 - 158	575,45	3,14	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzamid
36		CHIRAL R			591,1	4,33	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoesäuremethylester
37		CHIRAL R			577,1	3,89	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoesäure

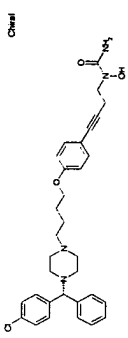
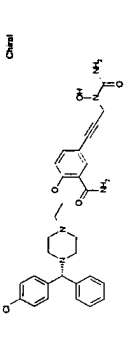
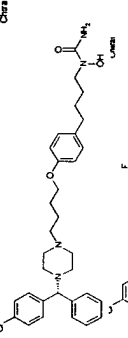
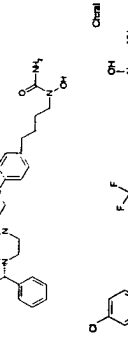
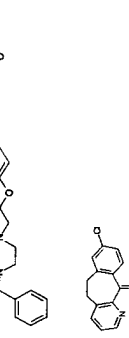
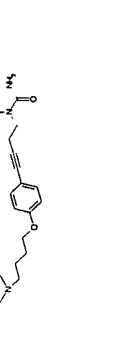
VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
38		CHIRAL R			616,1	3,64	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}-N-{4-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]-phenyl}acetyl-aminosigmoethyl ester
39		CHIRAL R			672,1	7,37	2-(2-{4-[(R)-(4-Chlorophenyl)(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)-5-{4-[hydroxy(phenoxy)carbonyl]amino}butylbenzoic acid
40		CHIRAL R			595,2	4,83	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzoic acid
41		CHIRAL R			581,2	4,39	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzoic acid
42		CHIRAL R			580,2	3,64	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzamide
43		CHIRAL R	2 HCl		581,2	4,39	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzoic acid

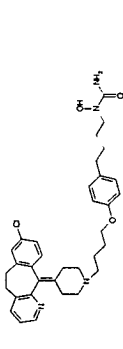
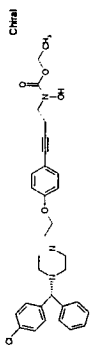
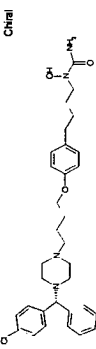
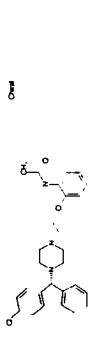
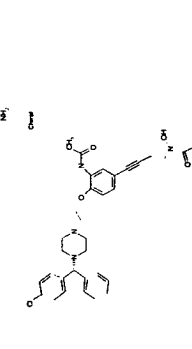
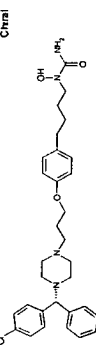
VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO-CHEMIE	SALZ	SCHMELZ-PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
44		CHIRAL R	2 HCl		577	3,89	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoesäure
45		CHIRAL			593,3	3,91	5-[4-(Aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]-2-(2-{4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]-piperazinyl}ethoxy)benzoesäuremethylester
46		CHIRAL			497	2,75	N-{4-[5-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]-piperazinyl}methyl]}(2S,5S)oxolan-2-yl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid
47		GEMISCH			633	4,8	3-[(4-{4-(Aminohydroxycarbonylamino)-but-1-ynyl}phenyl)methyl]amino]-4-{4-[(4-chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}-buttersäureethylester
48		CHIRAL R			621,2	4,97	(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]phenyl]prop-2-ensäuremethylester
49		CHIRAL R			617,1	4,63	(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]phenyl]prop-2-ensäuremethylester

VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
50			2 HCl		579	3,47	5-[4-(Aminohydroxycarbonylamino)but-1- inyl]-2-(2-{4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]- piperazinyl}ethoxy)benzoesäure
51		RACEMAT			517,1	2,94	3-{4-{5-[4-(Aminohydroxycarbonylamino)- but-1-inyl](2-furyl)methyl}piperazinyl]- phenylmethyl}benzoesäuremethylester
52		CHIRAL R			547,07	4,54	N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)henylme- thyl]piperazinyl}propoxy)phenyl]but-3-inyl}- amino-N-hydroxyamid
53		RACEMAT			559,1	5,42	Amino-N-[4-(4-{2-[4-{8-chlor(5,6,11-tri- hydrobenzo[b]pyridino[3,2-f][7]annulen-11- yl)]piperidyl}ethoxy)phenyl]but-3-inyl]-N- hydroxyamid
54					571,14	6,44	Amino-N-[4-(4-{3-[4-{8-chlor(5,6-dihy- drobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11- ylidene)]piperidyl}propoxy)phenyl]but-3- inyl]-N-hydroxyamid
55		CHIRAL R	2 HCl		603,2	4,19	(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phe- nylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4- (aminohydroxycarbonylamino)but-1- inyl]phenyl]prop-2-ensäure

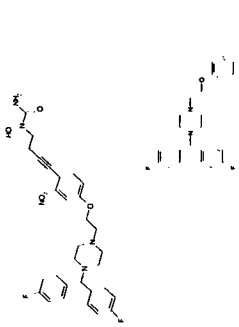
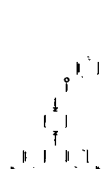
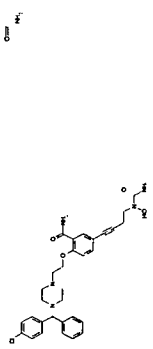
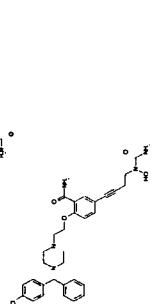
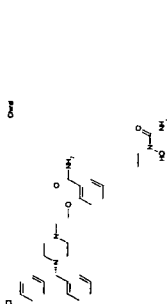
VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
56		CHIRAL R			602	3,44	N-[4-{3-[(1E)-2-Carbamoylvinyl]-4-{2-[(1R)(4-chlorophenyl)phenyl]methoxy}but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid
57		CHIRAL R			551,64	4,35	N-[4-{4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]methoxy}piperazinyl)ethoxy}-3-fluorophenyl]-but-3-ynylamino-N-hydroxyamid
58					578,02	2,71	5-[4-(Aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]-2-(2-{4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazinyl}ethoxy)benzamid
59					552,96	3,92	Amino-N-[4-{4-(2-{4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazinyl}ethoxy)-3-fluorophenyl]but-3-ynyl]-N-hydroxyamid
60		CHIRAL TRANS			499	2,33	N-[4-[(2S,5S)-5-{4-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazinyl}methoxy]oxolan-2-yl]but-3-ynylamino-N-hydroxyamid
61					599,82	5,03	5-[4-(Aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]-2-{4-(8-chloro-5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden)}piperidyl]ethoxy}benzamid

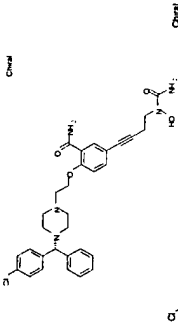
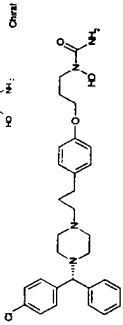
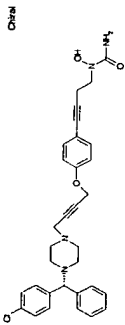
VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
62		CHIRAL R		153 - 155	589,21	3,49	2-(3-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]-piperazinyl}propoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzamid
63		CHIRAL R			590,06	3,65	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]-piperazinyl}ethoxy)-5-[5-(aminohydroxycarbonylamino)pent-1-ynyl]benzamid
64		CHIRAL R	2 HCl	208	576,2	3,14	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl) phenylmethyl]-piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzamid
65		CHIRAL R				5,34	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]-piperazinyl}ethoxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid
66		CHIRAL R	2 HCl		600,36	5,34	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)-phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid
67		CHIRAL R			557,5	4,1	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-cyanophenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid

VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
68		CHIRAL R			560,59	5,05	N-{4-[4-(4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl)butoxy]phenyl}-but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid
69		CHIRAL R			561,57	2,63	2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[3-(aminohydroxycarbonylamino)prop-1-ynyl]benzamid
70		CHIRAL R			564,56	5,41	N-{4-[4-(4-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}butoxy)phenyl]butyl}amino-N-hydroxyamid
71		CHIRAL R			604,56	5,84	N-{4-[4-(2-{4-[(1S)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]butyl}amino-N-hydroxyamid
72		CHIRAL R	2 HCl		604,44	5,84	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]butyl}amino-N-hydroxyamid
73						6,95	Amino-N-[4-(4-{4-[4-(8-chloro(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidinyl]butoxy}phenyl)but-3-ynyl]-N-hydroxyamid

VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO-CHEMIE	SALZ	SCHMELZ-PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
74						7,31	Amino-N-[4-(4-[4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]butoxy)phenyl]butyl]-N-hydroxyamid
75		CHIRAL R			561,57	5,4	N-[4-(4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)-phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl)-but-3-ynyl]ethoxy-N-hydroxycarboxamid
76		CHIRAL R	2 HCl	121- 123	564,64	5,41	N-[4-(4-(4-[4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl]butoxy)-phenyl]butyl)-amino-N-hydroxyamid
77		CHIRAL R		90 - 95	589,45	3,19	N-[2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phe-nylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]phenyl]acetamid
78		CHIRAL R	2 HCl	400	589,7	3,19	N-[2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]methyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]phenyl]acetamid
79		CHIRAL R		60 - 65	550,49	4,9	N-[4-[4-(3-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)-methyl]piperazinyl}propoxy)phenyl]butyl]-amino-N-hydroxyamid

VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
80				64 - 68	562,5	4,63	Amino-N-{4-[4-(4-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazinyl)butoxy]phenyl}but-3-ynyl}-N-hydroxyamid
81		CHIRAL (R,R)		42	496,57	4,39	N-{4-[(2R)-5-[(4-[(1R)(4-Chlorophenyl)-phenylmethyl]piperazinyl)methyl]oxolan-2-yl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid
82		CHIRAL R		52 - 90	536,52	2,75	N-{3-[4-(3-[4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenyl]-methyl]piperazinyl)propoxy]phenyl}propyl}-amino-N-hydroxyamid
83				78	549,1	4,12	Amino-N-{4-[4-(3-[4-bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazinyl)propoxy]phenyl}but-3-ynyl}-N-hydroxyamid
84		CHIRAL R		123 - 125	594,3	4	2-(3-[4-[(1R)(4-Chlorphe-nyl)phenylmethyl]piperazinyl]propoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzamid
85				138 - 140	582,5	3,22	5-[4-[(Aminocarbonyl)(hydroxy)amino]butyl]-2-(2-[4-bis(4-fluorophenyl)methyl]-1-piperazinyl)ethoxy]benzamid
86				30 - 80	539,4	3,97	N-{3-[4-(3-[4-Bis(4-fluorophenyl)methyl]-1-piperazinyl)propoxy]phenyl}propyl}-N-hydroxyharnstoff

VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
87				65 - 70	580,1	3,74	N-{4-[4-(2-{4-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)-2-nitrophenyl]-3-butenyl}-N-hydroxyharnstoff
88				140 - 145	539,2	4,12	N-{4-[4-(2-{4-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)phenyl]butyl}-N-hydroxyharnstoff
89		CHIRAL R	Fumarat	162 - 165	576,2	3,14	5-{4-[(Aminocarbonyl)(hydroxyamino)-1-butenyl]-2-{2-[4-[(R)-(4-chlorophenyl)-(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy]-1-piperazinyl}ethoxy)-benzamid
90		CHIRAL R		70 - 75	577,9	4,17	N-{4-[4-(2-{4-[(R)-(4-Chlorophenyl)(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)-2-nitrophenyl]-3-butenyl}-N-hydroxyharnstoff
91		CHIRAL R	Maleat	169 - 172	576,2	3,14	5-{4-[(Aminocarbonyl)(hydroxyamino)-1-butenyl]-2-{2-[4-[(R)-(4-chlorophenyl)-(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy]-1-piperazinyl}ethoxy)-benzamid
92		CHIRAL R	L-Tartrat	155 - 158	576,2	3,14	5-{4-[(Aminocarbonyl)(hydroxyamino)-1-butenyl]-2-{2-[4-[(R)-(4-chlorophenyl)-(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy]-1-piperazinyl}ethoxy)-benzamid

VERB. Nr.	STRUKTUR	STEREO- CHEMIE	SALZ	SCHMELZ- PUNKT	MS BEOB. MASSE	LOGP	NAME
93		CHIRAL R	Citrat	153 - 156	576	3,14	5-{4-[(Aminocarbonyl)(hydroxy)amino]-1-butynyl}-2-{2-[4-[(R)-(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]-1-piperazinyl]ethoxy}benzamid
94		CHIRAL R		64 - 66	538	4,39	N-{3-[4-(3-[4-[(R)-(4-Chlorophenyl)-(phenyl)methyl]-1-piperazinyl]propyl)-phenoxy]-propyl}-N-hydroxyharnstoff
95		CHIRAL R		127 - 130	557	4,44	N-(4-{4-[(4-{4-[(R)-(4-Chlorophenyl)(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}-2-butynyl)oxy]-phenyl}-3-butynyl)-N-hydroxyharnstoff

[0027] Besonders bevorzugte Verbindungen sind jene, die in Tabelle I, infra, aufgeführt sind.

[0028] Bevorzugter sind Verbindungen 1, 5, 11, 12, 13, 17, 23, 24, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 und 94.

[0029] Die besonders bevorzugten Verbindungen sind 17, 32, 34, 35, 46, 52 und 80.

Definitionen

[0030] Die nachstehenden Absätze liefern Definitionen von verschiedenen chemischen Einheiten, die die erfindungsgemäßen Verbindungen darstellen und sind vorgesehen, innerhalb der gesamten Beschreibung und Ansprüche angewendet zu werden, sofern nicht anders ausgewiesen.

[0031] Der Begriff Alkyl bezieht sich auf eine einwertige C₁-C₆-gesättigte, geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkaneinheit und schließt insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl, Cyclohexyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl und 2,3-Dimethylbutyl ein. Die Alkylgruppe kann gegebenenfalls mit jeder geeigneten Gruppe substituiert sein, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf R³, oder eine oder mehrere Einheiten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxyl, Amino, Alkylamino, Arylamino, Alkoxy, Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäure, Sulfat, Phosphonsäure, Phosphate oder Phosphonat, entweder ungeschützt oder geschützt, falls erforderlich, wie dem Fachmann bekannt oder wie gelehrt, beispielsweise in Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Dritte Ausgabe, 1999.

[0032] Der Begriff Alkoxy bezieht sich auf eine Alkyleinheit mit dem Ende -O- mit einer freien Valenz, beispielsweise CH₃CH₂-O-.

[0033] Der Begriff Ylalkoxy ist ein Alkoxy (wie vorstehend definiert), worin ein Wasserstoffatom aus der Alkyleinheit entfernt wurde, um einen zweiwertigen Rest zu ergeben, beispielsweise -CH₂CH₂O- oder -CH(CH₃)O-.

[0034] Der Begriff Ylalkoxyalkyl bezieht sich auf eine zweiwertige Dialkylethereinheit mit einer freien Valenz einer jeden der Alkyleinheiten, wobei die Alkyleinheiten gleich oder verschieden sind, beispielsweise -CH₂CH₂CH₂-O-CH₂-.

[0035] Der Begriff Alkylen bezieht sich auf eine Alkyleinheit (wie vorstehend definiert), worin ein Wasserstoffatom entfernt wurde, unter Gewinnung eines zweiwertigen Rests, beispielsweise -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-.

[0036] Der Begriff Alkenyl bezieht sich auf einen einwertigen C₂-C₆-geradkettigen, verzweigten, oder im Fall von C₅₋₆ cyclischen Kohlenwasserstoff mit mindestens einer Doppelbindung, gegebenenfalls wie vorstehend beschrieben substituiert.

[0037] Der Begriff Alkenylen bezieht sich auf eine Alkenyleinheit (wie vorstehend definiert), worin ein Wasserstoffatom entfernt wurde, um einen zweiwertigen Rest zu ergeben, beispielsweise -CH₂CH=CHCH₂-.

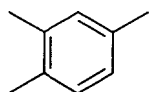
[0038] Der Begriff Alkynyl bezieht sich auf einen einwertigen geradkettigen oder verzweigten C₂-C₆-Kohlenwasserstoff mit mindestens einer Dreifachbindung (gegebenenfalls wie vorstehend beschrieben substituiert) und schließt insbesondere Acetylenyl, Propinyl und -C≡C-CH₂(Alkyl), einschließlich -C≡C-CH₂(CH₃), ein.

[0039] Der Begriff Alkinylen bezieht sich auf eine Alkynyleinheit (wie vorstehend definiert), worin ein Wasserstoffatom entfernt wurde, unter Gewinnung eines zweiwertigen Rests, beispielsweise -C≡C-CH(CH₃)-.

[0040] Der Begriff Aryl bezieht sich auf ein einwertiges Phenyl, (vorzugsweise) Biphenyl oder Naphthyl. Die Arylgruppe kann gegebenenfalls mit jeder geeigneten Gruppe substituiert sein, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf eine oder mehrere Einheiten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Hydroxyl, Amino, Alkylamino, Arylamino, Alkoxy, Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäure, Sulfat, Phosphonsäure, Phosphat oder Phosphonat, entweder ungeschützt oder geschützt, falls erforderlich, wie dem Fachmann bekannt, beispielsweise wie gelehrt in Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Dritte Ausgabe, 1999, und vorzugsweise mit Halogen (einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf Fluor), Alkoxy (einschließlich Methoxy), Aryloxy (einschließlich Phenoxy), W, Cyano oder R³.

[0041] Die Begriffe Arylen und zweiwertiges Aren beziehen sich auf eine Aryleinheit (wie vorstehend definiert), worin ein Wasserstoffatom entfernt wurde, um einen zweiwertigen Rest zu ergeben, beispielsweise $-\text{C}_6\text{H}_4-$.

[0042] Der Begriff dreiwertiges Aren bezieht sich auf eine Aryleneinheit (wie vorstehend definiert), worin ein Wasserstoffatom entfernt wurde, um einen dreiwertigen Rest zu ergeben, beispielsweise



[0043] Der Begriff Ylalkylaryl bezieht sich auf eine zweiwertige, Alkyl-substituierte Aryleinheit, worin eine offene Valenz an der Alkyleinheit vorliegt und eine an der Aryleinheit vorliegt, beispielsweise $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$.

[0044] Der Begriff Ylarylalkyl bezieht sich auf eine zweiwertige Aryl-substituierte Alkyleinheit, worin eine offene Valenz an der Alkyleinheit vorliegt und eine an der Aryleinheit vorliegt, beispielsweise $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

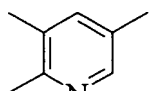
[0045] Der Begriff Diyldialkylaren bezieht sich auf ein zweiwertiges, Dialkyl-substituiertes Aren, worin es eine offene Valenz an jeder der Alkyleinheiten gibt (die die gleiche oder verschieden sein kann), beispielsweise $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[0046] Der Begriff Heteroatom bedeutet O, S oder N.

[0047] Der Begriff Heterocyclus bezieht sich auf eine cyclische Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyleinheit, wie vorstehend definiert, worin ein oder mehrere Ringkohlenstoffatome mit einem Heteroatom ersetzt ist/sind.

[0048] Die Begriffe Heteroarylen und zweiwertiges Heteroaren beziehen sich auf ein Arylen (oder zweiwertiges Heteroaren), das mindestens ein Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatom in dem aromatischen Ring einschließt, welche gegebenenfalls wie vorstehend für die Arylgruppen beschrieben substituiert sein können. Nicht-begrenzende Beispiele sind Furylen, Pyridylen, 1,2,4-Thiadiazolylen, Pyrimidylen, Thienylen, Isothiazolylen, Imidazolylen, Tetrazolylen, Pyrazinylen, Pyrimidylen, Chinolylen, Isochinolylen, Benzothienylen, Iso-benzofurylen, Pyrazolylen, Indolylen, Purinylen, Carbazolylen, Benzimidazolylen und Isoxazolylen.

[0049] Der Begriff dreiwertiges Heteroaren bezieht sich auf eine Heteroaryleneinheit (wie vorstehend definiert), worin ein Wasserstoffatom ersetzt wurde, unter Gewinnung eines dreiwertigen Rests, beispielsweise



[0050] Der Begriff Halogen bezieht sich auf Chlor, Fluor, Jod oder Brom.

[0051] Wenn ein Methylen von einem Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl (oder deren zweiwertigen radikalischen Gegenstücken) durch O, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ oder $-\text{S}(\text{O})_2-$ ersetzt ist, kann es an jeder geeigneten Position in der Einheit, entweder an den endständigen oder inneren Positionen, beispielsweise $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-$, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$ und $\text{CH}_3\text{NHCH}_2-$, sein.

[0052] Offene Valenzen an den hierin beschriebenen Resteinheiten können an jedem einen (oder mehreren für zweiwertige Reste) der Atome in der Einheit stattfinden. Beispielsweise schließt die einwertige C_3 -Alkyleinheit sowohl Propyl als auch Isopropyl ein. Als ein weiteres Beispiel schließt die zweiwertige C_4 -Alkyleneinheit sowohl Tetramethylen ($-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$) als auch Ethylethylen ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) ein.

[0053] Der Begriff organisches oder anorganisches Anion bezieht sich auf eine organische oder anorganische Einheit, die eine negative Ladung trägt und als ein negativer Teil eines Salzes verwendet werden kann.

[0054] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliches Kation“ bezieht sich auf eine organische oder anorganische Einheit, die eine positive Ladung trägt und die in Verbindung mit einem pharmazeutischen Mittel, beispielsweise als ein Gegenkation in dem Salz, verabreicht werden kann. Pharmazeutisch verträgliche Kationen sind dem Fachmann bekannt und schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf Natrium, Kalium und quaternäres Ammonium.

[0055] Der Begriff „metabolisch spaltbare Gruppe“ bezieht sich auf eine Einheit, die in vivo aus dem Molekül, an das es gebunden ist, abgespalten werden kann, und schließt ein, ist jedoch nicht begrenzt auf ein organisches oder anorganisches Anion, ein pharmazeutisch verträgliches Kation, Acyl (beispielsweise (Alkyl)C(O), einschließlich Acetyl, Propionyl und Butyryl), Alkyl, Phosphat, Sulfat und Sulfonat, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ - oder (Alkyl)OC(O)-.

[0056] Der Begriff 5-Lipoxygenaseinhibitor bezieht sich auf eine Verbindung, die das Enzym bei 30 μM oder niedriger inhibiert. Der Begriff 15-Lipoxygenaseinhibitor bezieht sich auf eine Verbindung, die das Enzym bei 30 μM oder niedriger inhibiert.

[0057] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff pharmazeutisch verträgliche Salze oder Komplexe auf Salze oder Komplexe, die die gewünschte biologische Wirksamkeit der vorstehend ausgewiesenen Verbindungen beibehalten und minimale oder keine unerwünschten toxikologischen Wirkungen zeigen. Beispiele für solche Salze schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf mit anorganischen Säuren (beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und dergleichen) gebildete Säureadditionssalze, und mit organischen Säure, wie Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure, Benzoesäure, Gerbsäure, Pamoasäure, Alginsäure, Polyglutaminsäure, Naphthalinsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure und Polygalacturonsäure, gebildete Salze. Die Verbindungen können auch als pharmazeutisch verträgliche quaternäre Salze verabreicht werden, die dem Fachmann bekannt sind, welche speziell einschließen, jedoch nicht begrenzt sind auf das quaternäre Ammoniumsalz der Formel $-\text{NR}^+\text{Z}^-$, worin R Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl darstellt, und Z ein Gegenion darstellt, einschließlich Chlorid, Bromid, Jodid, -O-Alkyl, Toluolsulfonat, Methylsulfonat, Sulfonat, Phosphat oder Carboxylat (wie Fumarat, Benzoat, Succinat, Acetat, Glycolat, Maleat, Malat, Citrat, Tartrat, Ascorbat, Benzoat, Cinnamat, Mandeloat, Benzyloat und Diphenylacetat).

[0058] Der Begriff pharmazeutisch wirksames Derivat bezieht sich auf jede Verbindung, die nach Verabreichung an den Rezipienten in der Lage ist, direkt oder indirekt die hierin offenbarten Verbindungen zu liefern.

Synthese-Schemata

[0059] Die Syntheschemata, die in [Fig. 1-Fig. 9](#) und Beispielen 1–7 gezeigt werden, erläutern, wie die erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt werden können. Der Fachmann wird in der Lage sein, routinemäßig diese Schemata und Beschreibungen zum Synthetisieren von jeder erfindungsgemäßen Verbindung zu modifizieren und/oder anzupassen.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, Verfahren der Behandlung und Verabreichung

[0060] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zum Behandeln von Zuständen, in denen es wahrscheinlich eine Histamin- und/oder Leukotrienkomponente gibt, verwendbar. Diese Zustände schließen vorzugsweise Asthma, saisonalen und wiederkehrenden allergischen Schnupfen, Sinusitis, Conjunctivitis, Nahrungsalergie, Fischvergiftung, Psoriasis, Urticaria, Pruritus, Ekzem, rheumatische Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, chronische obstruktive Lungenerkrankung, thrombotische Erkrankung und Otitis media ein. Die Verbindungen zeigen diese biologische Wirksamkeit durch Wirken als Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten, durch Inhibieren der Lipoxygenaseenzyme, wie 5-Lipoxygenase, oder durch Aufzeigen von dualer Wirksamkeit, d.h. durch Wirken als sowohl ein Histamin-H1-Rezeptor-Antagonist als auch Inhibitor von Lipoxygenase, wie 5-Lipoxygenase.

[0061] Patienten mit Bedarf einer Behandlung für einen Leukotrien-vermittelten und/oder Histamin-vermittelten Zustand (vorzugsweise Asthma, saisonalem und wiederkehrendem allergischem Schnupfen, Sinusitis, Conjunctivitis, Nahrungsalergie, Fischvergiftung, Psoriasis, Urticaria, Pruritus, Ekzem, rheumatischer Arthritis, entzündlicher Darmerkrankung, chronische obstruktive Lungenerkrankung, thrombotische Erkrankung und Otitis media) können durch Verabreichen an den Patienten einer wirksame Menge von einer oder mehreren der vorstehend ausgewiesenen Verbindungen oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats oder Salz davon in einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Verdünnungsmittel zur Verminderung der Bildung von Sauerstoffradikalen behandelt werden. Die wirksamen Materialien können durch jeden geeigneten Weg, beispielsweise oral, parenteral, intravenös, intradermal, subkutan, intramuskulär oder örtlich, in flüssiger, Creme-, Gel- oder fester Form, über ein buccales oder nasales Spray oder Aerosol, verabreicht werden.

[0062] Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I für die Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen Anwendung. Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung von

Verbindungen der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zum Behandeln von Zuständen verwendbar ist, von welchen wahrscheinlich ist, dass sie eine Histamin- und/oder Leukotrienkomponente darstellen. Die Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindung der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zum Behandeln von Asthma, saisonalem und wiederkehrendem allergischem Schnupfen, Sinusitis, Conjunctivitis, Nahrungsalergie, Fischvergiftung, Psoriasis, Urticaria, Pruritus, Ekzem, rheumatischer Arthritis, entzündlicher Darmerkrankung, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, thrombotischer Erkrankung und Otitis media, und vorzugsweise Asthma; saisonalem und wiederkehrendem allergischem Schnupfen verwendbar ist.

[0063] Die Erfindung betrifft weiterhin die Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Arzneimittel. Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I zur Verwendung als ein Arzneimittel zum Behandeln von Asthma, saisonalem und wiederkehrendem allergischem Schnupfen, Sinusitis, Conjunctivitis, Nahrungsalergie, Fischvergiftung, Psoriasis, Urticaria, Pruritus, Ekzem, rheumatischer Arthritis, entzündlicher Darmerkrankung, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, thrombotischer Erkrankung und Otitis media, und vorzugsweise Asthma, saisonalem und wiederkehrendem allergischem Schnupfen.

[0064] Der Wirkstoff ist in den pharmazeutisch verträglichen Träger oder in das Verdünnungsmittel in einer ausreichenden Menge eingeschlossen, um an einen Patienten eine therapeutisch wirksame Menge, ohne Verursachen von schweren toxischen Wirkungen bei dem behandelten Patienten, freizusetzen. Eine bevorzugte Dosis des Wirkstoffs für alle von den vorstehend erwähnten Zuständen liegt im Bereich von etwa 0,01 bis 300 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 100 mg/kg pro Tag, allgemeiner 0,5 bis etwa 25 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Rezipienten pro Tag. Eine typische örtliche Dosierung wird im Bereich von 0,01–3% Gewicht/Gewicht in einem geeigneten Träger liegen. Der wirksame Dosierungsbereich der pharmazeutisch verträglichen Derivate kann berechnet werden, bezogen auf das Gewicht der abzugebenden Stammverbindung. Falls das Derivat selbst Wirksamkeit zeigt, kann die wirksame Dosierung wie vorstehend unter Verwendung des Gewichts des Derivats oder durch andere, dem Fachmann bekannte Mittel geschätzt werden.

[0065] Die erfindungsgemäßen Verfahren umfassen Verabreichung an einen Säuger (vorzugsweise Menschen), der an einem Leukotrienvermittelten und/oder Histamin-vermittelten Zustand (vorzugsweise Asthma und Schnupfen) leidet, einer pharmazeutischen erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer zum Lindern des Zustands ausreichenden Menge. Die Verbindung wird geeigneterweise in jeder geeigneten Einheitsdosierungsform verabreicht, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf eine, die 1 bis 3000 mg, vorzugsweise 5 bis 500 mg Wirkstoff pro Einheitsdosierungsform enthält. Eine orale Dosierung von 1–500, vorzugsweise 10–250, bevorzugter 25–250 mg, ist gewöhnlich zweckmäßig.

[0066] Der Wirkbestandteil sollte verabreicht werden, um Spitzen-Plasma-Konzentrationen des Wirkstoffs von etwa 0,001–30 µM, vorzugsweise etwa 0,01–10 µM, zu erreichen. Dies kann beispielsweise durch die intravenöse Injektion einer Lösung oder Formulierung des Wirkstoffs, gegebenenfalls in Salzlösung, oder eines wässrigen Mediums oder verabreicht als ein Bolus des Wirkstoffs, erreicht werden.

[0067] Die Konzentration des Wirkstoffs in der Arzneimittelzusammensetzung wird von Absorption, Verteilung, Inaktivierung und Exkretionsraten des Arzneimittels sowie anderen Faktoren, die dem Fachmann bekannt sind, abhängen. Es sollte angemerkt werden, dass Dosierungswerte auch mit der Schwere des zu lindernden Zustands variieren werden. Es sollte weiterhin selbstverständlich sein, dass für jeden einzelnen Patienten spezielle Dosierungsregimes über die Zeit gemäß dem individuellen Bedarf und der professionellen Einschätzung der verabreichenden oder anweisenden Person für die Verabreichung der Zusammensetzungen eingestellt werden sollten und dass die Konzentrationsbereiche, die hierin angeführt wurden, nur beispielhaft sind und nicht vorgesehen sind, den Umfang oder die Ausführung der beanspruchten Zusammensetzung zu beschränken. Der Wirkbestandteil kann auf einmal verabreicht werden, oder kann in eine Vielzahl von kleineren zu verabreichenden Dosen bei variierenden Zeitintervallen geteilt sein.

[0068] Orale Zusammensetzungen werden im Allgemeinen ein inertes Verdünnungsmittel oder einen essbaren Träger einschließen. Sie können in Gelatinekapseln oder verpresst in Tabletten eingeschlossen sein. Für den Zweck der oralen therapeutischen Verabreichung kann der Wirkstoff mit Exzipienten verarbeitet und in Form von Tabletten, Pastillen oder Kapseln verwendet werden. Pharmazeutisch kompatible Bindemittel und/oder Hilfsmaterialien können als Teil der Zusammensetzung eingeschlossen sein.

[0069] Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen und dergleichen können jeden der nachstehenden Bestandteile oder Verbindungen einer ähnlichen Beschaffenheit enthalten: ein Bindemittel, wie mikrokristalline Cellulose, Tragacanthgummi oder Gelatine; einen Exzipienten, wie Stärke oder Lactose, ein dispergierendes Mittel,

wie Alginsäure, Primogel, oder Maisstärke; ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat oder Sterores; ein Gleitmittel (glidant), wie kolloidales Siliziumdioxid; ein Süßungsmittel, wie Saccharose oder Saccharin; oder ein Geschmacksmittel, wie Pfefferminze, Salicylsäuremethylester, oder Orangengeschmack. Wenn die Dosierungseinheitsform eine Kapsel ist, kann sie, zusätzlich zu dem Material vom vorstehenden Typ, einen flüssigen Träger, wie ein fettes Öl, enthalten. Zusätzlich können Dosierungseinheitsformen verschiedene andere Materialien enthalten, die die physikalische Form der Dosierungseinheit modifizieren, beispielsweise Beschichtungen von Zucker, Schellack, oder enterischen Mitteln.

[0070] Der Wirkstoff oder das pharmazeutisch verträgliche Salz oder Derivat davon können als eine Komponente eines Elixiers, einer Suspension, eines Sirups, einer Waffel, eines Kaugummis oder dergleichen verabreicht werden. Ein Sirup kann zusätzlich zu den Wirkstoffen Saccharose als ein Süßungsmittel und bestimmte Konservierungsstoffe, Farbstoffe und färbende Stoffe und Geschmacksmittel enthalten.

[0071] Der Wirkstoff oder pharmazeutisch verträgliche Derivate oder Salze davon können auch mit anderen Wirkstoffen angemischt werden, die nicht die gewünschte Wirkung beeinträchtigen, oder mit Materialien, die die gewünschte Wirkung ergänzen, wie adrenerge Agonisten, wie Pseudoephedrin, Antibiotika, Antipilzmittel, andere Antientzündungsmittel oder antivirale Verbindungen.

[0072] Lösungen oder Suspensionen, die für parenterale, intradermale, subkutane, intravenöse, intramuskuläre oder örtliche Verabreichung verwendet werden, können die nachstehenden Komponenten einschließen: ein steriles Verdünnungsmittel, wie Wasser zur Injektion, Salzlösung, fixierte Öle, Polyethylenglycole, Glycerin, Propylenglycol oder andere synthetische Lösungsmittel; antibakterielle Mittel, wie Benzylalkohol oder Methylparabene; Antioxidantien, wie Ascorbinsäure oder Natriumbisulfit; chelatisierende Mittel, wie Ethylendiamintetraessigsäure; Puffer, wie Acetate, Citrate oder Phosphate, und Mittel für die Einstellung von Tonizität, wie Natriumchlorid oder Dextrose. Die parenterale Zubereitung kann in Ampullen, Wegwerfspritzen oder Mehrfachdosisfläschchen, die aus Glas oder Kunststoff hergestellt sind, eingeschlossen sein.

[0073] Falls intravenös verabreicht, sind bevorzugte Träger physiologische Salzlösung oder Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS).

[0074] In einer Ausführungsform werden die Wirkstoffe mit Trägern hergestellt, die die Verbindung gegen schnelle Entfernung aus dem Körper schützen werden, wie eine Formulierung zur gesteuerten Freisetzung, einschließlich Implantate und mikroeingekapselte Freisetzungssysteme. Bioabbaubare, biokompatible Polymere können verwendet werden, wie Ethylenvinylacetat, Polyanhydride, Polyglycolsäure, Collagen, Polyorthoester und Polymilchsäure. Verfahren zur Herstellung solcher Formulierungen werden dem Fachmann bekannt sein. Die Materialien können auch kommerziell von Alza Corporation (CA) und Guilford Pharmaceuticals (Baltimore, Md.) erhalten werden. Liposomale Suspensionen können auch pharmazeutisch verträgliche Träger sein. Diese können gemäß dem Fachmann bekannten Verfahren, wie beispielsweise in US-Pat. 4 522 811 beschrieben, (die hierin durch Hinweis in ihrer Gesamtheit eingearbeitet ist) hergestellt werden. Beispielsweise können Liposomenformulierungen durch Auflösen von geeignetem/n Lipid(en) (wie Stearoylphosphatidylethanolamin, Stearoylphosphatidylcholin, Arachidoylphosphatidylcholin und Cholesterin) in einem anorganischen Lösungsmittel, das dann verdampft wird, unter Hinterlassen eines dünnen Films von getrocknetem Lipid auf der Oberfläche des Behälters, hergestellt werden. Eine wässrige Lösung des Wirkstoffs oder ihre Monophosphat-, Diphosphat- und/oder Triphosphatderivate wird/werden dann in den Behälter eingeführt. Der Behälter wird dann per Hand gequirrt, um Lipidmaterial von den Behälterseiten zu befreien und Lipidaggregate zu dispergieren, wodurch die liposomale Suspension gebildet wird.

[0075] Die nachstehenden Beispiele werden nur für Erläuterungszwecke bereitgestellt und sind nicht vorgesehen, noch sollten sie aufgefasst werden als die Erfindung in irgendeiner Weise zu begrenzen. Der Fachmann wird einschätzen, dass routinemäßige Variationen und Modifizierungen der nachstehenden Beispiele, ohne den Gedanken oder Umfang der Erfindung zu überschreiten, ausgeführt werden können.

BEISPIELE

Beispiel 1

Herstellung von N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]methyl}-amino-N-hydroxyamid (Verbindung 1, Figur 1)

4-(2-Bromethoxy)benzylalkohol (Verbindung 101)

[0076] Zu einer Lösung von 4-Hydroxybenzylalkohol (2,0 g, 16,11 mMol) in DMF (10 ml) wurde Kaliumcarbonat (2,67 g, 19,32 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt und dann 1,2-Dibromethan (3,03 g, 16,13 mMol) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur weitere 20 Stunden gerührt und dann mit Wasser gestoppt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, eingedampft, unter Gewinnung eines Öls, das durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 3:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt wurde, unter Gewinnung von 101 (1,7 g, 45,7%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,64 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,30 (d, 2H).

4-{2-[4-((1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl)piperazinyl]ethoxy}-benzylalkohol (Verbindung 103)

[0077] Zu einer Lösung von 101 (205 mg, 0,89 mMol), [(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazin (102) (230 mg, 0,80 mMol) in Dichlormethan (2,5 ml) wurde Triethylamin (122,0 mg, 1,21 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde 20 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 3:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt, unter Gewinnung von 103 (330 mg, 94,1%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,45 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,39 (m, 5H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]-methyl}phenoxy-carbonylamino-phenoxyformiat (Verbindung 104)

[0078] Zu einer gerührten Lösung von 103 (330 mg, 0,76 mMol), Phenoxy-carbonylaminophenoxyformiat (251,6 mg, 0,92 mMol) und Triphenylphosphin (225,2 mg, 0,86 mMol) in THF (8 ml) wurde bei 0°C Diisopropylazodicarboxylat (174,1 mg, 0,86 mMol) gegeben. Nach Zugabe wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 2:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt, unter Gewinnung von 104 (410 mg, 78, 4%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,47 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,26 (m, 6H), 7,40 (m, 10H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-phenyl]methyl}-amino-N-hydroxyamid (Verbindung 1)

[0079] In einem Schraubgefäß wurde eine Lösung von 104 (410 mg, 0,59 mMol) in Methanol (15 ml) vorgelegt und auf -78°C mit einem Trockeneis-Acetonbad gekühlt. Zu diesem Gefäß wurde flüssiges NH_3 (2–3 ml) gegeben und verschlossen. Das Trockeneis-Acetonbad wurde dann entfernt und die Reaktion bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde erneut in einem Trockeneis-Acetonbad gekühlt und der Druck entlastet. Das Gefäß wurde geöffnet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Verbindung 1 wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 19:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) (215 mg, 73,2%) abgetrennt: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,42 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,22 (bs, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,36 (m, 5H).

Beispiel 2

Herstellung von N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}-amino-N-hydroxyamid (Verbindung 12, Figur 2)

4-(2-Bromethoxy)-1-jodbenzol (Verbindung 105)

[0080] Zu einer Lösung von 4-Jodphenol (10,0g, 45,45 mMol) in DMF (50 ml) wurde Kaliumcarbonat (12,6 g, 91,17 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 1,2-Dibromethan (17,07 g, 90,91 mMol) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für weitere 16 Stunden gerührt und dann mit Wasser gestoppt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Was-

ser und Salzlösung gewaschen, eingedampft, unter Gewinnung eines Öls, das durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan) gereinigt wurde, unter Gewinnung von 105 (2,7 g, 18,2%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,63 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

4-[4-(2-Bromethoxy)phenyl]but-3-in-1-ol (Verbindung 106)

[0081] Zu einem Gemisch von 105 (2,7 g, 8,26 mMol), 3-Butin-1-ol (696,3 mg, 9,94 mMol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (1,15 g, 1,64 mMol) und Kupfer(I)jodid (317,1 mg, 1,67 mMol) wurde Triethylamin (45 ml) gegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 3:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt, unter Gewinnung von 106 (1,3 g, 58,6%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,70 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl)piperazinyl)ethoxy]-phenyl}but-3-in-1-ol (Verbindung 107)

[0082] Zu einer Lösung von 106 (1,5 g, 5,58 mMol), [(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazin (102) (1,6 g, 5,59 mMol) in DMF (15 ml) wurde Triethylamin (871,2 mg, 8,63 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde 20 Stunden bei 50°C gerührt, Wasser wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft, das durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 1:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt wurde, unter Gewinnung von 107 (2,6 g, 98,1%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,42 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,35 (m, 6H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl)piperazinyl)-ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}phenoxy-carbonylaminophenoxyformiat (Verbindung 108)

[0083] Zu einer gerührten Lösung von 107 (1,5 g, 3,16 mMol), Phenoxy-carbonylaminophenoxyformiat (1,05 g, 3,85 mMol) und Triphenylphosphin (937,1 mg, 3,57 mMol) in THF (35 ml) wurde bei 0°C Diisopropylazodicarboxylat (721,4 mg, 3,57 mMol) gegeben. Nach Zugabe wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 2:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt, unter Gewinnung von 108 (1,4 g, 60,6%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,44 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 4,10 (m, 4H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,18 (m, 5H), 7,30 (m, 8H), 7,37 (m, 8H).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}-ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}-amino-N-hydroxyamid (Verbindung 12)

[0084] In einem Schraubgefäß wurde eine Lösung von 108 (1,4 g, 1,92 mMol) in Methanol (50 ml) vorgelegt und mit Trockeneis-Acetonbad auf -78°C gekühlt. Zu diesem Gefäß wurde flüssiges NH_3 (6 ml) gegeben und verschlossen. Das Trockeneis-Acetonbad wurde dann entfernt und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde erneut in einem Trockeneis-Acetonbad gekühlt und der Druck entlastet. Das Gefäß wurde geöffnet und das Lösungsmittel verdampft. Verbindung 12 wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 19:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) (580 mg, 56,9%) abgetrennt: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,45 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,22 (s, 1H), 5,25 (bs, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,36 (m, 6H).

Beispiel 3

Herstellung von N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]butyl}amino-N-hydroxyamid (Verbindung 17, Figur 3)

4-[4-(2-Bromethoxy)phenyl]butan-1-ol (Verbindung 109)

[0085] Eine Lösung von 106 (1,3 g, 4,83 mMol) in Methanol (15 ml) wurde über 10% Palladium-auf-Aktivkohle (130 mg) bei Ballondruck für 7 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingedampft, unter Gewinnung von 109 (1,31 g, 99,2%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,65 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,66 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,10 (d, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl)piperazinyl)ethoxy]phenyl}butan-1-ol (Verbindung 110)

[0086] Zu einer Lösung von 109 (1,3 g, 4,76 mMol) und [(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazin (102) (1,39 g, 4,86 mMol) in DMF (12 ml) wurde Triethylamin (762,3 mg, 7,55 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei 50°C gerührt, Wasser wurde zugegeben und die Reaktion wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft, das durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 1:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt wurde, unter Gewinnung von 110 (2,42 g, 104%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,65 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,62 (m, 6H), 2,81 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 8,02 (bs, 1H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl)piperazinyl)ethoxy)phenyl]butan-1-ol}phenoxy-carbonylaminophenoxyformiat (Verbindung 111)

[0087] Zu einer gerührten Lösung von 110 (1,5 g, 3,14 mMol), Phenoxy-carbonylaminophenoxyformiat (1,05 g, 3,85 mMol) und Triphenylphosphin (938,0 mg, 3,58 mMol) in THF (35 ml) wurde bei 0°C Diisopropylazodicarboxylat (724,0 mg, 3,58 mMol) gegeben. Nach Zugabe wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 2:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt, unter Gewinnung von 111 (1,58 g, 68,7%).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]butyl}amino-N-hydroxyamid (Verbindung 17)

[0088] In einem Schraubgefäß wurde eine Lösung von 111 (1,58 g, 2,16 mMol) in Methanol (50 ml) vorgelegt und in einem Trockeneis-Acetonbad auf -78°C gekühlt. Zu diesem Gefäß wurde flüssiges Ammoniak (6 ml) gegeben und verschlossen. Das Trockeneis-Acetonbad wurde dann entfernt und die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde erneut in einem Trockeneis-Acetonbad gekühlt und der Druck wurde entlastet. Das Gefäß wurde geöffnet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Verbindung 17 wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 19:1 CH₂Cl₂/CH₃OH) abgetrennt und durch Umkristallisation, unter Verwendung von Essigsäureethylester-Hexan als ein Lösungsmittel, gereinigt (550 mg, 47,4%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,35 (m, 5H).

Beispiel 4

Herstellung von 2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoesäuremethylester (Verbindung 36, Figur 4), 2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzamid (Verbindung 35, Figur 4) und 2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoesäure (Verbindung 37, Figur 5)

4-Jodphenolmethylester (Verbindung 112)

[0089] Zu einer Lösung von 5-Jodsalicylsäure (5,0 g, 18,94 mMol) in Methanol (100 ml) wurden einige Tropfen Schwefelsäure gegeben. Die Reaktion wurde 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionslösungsmittel (Methanol) wurde auf ein kleines Volumen verdampft und Wasser wurde zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde mit 10%iger NaHCO₃-Lösung, Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, unter Gewinnung der Titelverbindung (3,5 g, 66,5%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,96 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H).

2-Hydroxy-5-(4-hydroxybut-1-ynyl)benzoesäuremethylester (Verbindung 113)

[0090] Zu einem Gemisch von 112 (2,0 g, 7,19 mMol), 3-Butin-1-ol (655,2 mg, 9,35 mMol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (1,0 g, 1,42 mMol) und Kupfer(I)jodid (276,3 mg, 1,45 mMol) wurde Triethylamin (40 ml) gegeben. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 2:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt, unter Gewinnung von 113 (1,6 g, 101,3%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,68 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H).

2-(2-Bromethoxy)-5-(4-hydroxybut-1-ynyl)benzoesäuremethylester (Verbindung 114)

[0091] Zu einer Lösung von 113 (1,6 g, 7,27 mMol) in DMF (8 ml) wurde Kaliumcarbonat (1,51 g, 10,91 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde 1,2-Dibromethan (5,47 g, 29,09 mMol) zugegeben. Die Reaktion wurde für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser gestoppt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, eingedampft, unter Gewinnung eines Öls, das durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 2:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt wurde, unter Gewinnung von 114 (710 mg, 29,8%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,70 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H).

2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-(4-hydroxybut-1-ynyl)benzoesäuremethylester (Verbindung 115)

[0092] Zu einer Lösung von 114 (300,0 mg, 0,92 mMol), [(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazin (102) (262,4 mg, 0,92 mMol) in DMF (2 ml) wurde Triethylamin (139,0 mg, 1,38 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde 20 Stunden bei 50°C gerührt, Wasser wurde zugegeben und die Reaktion wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft, das durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt wurde, unter Gewinnung von 115 (510 mg, 102,4%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,44 (m, 4H), 2,68 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,38 (m, 5H), 7,49 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}-ethoxy)-3-(methoxycarbonyl)phenyl]but-3-ynyl}phenoxycarbonyl-aminophenoxyformiat (Verbindung 116)

[0093] Zu einer gerührten Lösung von 115 (320,0 mg, 0,60 mMol), Phenoxycarbonylaminophenoxyformiat (198,4 mg, 0,73 mMol) und Triphenylphosphin (55,7 mg, 0,21 mMol) in THF (2 ml) bei 0°C wurde Diisopropylazodicarboxylat (78,2 mg, 0,68 mMol) gegeben. Nach der Zugabe wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 1:1 Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt, unter Gewinnung von 116 (350 mg, 73,9%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,42 (m, 4H), 2,65 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,15 (m, 4H), 4,21 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (m, 8H), 7,40 (m, 12H), 7,82 (s, 1H).

2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoesäuremethylester (Verbindung 36) und 2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]-benzamid (Verbindung 35)

[0094] In einem Schraubgefäß wurde eine Lösung von 116 (350 mg, 0,44 mMol) in Methanol (20 ml) vorgelegt und in einem Trockeneis-Acetonbad auf -78°C gekühlt. Zu diesem Gefäß wurde flüssiges Ammoniak (3 ml) gegeben und verschlossen. Das Trockeneis-Acetonbad wurde dann entfernt und die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde erneut in einem Trockeneis-Acetonbad gekühlt und der Druck entlastet. Das Gefäß wurde geöffnet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Verbindung 36 wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) als ein weißer Feststoff abgetrennt. Das Gemisch von Verbindung 35 und 36 wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) weiter gereinigt, unter Gewinnung von weiterer Verbindung 36 (insgesamt 31 mg) und Verbindung 35 (die etwa 5% Verbindung 36 enthält). Verbindung 35 wurde von Verbindung 36 durch Umkristallisation, unter Verwendung von Essigsäureethylester-Hexan als ein Lösungsmittel (35 mg) weiter abgetrennt.

[0095] Verbindung 36: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,45 (m, 4H), 2,70 (m, 6H), 2,90 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,34 (bs, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 7,43 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H).

[0096] Verbindung 35: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,40 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,20 (m, 3H), 5,42 (bs, 2H), 5,80 (bs, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,75 (bs, 1H).

2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonyl-amino)but-1-ynyl]benzoesäure (Verbindung 37)

[0097] In einen kleinen Rundkolben wurde Verbindung 36 (30 mg, 0,05 mMol) vorgelegt. Zu diesem Kolben

wurde 1M KOH/CH₃OH (0,30 ml, 0,30 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in einem Eisbad gekühlt. 1M HCl/Ether (0, 30 ml, 0, 30 mMol) wurde zugegeben und das Gemisch wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH) gereinigt, unter Gewinnung von 37 als einen weißen Feststoff (9 mg, 31,4%): ¹H NMR (CD₃OD) δ 2,56 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,96 (m, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,34 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,44 (m, 6H).

[0098] Beispiel 5

Herstellung von

Amino-N-{4-[4-(2-[4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}-N-hydroxyamid (Verbindung 32, Figur 7)

4-(2-Bromethoxy)-1-jodbenzol

[0099] Zu einer gerührten Lösung von 4-Jodphenol (25 g, 110 mMol) und K₂CO₃ (31 g, 220 mMol) in DMF (250 ml) wurde 1,2-Dibromethan (5 ml, 55 mMol) über einen Zeitraum von 1 h gegeben. Die Lösung wurde auf 50°C erhitzt und über Nacht unter Ar gerührt. Um die Reaktion zu vervollständigen, wurden weitere Reagenzien zugegeben: 1,2-Dibromethan (20 ml, 220 mMol) und K₂CO₃ (6 g, 43 mMol) und das Gemisch wurde weitere 12 Stunden unter Ar auf 50°C erhitzt. Wasser wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft. Das Rohgemisch wurde durch Kieselgelchromatographie, eluiert mit 10% Essigsäureethylester in Hexanen, gereinigt, unter Gewinnung der Titelverbindung als einen weißen Feststoff (5,5 g, 17 mMol).

4-[4-(2-Bromethoxy)phenol]but-3-in-1-ol

[0100] Zu einem Gemisch von 4-(2-Bromethoxy)-1-jodbenzol (5,5 g, 17 mMol), 3-Butin-1-ol (1,9 ml, 25 mMol), CuI (952 mg, 5 mMol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (3,5 g, 5 mMol) in Dichlormethan (100 ml) wurde tropfenweise Et₃N (3,5 mL, 25 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur unter Ar über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und Essigsäureethylester wurde zum Auflösen des Reaktionsgemisches zugegeben, welches über Celite zum Entfernen des meisten Pd filtriert wurde. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie, eluiert mit Hexan/Essigsäureethylester (2:1), gereinigt. 4 g der Titelverbindung wurden als ein hellbrauner Feststoff erhalten.

4-[4-(2-[4-(8-Chlor-5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]ethoxy)but-3-in-1-ol

[0101] 8-Chlor-11-(4-piperidyliden)-5,6-dihydrobenzo[a]pyridino[2,3-d][7]annulen (2,5 g, 7,75 mMol) und 4-[4-(2-Bromethoxy)phenol]but-3-in-1-ol (2,5 g, 9,2 mMol) wurden in Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurde Et₃N (2,6 ml, 18,5 mMol) gegeben und die Reaktion wurde über Nacht unter Ar unter Rückfluss erhitzt. Das Dichlormethan wurde unter vermindertem Druck verdampft. Die nicht umgesetzten Ausgangsmaterialien wurden nach Reinigung durch Chromatographie mit 10% MeOH in Dichlormethan entfernt. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff (1,9 g, 3,76 mMol) erhalten.

{N-[4-[4-(2-[4-(8-Chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]ethoxy)phenyl]but-3-ynyl]phenoxy}carbonylaminoxy}ameisensäurephenylester

[0102] Eine Lösung von 4-[4-(2-[4-(8-Chlor-5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]ethoxy)but-3-in-1-ol (1,9 g, 3,76 mMol), Triphenylphosphin (1,2 g, 4,7 mMol) und N,O-Bis-(phenoxy-carbonyl)hydroxylamin (1,3 g, 4,7 mMol) in THF (20 ml) wurde mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (950 mg, 4,7 mMol) wurde tropfenweise zu der gerührten Lösung gegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und für eine Stunde gerührt. War die Reaktion einmal vollständig, wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Das Produkt wurde durch Kieselgelchromatographie, unter Verwendung von 10% MeOH in Dichlormethan, gereinigt. 4,5 g der Titelverbindung (leicht unrein) wurden erhalten.

Amino-N-{4-[4-(2-[4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}-N-hydroxyamid

[0103]

{N-[4-[4-(2-[4-(8-Chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]ethoxy)phenyl]but-3-ynyl]phenoxy}carbonylaminoxy}ameisensäurephenylester (4,5 g) wurde in MeOH, gesättigt mit NH₃ (100 ml),

gelöst. Das System wurde mit einem Kautschukseptum verschlossen und das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und die Rohverbindung wurde durch Chromatographie an Kieselgel, eluiert mit 10% MeOH, gesättigt mit NH_3 in Dichlormethan, gereinigt, unter Gewinnung der Titelverbindung, Verbindung 32 (800 mg). [Alternativ kann die Reaktion in einem Druckrohr ausgeführt werden].

Beispiel 6

Herstellung von N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}propoxy)phenyl]but-3-ynyl}-amino-N-hydroxyamid (Verbindung 52)

4-(2-Brompropoxy)-1-jodbenzol

[0104] Zu einer gerührten Lösung von 4-Jodphenol (15 g, 70 mMol) und K_2CO_3 (12,4 g, 90 mMol) in DMF (30 ml) wurde 1,2-Dibrompropan (7,8 ml, 90 mMol) über einen Zeitraum von 1 h gegeben. Die Lösung wurde auf 50°C erhitzt und über Nacht unter Ar gerührt. Wasser (500 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Gereinigt durch Kieselgelchromatographie, eluiert mit 10% Essigsäureethylester in Hexanen, unter Gewinnung der Titelverbindung als einen weißen Feststoff (10 g, 29 mMol).

4-{4-(2-Brompropoxy)phenyl}but-3-in-1-ol

[0105] Zu einer Lösung von 4-(2-Brompropoxy)-1-jodbenzol (10 g, 29 mMol), 3-Butin-1-ol (2,6 ml, 37 mMol), CuI (980 mg, 5,2 mMol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (3,6 g, 5,2 mMol) in Dichlormethan (40 ml) wurde Et_3N (6,0 ml, 44 mMol) tropfenweise gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Ar gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck verdampft und Essigsäureethylester wurde zum Auflösen der Verbindung zugegeben, die Lösung wurde über Celite filtriert, um das meiste Pd zu entfernen. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie, eluiert mit Hexan/Essigsäureethylester (2:1), gereinigt. 2,6 g der Titelverbindung wurden als ein hellbrauner Feststoff erhalten.

4-{4-[3-(4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl)propoxy]-phenyl}but-3-in-1-ol

[0106] [(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazin (1,6 g, 5,6 mMol) und 4-{4-(2-Brompropoxy)phenyl}but-3-in-1-ol (2,0 g, 7,04 mMol) wurden in Dichlormethan (10 ml) gelöst. Et_3N (1 ml, 7,04 mMol) wurde tropfenweise zugegeben; die Lösung wurde unter Rückfluss über Nacht unter Ar erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und die Verbindung wurde durch Kieselgelchromatographie, eluiert mit Essigsäureethylester, gereinigt. 2,0 g der Titelverbindung wurden als ein weißer Feststoff erhalten.

N-{4-[4-(3-(4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl)-propoxy)phenyl]but-3-ynyl}phenoxycarbonylaminophenoxyformiat

[0107] Eine Lösung von 4-{4-[3-(4-[(1R)(4-Chlorphenyl)-phenylmethyl]piperazinyl)propoxy]phenyl}but-3-in-1-ol (1,6 g, 5,6 mMol), Triphenylphosphin (1,3 g, 5,1 mMol) und N,O-Bis-(phenoxycarbonyl)hydroxylamin (1,4 g, 5,1 mMol) in THF (20 ml) wurde mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (1,0 g, 5,1 mMol) wurde tropfenweise zu der gerührten Lösung gegeben. Dann wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen lassen und eine Stunde gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Keine weitere Reinigung der Verbindung wurde ausgeführt.

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}-propoxy)phenyl]but-3-ynyl}-amino-N-hydroxyamid (Verbindung 52)

[0108] N-{4-[4-(3-(4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl)-propoxy)phenyl]but-3-ynyl}phenoxycarbonylaminophenoxyformiat wurde in MeOH gelöst und zu 20 ml kondensiertem (Trockeneis/Aceton) NH_3 in einem Druckrohr gegeben. Das Druckrohr wurde verschlossen, auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Nach Rühren über Nacht wurde der Druck langsam entlastet und die Kappe entfernt, unter Öffnen des Systems für die Luft, dann wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Reinigung durch Kieselgelchromatographie, eluiert mit 10% MeOH, gesättigt mit NH_3 in Dichlormethan, lieferte die Titelverbindung, Verbindung 52 (1,05 g).

Beispiel 7

Herstellung von Amino-N-{4-[4-(4-{4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl}butoxy)phenyl]but-3-ynyl}-N-hydroxyamid (Verbindung 80, Figur 6)

1-(4-Brombutoxy)-4-jodbenzol (117).

[0109] Zu einer gerührten Lösung von 4-Jodphenol (100 g, 0,5 Mol) und K_2CO_3 (70 g, 0,5 Mol) in DMF (400 ml) wurde 1,4-Dibrombutan (100 ml, 0,84 Mol) über einen Zeitraum von 1 h gegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Ar gerührt. H_2O (1000 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde dann mit 1000 ml Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, aufkonzentriert, unter Gewinnung eines weißen Feststoffs (100 g); ^1H NMR (CD_3Cl): δ 2,15 – 1,87 (m, 6H), 3,50 – 3,20 (m, 4H), 3,94 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

4-[4-(4-Brombutoxy)phenyl]but-3-in-1-ol (118).

[0110] Eine Lösung von 117 (100 g, 0,3 Mol), 3-Butin-1-ol (45 ml, 0,6 Mol), CuI (800 mg, 4,2 mMol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (2,9 g, 4,2 mMol) in Dichlormethan (400 ml) wurde auf 0°C (Eisbad) gekühlt. Et_3N (84 ml, 0,6 Mol) wurde tropfenweise, unter Halten der niedrigen Temperatur, zugegeben. Dann wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht unter Ar gerührt. Das Dichlormethan wurde unter Vakuum entfernt. Der erhaltene Halbfeststoff wurde in einem Minimum von CH_2Cl_2 gelöst und über eine große Lage Kieselgel durch Elution mit 10% EtOAc in Hexan, gefolgt von 50% EtOAc : 50% Hexan, geleitet. 75 g eines hellbraunen Feststoffs wurden erhalten; ^1H NMR (CD_3Cl) δ 2,10 – 1,80 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,25 (t, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

Verbindung 119

[0111] 4-Bis(4-fluorphenylmethyl)piperazin (58 g, 0,2 Mol) und 118 (74 g, 0,25 Mol) wurden in CH_2Cl_2 (500 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde NEt_3 (43 ml, 0,31 Mol) gegeben. Das Gemisch wurde 48 h bei Raumtemperatur unter Ar rühren lassen. Nach Verdampfung des Lösungsmittels unter Vakuum wurde der erhaltene Halbfeststoff in einer minimalen Menge von CH_2Cl_2 gelöst und über eine große Lage Kieselgel durch Elution mit 50% EtOAc:50% Hexan geleitet, gefolgt von EtOAc, um die gewünschte Verbindung zu entfernen. Aufkonzentrierung der Lösung ergab einen weißlichen Schaum (70 g) 90% rein; ^1H NMR (CD_3Cl) δ 1,78 – 1,75 (m, 6H), 2,72 – 2,45 (m, 12H), 3,78 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,97 (t, 4H), 7,37 – 7,25 (m, 6H).

Verbindung 80

[0112] Eine Lösung von 119 (70 g, 0,14 Mol), Triphenylphosphin (45 g, 0,17 Mol) und N,O-Bis-(phenoxy-carbonyl)hydroxylamin (46 g, 0,17 Mol) in THF (500 ml) wurde mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Diisopropylazodicarboxylat (34 ml, 0,17 Mol) wurde tropfenweise zu der gerührten Lösung gegeben. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und 1 h gerührt. Die Reaktion wurde durch DC auf Vollständigkeit überprüft. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, das Rohmaterial wurde in 700 ml MeOH, gesättigt mit Ammoniak, gelöst. Das Gemisch wurde über Nacht in einem Rundkolben, verschlossen über ein Kautschukseptum, gerührt. Die Reaktion wurde durch eine Säure/Base-Extraktion aufgearbeitet, konzentriert und über eine große Lage Kieselgel (45 g), eluiert mit 10% MeOH in Dichlormethan, geleitet. Das Produkt wurde mit 500 ml in unter Rückfluss erhitztem EtOAc umkristallisiert und über Nacht auf Raumtemperatur gekühlt, unter Gewinnung von 20 g reiner Verbindung; ^1H NMR (CD_3Cl) δ 1,78 – 1,75 (m, 6H), 2,57 – 2,45 (m, 10H), 2,72 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,34 (s br, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,97 (t, 4H), 7,37 – 7,25 (m, 6H).

[0113] Die nachstehende Tabelle II liefert erläuternde NMR-Daten für die besonders bevorzugten Verbindungen.

TABELLE II

VERBINDUNG NR.	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm)
17	1,60 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,35 (m, 5H).
32	2,20-2,95 (m, 14H), 3,35 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,62 (brs, 2H), 6,72 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).
34	2,45 (br d, 8H); 2,75 (t, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,70 (t, 2H); 4,20 (s, 1H); 5,57 (br s, 2H); 6,15 (d, 1H); 6,39 (d, 1H); 6,95 (t, 4H); 7,33 (dd, 4H).
35	2,40 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,20 (m, 3H), 5,42 (br s, 2H), 5,80 (br s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,75 (br s, 1H).
46	1,40-1,55 (m, 1H); 1,85-1,96 (m, 1H); 2,05-2,20 (m, 2H); 2,30-2,70 (m, 12H); 3,62 (ddd, 2H); 4,18 (s, 1H); 4,27 (br d, 1H); 4,63 (br t, 1H); 5,58 (br s, 2H); 7,15-7,35 (m, 9H).
52	1,95 (m, 2H), 2,65-2,35 (m, 10H), 2,72 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,20 (s, 1H), 5,25 (brs, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,15-7,40 (m, 11H).
80	1,78 - 1,75 (m, 6H), 2,57 - 2,45 (m, 10H), 2,72 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,34 (s br, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,97 (t, 4H), 7,37 - 7,25 (m, 6H).

Beispiel 8

CHO-K1 H1R Bindungs-Assay-Protokoll

[0114] Dieses Assay wird üblicherweise zum Messen der Fähigkeit einer Verbindung, um als ein Histamin-H1-Rezeptor-Bindungsligand zu wirken, verwendet. Wenn dieses Assay human-geklonte H1-Rezeptoren verwendet, kann es eine gute Annäherung dafür bereitstellen, was erwartet werden kann, wenn eine Verbindung an Menschen verabreicht wird.

[0115] Einzelheiten des Assayverfahrens sind wie nachstehend. CHO-K1-Zellen, die human-geklonten H1-Rezeptor exprimieren, werden zum Zusammenfluss in Gewebeskulturschalen wachsen lassen. Die Zellen werden unter Verwendung von D-PBS-Puffer (JRH Biosciences) geerntet, bei 4°C gehalten, zu Pelletzellen (4°C, 500 g, 10 min) zentrifugiert. Das fertige Zellpellet wird homogenisiert und unter Verwendung von Tris/Saccharosepuffer (20 mM Tris, 250 mM Saccharose, pH 7,4 bei 4°C) resuspendiert. Aliquote Mengen der Membranzubereitung werden bei -70°C gelagert.

[0116] Am Tag des Assays wird die Membranzubereitung aufgetaut und zentrifugiert (TLA100.3 Rotor, 4°C, 15 min, 23 000 U/min). Das Pellet wird in Tris/Saccharosepuffer anfänglich resuspendiert und dann, falls erforderlich, unter Verwendung von Assaypuffer A (50 mM Na/KPO₄, 2 mM MgCl₂, 0,5% (Gewicht/Volumen) BSA, pH 7,5), weiter verdünnt.

[0117] Für das Bindungsassay werden die Membranzubereitung, die Testverbindung und ³H-Pyrlamin (2 nM Ende) in Puffer A mit 1% (Volumen/Volumen) DMSO Ende in einer 96-Vertiefungs-Polypropylenplatte für 3 Stunden bei 37°C inkubiert. Nicht-spezifisches Binden wird in Gegenwart von 10 µM Pyrlamin bestimmt. Ein 96-Vertiefungs-Ernter (Packard) wird verwendet, um die 96-Vertiefungsplatte auf einer GF/B-Filterplatte, vorbehandelt mit 0,1% (Volumen/Volumen) PEI, zu ernten. Die Platte wird in einem Packard Topcounter, nach Zugabe von Microscint 20 (Packard)-Szintillationsfluid, gezählt. Der K_i-Wert für jede Verbindung an dem Histamin-H1-Rezeptor wird dann von den Zählungen berechnet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1, infra, gezeigt.

Beispiel 9

Inhibierung von LTB₄-Erzeugung in humanem Ganz-Blut

[0118] Dieses Assay prüft die Fähigkeit einer Verbindung, Leukotrien-B₄-Erzeugung aus Humanblut, stimuliert mit Calciumionophor, zu inhibieren. Da diese Erzeugung von Leukotrien-B₄ über die Aktivierung des 5-Lipoxygenaseenzym vermittelt wird, gibt dieses Assay für die Fähigkeit der Verbindung, das Human-5-lipoxygenaseenzym zu inhibieren, eine Vorhersage.

[0119] Das Verfahren für dieses Assay ist wie nachstehend. Blut wird aus normalen Humanprobanden in Heparin-enhaltende Röhrchen gezogen. 1 ml des heparinisierten Bluts wird in ein 1,5 ml Polypropylenröhrchen pipettiert. Zu dieser Probe werden entweder verschiedene Konzentrationen der Testverbindung (5 µl), gelöst in DMSO, oder 5 µl DMSO als eine Trägerkontrolle gegeben. Diese Proben werden in ein Wasserbad bei 37°C für 15 min, inkubiert. 5 µl des Calciumionophors A23187 (bei einer Endkonzentration von 50 µM) werden dann zu jeder Probe gegeben, die Vortex-behandelt und für 30 Minuten in das Wasserbad zurück gestellt wird. Die Proben werden dann bei 2500 U/min für 10 min bei 4°C zentrifugiert. 50 µl des Überstands werden in vorgekühlte Eppendorf-Röhrchen, die 950 µl Enzym-Immuno-Assay-(EIA)-Puffer enthalten, überführt. Ein kommerziell erhältlicher EIA-Kit (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA) wird zum anschließenden Messen der LTB₄-Erzeugung in den Proben verwendet. Die in der Trägerkontrollprobe erzeugten LTB₄-Spiegel werden dann mit jenen verglichen, worin die Testverbindung zugesetzt wurde. Aus diesem wird eine prozentuale Inhibierung der LTB₄-Erzeugung durch jede Konzentration an Testverbindung berechnet und der IC₅₀ zur Inhibierung von LTB₄-Erzeugung für jede Testverbindung wird bestimmt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1, infra, gezeigt.

Tabelle 1

Verb. Nr.	CHOH1 K _I (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
1	24	1515
3	260	1681
5	23	2041
46	133	313
8	220	5768
9	12	4222
11	130	3626
12	380	267
80	27	78
13	10	2444

Verb. Nr.	CHOH1 K _I (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
16	94	2657
87	58	251
18	15	2101
22	8	1473
23	10	287
24	7	253
26	4	1714
27	150	650
30	36	412
17	15	254

Verb. Nr.	CHOH1 K _I (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
32	7	263
34	550	142
35	135	85
36	420	94
37	4	6589
40	120	122
42	35	106
52	6	105
43	2	2742

Beispiel 10

Antihistaminerge Wirksamkeit In Vivo

[0120] Männliche Hartley-Meerschweinchen werden von Charles River Labs mit einem Körpergewicht von 350 – 400 Gramm erhalten. Die Inhibierung der Histaminwirksamkeit wird durch das Verfahren von Konzett und Rössler (Naonyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, 71–74 (1940) gemessen. Anästhesierte Meerschweinchen werden künstlicher Beatmung unterzogen. Der endotracheale Druck wird aufgezeichnet. Bronchokonstriktion wird durch successive intravenöse Injektionen von Histamin induziert. Die Testverbindungen werden oral in einer 1%igen Methocellulosesuspension bei eingestellten Zeitpunkten vor der Histaminverabreichung verabreicht.

[0121] Die Ergebnisse (Tabelle 2) zeigt die Prozent Inhibierung von Histamin-induzierter Bronchokonstriktion durch ausgewählte Verbindungen an mehrfachen Zeitpunkten der oralen Nachdosierung. 50% Inhibierung oder größer werden als signifikant angesehen.

Tabelle 2

Verbindung Nr.	Dosis von Test- verbindung	Zeit (in Stunden)	% Inhibierung
1	5 mg/kg	3 h	56%
12	2 mg/kg	3 h	62%
12	2 mg/kg	6 h	66%
87	2 mg/kg	3 h	66%
87	2 mg/kg	6 h	73%
23	2 mg/kg	3 h	80%
23	2 mg/kg	6 h	92%
27	2 mg/kg	3 h	86%
27	2 mg/kg	6 h	91%
32	2 mg/kg	3 h	65%
34	2 mg/kg	3 h	81%
34	2 mg/kg	6 h	89%
17	2 mg/kg	3 h	66%
17	2 mg/kg	6 h	73%
35	2 mg/kg	3 h	72%
35	2 mg/kg	6 h	88%
52	2 mg/kg	3 h	69%
80	2 mg/kg	3 h	98%

[0122] Es kann aus dieser Tabelle ersichtlich werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen gute Wirksamkeit bezüglich ihrer Fähigkeit, Histamin-induzierte Bronchokonstriktion zu inhibieren, besitzen. Weiterhin besitzen die bei einer einzelnen Dosis verabreichten verschiedenen Verbindungen antihistaminerge Wirksamkeit für längere Dauer. Beispielsweise inhibiert 27, bei einer Dosis von 2 mg/kg, noch Histamininduzierte Bronchokonstriktion um 91% bei 6 Stunden nach oralem Dosieren. Diese Versuche weisen auch aus, dass die getesteten Verbindungen oral bioverfügbar sind.

Beispiel 11

5-Lipoxygenase-Inhibitor-Wirkung in vivo

[0123] Männliche Hartley-Meerschweinchen werden von Charles River Labs mit einem Körpergewicht von 350 – 400 Gramm erhalten. Die Verbindungen werden mit einem Volumen von [1–2 mg/ml] in 1% Methocellose zum oralen Dosieren zubereitet. Tiere werden in Gruppen von fünf (5) geteilt. Jedes Assay schließt eine Kontrollgruppe, dosiert mit Träger, ein. Jede Tiergruppe wird mit entweder Träger oder Verbindung durch orale Gabe dosiert. Die Tiere werden für ein, drei oder sechs Stunden nach Dosieren ruhen lassen. Kontrolltiere werden für drei Stunden ruhen lassen. An geeigneten Zeitpunkten werden die Tiere mit Urethan bei 1,5 g/kg, ip., anästhesiert. Blut wird in eine heparinisierte Spritze über Herzpunktur abgezogen.

[0124] Blut (0,5 ml) wird in getrennt etikettierte 1,5 ml Eppendorf-Röhrchen in aliquoten Mengen gegeben. Jede Probe wird mit 5 µl [15 mM] Arachidonsäure versetzt und in ein Wasserbad von 37°C für fünf Minuten gegeben. Nach fünf Minuten wird das Blut mit 5 µl [5 mM] A23187 (Calcium-Ionophor) stimuliert und in dem

Wasserbad für weitere 30 Minuten belassen. Nach den dreißig Minuten werden die Blutproben von dem Wasserbad entfernt und bei 14 000 U/min für 2 Minuten zentrifugiert. Plasma wird mit EIA-Puffer verdünnt und ein EIA wird nach den Anweisungen der Hersteller (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA) ausgeführt.

[0125] Die Ergebnisse (Tabelle 3) zeigen die Prozent Inhibierung von 5-Lipoxygenase durch ausgewählte Verbindungen bei mehrfachen Zeiträumen nach oralem Dosieren. 50% Inhibierung oder größer wird als signifikant angesehen.

Tabelle 3

Verbindung Nr.	Dosis	Zeit in Stunden	% Inhibierung
1	2 mg/kg	1 Stunde	62%
12	2 mg/kg	6 Stunden	80%
87	2 mg/kg	1 Stunde	70%
87	2 mg/kg	6 Stunden	94%
23	2 mg/kg	1 Stunde	80%
27	2 mg/kg	1 Stunde	88%
32	2 mg/kg	1 Stunde	88%
17	2 mg/kg	3 Stunden	70%
17	2 mg/kg	6 Stunden	94%
35	2 mg/kg	1 Stunde	87%
35	2 mg/kg	3 Stunden	97%
52	2 mg/kg	3 Stunden	61%
80	2 mg/kg	3 Stunden	73%
80	2 mg/kg	6 Stunden	88%
34	2 mg/kg	3 Stunden	38%

[0126] Es kann aus dieser Tabelle ersichtlich werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen gute Wirksamkeit hinsichtlich ihrer Fähigkeit, das 5-Lipoxygenaseenzym zu inhibieren, besitzen. Weiterhin besitzen verschiedene, in einer einzelnen Dosis verabreichte Verbindungen 5-Lipoxygenase-Inhibitorwirkung für lange Dauer. Beispielsweise inhibiert 87 bei einer Dosis von 2 mg/kg noch 5-Lipoxygenasewirksamkeit um 94% bei 6 Stunden nach oralem Dosieren.

[0127] Diese Versuche weisen auch aus, dass die getesteten Verbindungen oral bioverfügbar sind.

Beispiel 12

Inhibierung von 15-Lipoxygenase

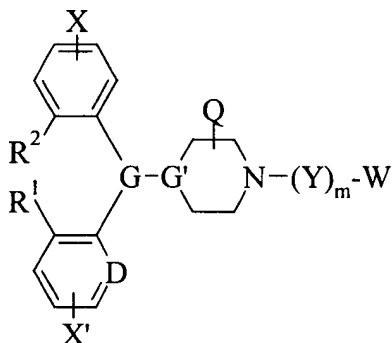
[0128] Dieses Assay prüft die Fähigkeit einer Verbindung, die Erzeugung von 15-Hydroxy-5,8,11,13-eicosatetraensäure (15-HETE) über die Wirkung von 15-Lipoxygenase an Arachidonsäure zu inhibieren. 15-Lipoxygenase wurde aus peritonealen polymorphonuklearen Kaninchen-Leukozyten gereinigt. Das Enzym war für die Umwandlung von Arachidonsäure (über Oxidation an Kohlenstoff-15 von Arachidonsäure) zu 15-Hydroperoxy-5,8,11,13-eicosatetraensäure (15-HPETE), die dann zu 15-Hydroxy-5,8,11,13-eicosatetraensäure (15-HETE) reduziert wurde, verantwortlich.

[0129] Das Verfahren für das Assay ist wie nachstehend. Arachidonsäure wird mit 15-HETE für 5 Minuten bei 37°C in Gegenwart oder Abwesenheit von verschiedenen Konzentrationen Testverbindung (10^{-8} bis 10^{-5} M)

co-inkubiert. Die Herstellung von 15-HETE in jeder Probe wird dann durch Radioimmunoassay gemessen. Die in der Trägerkontrollprobe erzeugten 15-HETE-Spiegel werden dann mit jenen, worin die Testverbindung zugegeben wurde, verglichen. Daraus wird eine prozentuale Inhibierung von 15-HETE-Erzeugung durch jede Konzentration von Testverbindung berechnet und der IC_{50} zur Inhibierung der 15-HETE-Erzeugung für jede Testverbindung wird bestimmt. Die IC_{50} -Werte (nM) sind 1300, 170, 46, 61 und 110 für Verbindungen 1, 32, 35, 52 bzw. 80.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I:



I

und die geometrischen Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und pharmazeutisch verträglichen Salze davon, worin:

X und X' unabhängig Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder $-(Y')_m-W'$ darstellen;

G und G' zusammen HC-N , HC-CH oder C=C bilden;

D -CH= oder =N- darstellt;

R¹ und R² unabhängig Wasserstoff darstellen oder zusammen $-(CH_2)_n$ darstellen, worin n gleich 0, 1, 2 oder 3 ist;

m und m' unabhängig 0 oder 1 sind;

Y und Y' -L¹- oder -L²-V(Z)-L³- darstellen, worin t 0 oder 1 ist;

L¹ Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q)- oder -N(R³)-, darstellt;

L² (a) Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q')- oder -N(R⁴)-, oder (b) -L⁴-C(O)-N(Q')- oder -L⁴(Q')-, oder (c) eine direkte Bindung darstellt;

L³ (a) Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q'')- oder -N(R⁵)-, oder (b) eine direkte Bindung darstellt;

L⁴ (a) Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q'')- oder -N(R⁵)-, oder (b) eine direkte Bindung darstellt;

V (a) ein zweiwertiges Aren, ein zweiwertiges Heteroaren, oder einen zweiwertigen gesättigten Heterocyclus, wenn t 0 ist, oder (b) ein dreiwertiges Aren oder ein dreiwertiges Heteroaren, wenn t 1 ist, darstellt;

Q, Q' und Q'' unabhängig Wasserstoff, -AC(O)OR⁶ oder -AC(O)NR⁶R⁷ darstellen;

W und W' unabhängig -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹, -N(OM)C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹ oder -C(O)OR⁸ darstellen, mit der Maßgabe, dass mindestens einer von W und W' -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ oder -N(OM)C(O)R⁸ darstellt;

Z -A"N(OM')C(O)N(R¹⁰)R¹¹, -A"N(R¹⁰)C(O)N(OM')R¹¹, -A"N(OM')C(O)R¹¹, -A'C(O)N(OM')R¹¹, -A'C(O)NR¹⁰R¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, Halogen, CH₃, NR³R⁴, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN, CF₃, S(O)₂NR³R⁴, S(O)₂R³, SR³ oder S(O)R³ darstellt;

A, A' und A'' unabhängig eine direkte Bindung, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Yalkylaryl, Yarylalkyl oder Diylalkylaren oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen durch -O-, -NH-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ersetzt sind und/oder eine oder mehrere Methylidengruppen durch =N- ersetzt sind, darstellen;

M und M' unabhängig Wasserstoff, ein pharmazeutisch verträgliches Kation oder ein organisches oder anorganisches Anion, Acyl, Alkyl, Phosphat, Sulfat, Sulfonat, NH₂C(O)- oder (Alkyl)OC(O)- darstellen; und

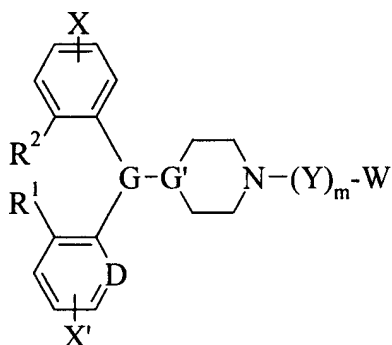
$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ und R^{11} unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Arylalkyl, Alkylaryl, Alkylarylalkyl oder einen von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, -NH-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂-, und/oder eine oder mehrere Methylidengruppen ersetzt sind durch =N-, darstellen;

mit der Maßgabe, dass außer den Sauerstoffatomen, die an die Schwefelatome in -S(O)- und -S(O)₂- gebunden sind, wenn eine oder mehrere Methylengruppen durch -O-, -NH-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ersetzt sind und wenn eine oder mehrere Methylidengruppen durch =N- ersetzt sind, ein solcher Austausch nicht dazu führt, dass zwei Heteroatome kovalent aneinander gebunden sind;

und weiterhin mit der Maßgabe, dass, wenn m 0 ist, W nicht -C(O)NR⁸R⁹ oder -C(O)OR⁸ darstellt,

und mit der weiteren Maßgabe, dass in dem Substituenten -AC(O)OR⁶ R⁶ nicht Wasserstoff sein darf, wenn A eine direkte Bindung darstellt.

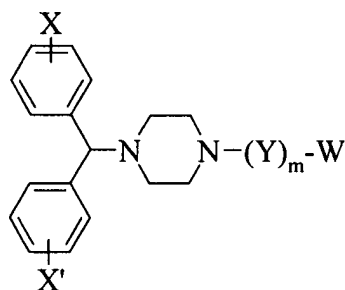
2. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel I'.



I'

worin die Substituenten wie in Anspruch 1 definiert sind, und die geometrischen Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

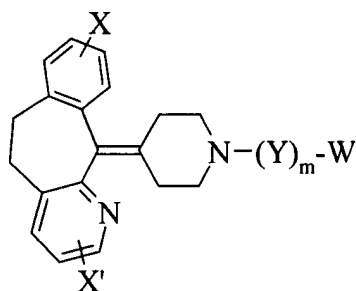
3. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel II:



II

worin die Substituenten wie in Anspruch 1 definiert sind, und die geometrischen Isomeren, Enantiomeren, Diastereomeren und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

4. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel III:



III

worin die Substituenten wie in Anspruch 1 definiert sind, und die geometrischen Isomeren, Enantiomeren, Di-

astereomeren und pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 3 oder 4, worin X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist und W -N(OH)C(O)NH₂ darstellt.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 3 oder 4, worin X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist, Y -L¹- darstellt, worin L¹ Alkinylen, Ylalkoxy oder Ylalkoxyalkyl darstellt.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 3 oder 4, worin X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist, Y -L²-V(Z)_t-L³- darstellt, t 0 ist, V 1,4-Phenylene oder 1,3-Phenylene darstellt, L² Ylalkoxy darstellt und L³ Alkylen, Alkenylene oder Alkinylen darstellt.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 3 oder 4, worin X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist, Y -L²-V(Z)_t-L³- darstellt, t 0 ist, V 2,5-Furylene darstellt, L² Alkylen darstellt und L³ Alkylen, Alkenylene oder Alkinylen darstellt.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 3 oder 4, worin X -Cl darstellt, X' Wasserstoff darstellt, m 1 ist, Y -L²-V(Z)_t-L³- darstellt, t 1 ist, L² Ylalkoxy darstellt, V ein dreiwertiges Heteroaren darstellt, Z -A'C(O)NR¹⁰R¹¹ oder -A'C(O)OR¹⁰ darstellt und W -N(OH)C(O)NH₂ darstellt.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 3 oder 4, worin X und X' F darstellen, m 1 ist, Y -L²-V(Z)_t-L³- darstellt, t 0 ist, V 1,4-Phenylene oder 1,3-Phenylene darstellt, L² Ylalkoxy darstellt und L³ Alkylen, Alkenylene oder Alkinylen darstellt.

11. Verbindung nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus N-{[4-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)phenyl]methyl}amino-N-hydroxyamid; N-{[3-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)phenyl]methyl}amino-N-hydroxyamid; Amino-N-{[4-(2-[4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl]ethoxy)phenyl]ethyl}-N-hydroxyamid; N-{4-[4-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; N-{[4-(3-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]propyl)phenyl]methyl}-amino-N-hydroxyamid; N-{4-[4-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)phenyl]butyl}-amino-N-hydroxyamid; N-{4-[3-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; N-{[3-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)phenyl]methyl}-(methyl(hydroxyamino))carboxamid; N-{4-[3-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)phenyl]butyl}-amino-N-hydroxyamid; Amino-N-[4-(4-(2-[4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden)piperidyl]ethoxy)phenyl]but-3-ynyl)-N-hydroxyamid; N-{3-[5-({4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}methyl)(2-furyl)]-1-methylprop-2-ynyl}amino-N-hydroxyamid; Amino-N-[4-[5-({4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl}methyl)(2-furyl)]-but-3-ynyl]-N-hydroxyamid; 2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzamid; 2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoesäuremethylester; 2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoesäure; 2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzoesäuremethylester; 2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzoesäure; 2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzamid; 2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzoesäure; 2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoesäure; 5-[4-(Aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]-2-(2-[4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl]ethoxy)benzoesäuremethylester; N-{4-[5-({4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}methyl)(2S,5S)oxolan-2-yl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; (2E)-3-[2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]phenyl]prop-2-ensäuremethylester; (2E)-3-[2-(2-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]phenyl]prop-2-ensäuremethylester; 5-[4-(Aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]-2-(2-[4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl]ethoxy)benzoesäure; N-{4-[4-(3-[4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl]propoxy)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; Amino-N-[4-(4-(2-[4-(8-chlor(5,6,11-trihydrobenzo[b]pyridino[3,2-f][7]annulen-11-yl))piperidyl]ethoxy)phenyl]but-3-ynyl)-N-hydroxyamid; Amino-N-[4-(4-(3-[4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]propoxy)phenyl]but-3-ynyl]-N-hydroxyamid;

(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]phenyl]prop-2-ensäure;
 N-{4-[3-((1E)-2-Carbamoylvinyl)-4-(2-{4-[(1R)(4-chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-fluorphenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; 5-[4-(Aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]-2-(2-{4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl}ethoxy)benzamid; Amino-N-{4-[4-(2-{4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl}ethoxy)-3-fluorphenyl]but-3-ynyl}-N-hydroxyamid;
 5-[4-(Aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]-2-{2-[4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]ethoxy}benzamid; 2-(3-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}propoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzamid; 2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5'-[5-(aminohydroxycarbonylamino)pent-1-ynyl]benzamid; 2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzamid;
 N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-cyanophenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; N-{4-[4-(4-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}butoxy)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; 2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[3-(aminohydroxycarbonylamino)prop-1-ynyl]benzamid; N-{4-[4-(4-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}butoxy)phenyl]butyl}-amino-N-hydroxyamid; N-{4-[4-(2-{4-[(1S)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]butyl}amino-N-hydroxyamid; N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-(trifluormethyl)phenyl]butyl}amino-N-hydroxyamid;
 Amino-N-[4-(4-{4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]butoxy)phenyl]but-3-ynyl]-N-hydroxyamid;
 Amino-N-[4-(4-{4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]butoxy)phenyl]butyl]-N-hydroxyamid; N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}ethoxy-N-hydroxycarboxamid; N-{4-[4-(4-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}butoxy)phenyl]butyl}-amino-N-hydroxyamid; N-[2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]phenyl]acetamid; N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}propoxy)phenyl]butyl}-amino-N-hydroxyamid; Amino-N-{4-[4-(4-{4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl}butoxy)phenyl]but-3-ynyl}-N-hydroxyamid; N-{3-[4-(3-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}propoxy)phenyl]propyl}-amino-N-hydroxyamid; Amino-N-{4-[4-(3-{4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl}propoxy)phenyl]but-3-ynyl}-N-hydroxyamid; 2-(3-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}propoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzamid; 5-{4-[(Aminocarbonyl)(hydroxy)amino]butyl}-2-(2-{4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)benzamid; N-{3-[4-(3-{4-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]-1-piperazinyl}propoxy)phenyl]propyl}-N-hydroxyharnstoff; N-{4-[4-(2-{4-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)-2-nitrophenyl]-3-butinyl}-N-hydroxyharnstoff; N-{4-[4-(2-{4-[Bis(4-fluorphenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)phenyl]butyl}-N-hydroxyharnstoff; 5-{4-[(Aminocarbonyl)(hydroxy)amino]-1-butinyl}-2-(2-{4-[(R)-(4-chlorphenyl)(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)benzamid; N-{4-[4-(2-{4-[(R)-(4-Chlorphenyl)(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)-2-nitrophenyl]-3-butinyl}-N-hydroxyharnstoff; 5-{4-[(Aminocarbonyl)(hydroxy)amino]-1-butinyl}-2-(2-{4-[(R)-(4-chlorphenyl)(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)benzamid; 5-{4-[(Aminocarbonyl)(hydroxy)amino]-1-butinyl}-2-(2-{4-[(R)-(4-chlorphenyl)(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}ethoxy)benzamid; N-{3-[4-(3-{4-[(R)-(4-Chlorphenyl)(phenyl)methyl]-1-piperazinyl}propyl)phenoxy]propyl}-N-hydroxyharnstoff; und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon.

12. Verbindung nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]butyl}-amino-N-hydroxyamid; Amino-N-[4-(4-{2-[4-(8-chlor(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-yliden))piperidyl]ethoxy}phenyl]but-3-ynyl]-N-hydroxyamid; Amino-N-{4-[5-({4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl}methyl)(2-furyl)]but-3-ynyl}-N-hydroxyamid; 2-(2-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzamid; N-{4-[5-({4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}methyl)(2S,5S)oxolan-2-yl)]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-Chlorphenyl)phenylmethyl]piperazinyl}propoxy)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamid; Amino-N-{4-[4-(4-{4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazinyl}butoxy)phenyl]but-3-ynyl}-N-hydroxyamid; und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon.

13. Verbindung nach Anspruch 1, worin

X und X' unabhängig Wasserstoff, Halogen oder -(Y')_m-W' darstellen;

G und G' zusammen $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{N} \end{array}$, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{CH} \end{array}$, oder $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \end{array} = \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C} \end{array}$ bilden;

D -CH= oder =N- darstellt;

R¹ und R² unabhängig Wasserstoff darstellen oder zusammen -(CH₂)₂- darstellen;

m und m' unabhängig 0 oder 1 sind;

Y und Y' -L¹- oder -L²-V(Z)_t-L³- darstellen, worin t 0 oder 1 ist;

L¹ Alkylen, Alkenylen, Alkinylen oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, darstellt;
 L² (a) Alkylen, Alkenylen, Alkinylen oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O- oder -N(Q')-, oder (b) -L⁴-C(O)-N(Q')- darstellt;
 L³ (a) Alkylen, Alkenylen, Alkinylen oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O- oder -N(Q'')-, darstellt;
 L⁴ Alkylen darstellt;
 V (a) ein zweiwertiges Aren, ein zweiwertiges Heteroaren, oder einen zweiwertigen gesättigten Heterocyclus, wenn t 0 ist, oder (b) ein dreiwertiges Aren oder dreiwertiges Heteroaren, wenn t 1 ist, darstellt;
 Q Wasserstoff darstellt;
 Q' und Q'' unabhängig -AC(O)OR⁶ oder -AC(O)NR⁶R⁷ darstellen;
 W und W' unabhängig -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹, -N(OM)C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹ oder -C(O)OR⁸ darstellen, mit der Maßgabe, dass mindestens einer von W und W' -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ oder -N(OM)C(O)R⁸ darstellt;
 Z -A'C(O)NR¹⁰R¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, Halogen, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN oder CF₃ darstellt;
 A und A' unabhängig eine direkte Bindung, Alkylen, Alkenylen, Alkinylen oder eines von den vorangehenden, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sind durch -O-, darstellen;
 M und M' unabhängig Wasserstoff, ein pharmazeutisch verträgliches Kation, oder ein organisches oder anorganisches Anion, Acyl, Alkyl, Phosphat, Sulfat, Sulfonat, NH₂C(O)- oder (Alkyl)OC(O)- darstellen; und
 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹, falls vorliegend, unabhängig Wasserstoff oder Alkyl, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sein können durch -O-, darstellen;
 mit der Maßgabe, dass außer den Sauerstoffatomen, die an die Schwefelatome in -S(O)- und -S(O)₂- gebunden sind, wenn eine oder mehrere Methylengruppen durch -O-, -NH-, -S-, -S(O)- oder -S(O)₂- ersetzt sind und wenn eine oder mehrere Methylidengruppen durch =N- ersetzt sind, ein solcher Austausch nicht dazu führt, dass zwei Heteroatome kovalent aneinander gebunden sind;
 und weiterhin mit der Maßgabe, dass, wenn m 0 ist, W nicht -C(O)NR⁸R⁹ oder -C(O)OR⁸ darstellt, und mit der weiteren Maßgabe, dass in dem Substituenten -AC(O)OR⁶ R⁶ nicht Wasserstoff sein darf, wenn A eine direkte Bindung darstellt.

14. Verbindung nach Anspruch 13, worin

X und X' unabhängig -H oder Halogen darstellen;
 G und G' zusammen HC-N oder C-C bilden;
 Y -L²-V(Z)_t-L³-, worin t 0 oder 1 ist;
 L² C₁-C₆-Alkylen darstellt, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sein können durch -O-, darstellt;
 V(Z)_t Phenylen, gegebenenfalls substituiert mit -A'C(O)NR¹⁰R¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, Halogen, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN oder CF₃ oder Furylen oder Oxolanylen, darstellt;
 L³ C₁-C₆-Alkylen, worin eine oder mehrere Methylengruppen ersetzt sein können durch -O- oder C₂-C₆-Alkinylen, darstellt;
 W -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ oder -N(OM)C(O)R⁸ darstellt;
 A' Methylen, Vinylen oder eine direkte Bindung darstellt;
 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹, falls vorliegend, unabhängig Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl darstellen, worin eine oder mehrere Methylengruppen durch -O- ersetzt sein können.

15. Verbindung nach Anspruch 14, worin

X Fluor oder Chlor darstellt;
 X' Wasserstoff oder Fluor darstellt;
 Y -L²-V(Z)_t-L³- darstellt, worin t 0 oder 1 ist;
 L² C₁-C₆-Alkylen, worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann, darstellt;
 V(Z)_t Phenylen, gegebenenfalls substituiert mit -A'C(O)NR¹⁰R¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, Halogen, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN oder CF₃, oder Furylene oder Oxolanylen darstellt;
 L³ C₁-C₆-Alkylen, worin eine Methylengruppe durch -O- oder C₂-C₆-Alkinylen ersetzt sein kann, darstellt;
 W -N(OH)C(O)NH₂ darstellt;
 A' Methylen, Vinylen oder eine direkte Bindung darstellt;
 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹, falls vorliegend, unabhängig Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl darstellen, worin eine Methylengruppe durch -O- ersetzt sein kann.

16. Verbindung nach Anspruch 1, worin

X und X' unabhängig Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy oder Trifluormethyl darstellen;
 W -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ oder -N(OM)C(O)R⁸ darstellt.

17. Verbindung nach Anspruch 1, worin

L⁴ Alkylen darstellt;

Z -N(OM')C(O)N(R¹⁰)R¹¹, -N(R¹⁰)C(O)N(OM')R¹¹, -N(OM')C(O)R¹¹ -A'C(O)N(OM')R¹¹, -A'C(O)NR¹⁰R¹¹ oder -A'C(O)OR¹⁰ darstellt.

18. Verbindung nach Anspruch 1, worin

X und X' unabhängig -H, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy oder Trifluormethyl darstellen;

L⁴ Alkylen darstellt;

W -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ oder -N(OM)C(O)R⁸ darstellt;

Z -N(OM')C(O)N(R¹⁰)R¹¹, -N(R¹⁰)C(O)N(OM')R¹¹, -N(OM')C(O)R¹¹ -A'C(O)N(OM')R¹¹, -A'C(O)NR¹⁰R¹¹ oder -A'C(O)OR¹⁰ darstellt.

19. Verbindung nach Anspruch 1, worin, wenn M oder M' Acyl darstellt, es (Alkyl)C(O), einschließlich Acetyl, Propionyl und Butyryl, darstellt.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger und eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1–19.

21. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1–19 zur Verwendung als Arzneimittel.

22. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1–19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, saisonalem und wiederkehrendem allergischem Schnupfen, Sinusitis, Conjunctivitis, Nahrungsmittelallergie, Fischvergiftung, Psoriasis, Urticaria, Pruritus, Ekzem, rheumatischer Arthritis, entzündlicher Darmkrankheit, chronischer obstructiver Lungenerkrankung, thrombotischer Erkrankung und Otitis media.

23. Verwendung nach Anspruch 22 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Asthma und saisonalem und wiederkehrendem Schnupfen.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

Fig. 1

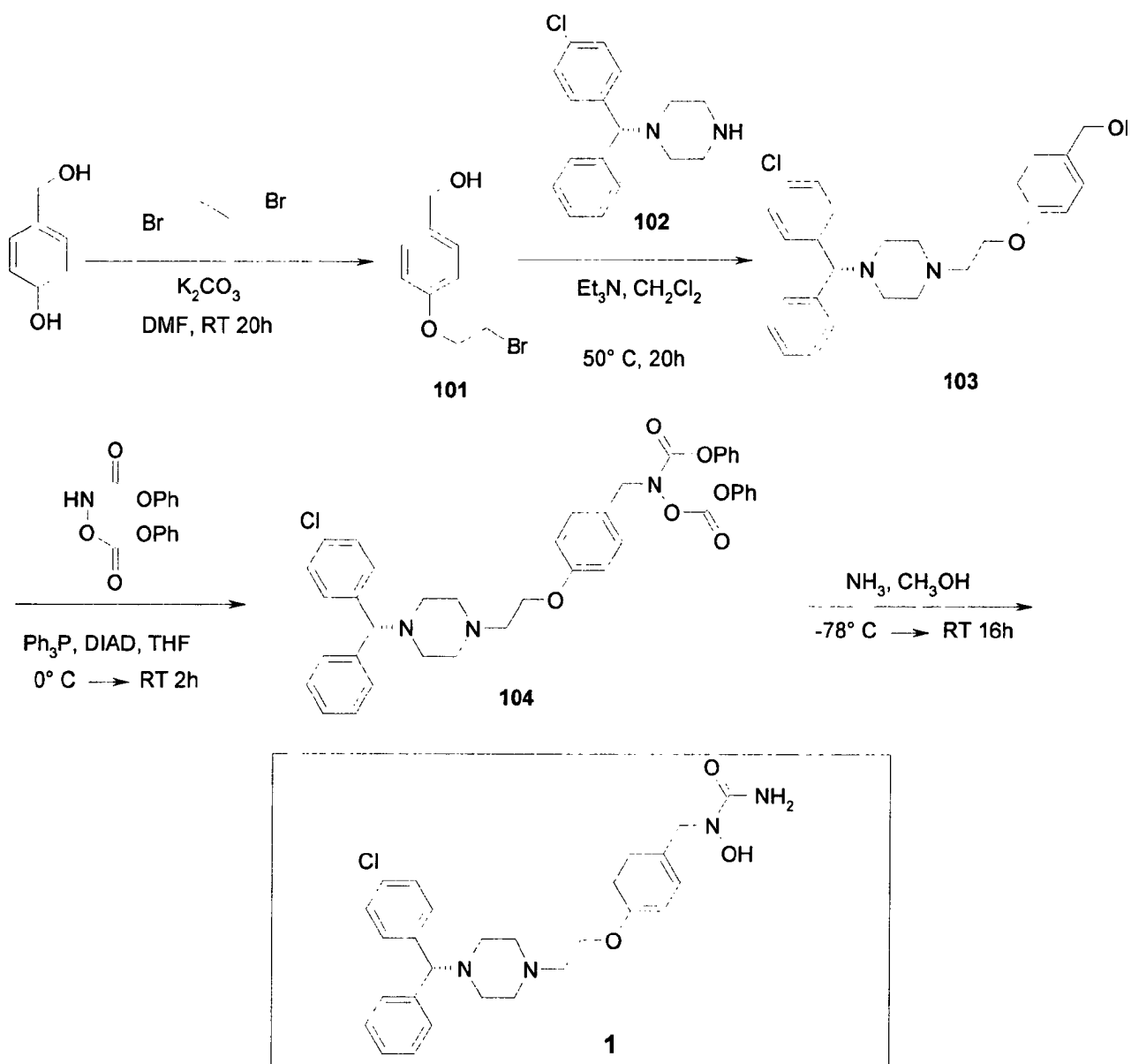


Fig. 2

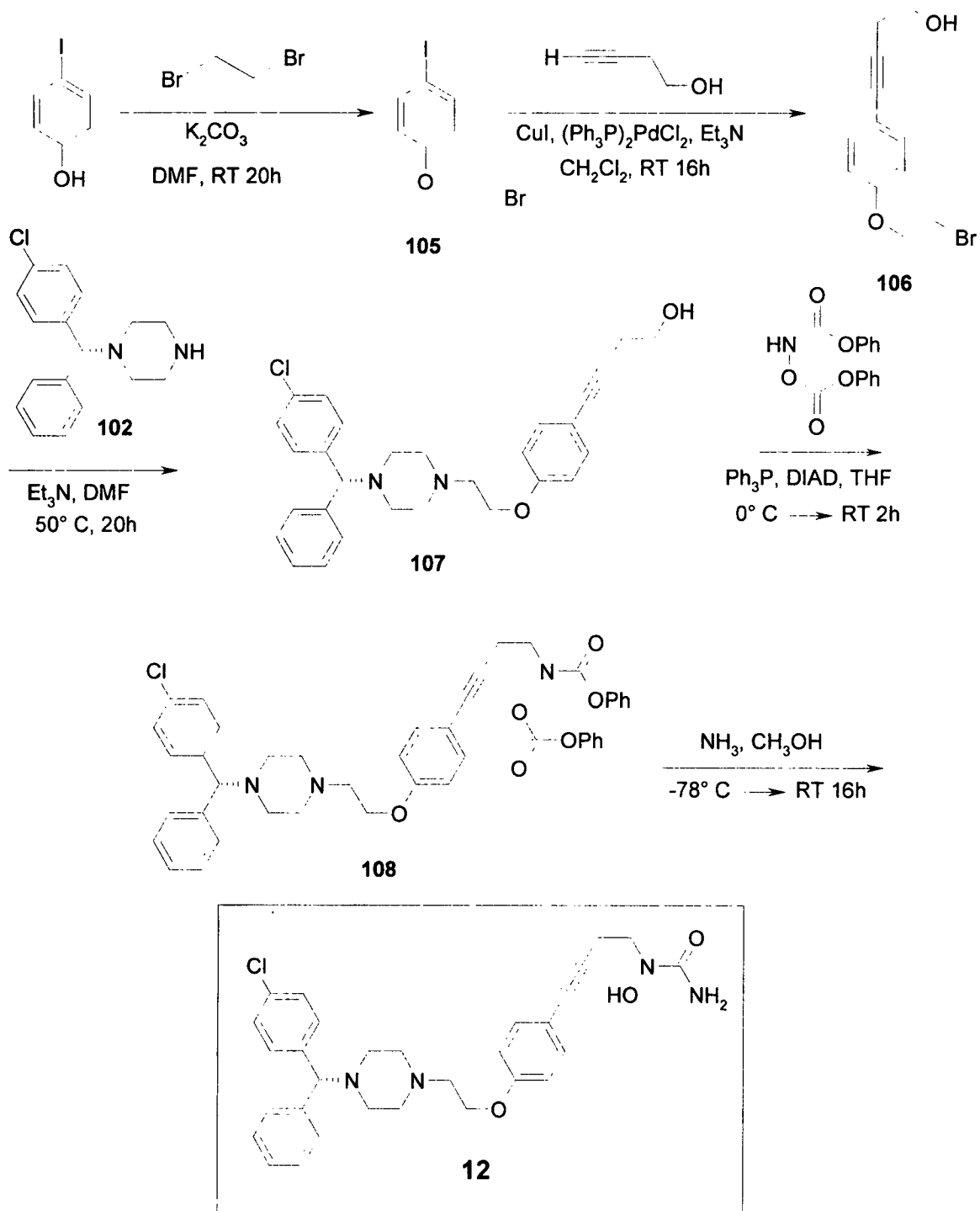


Fig. 3

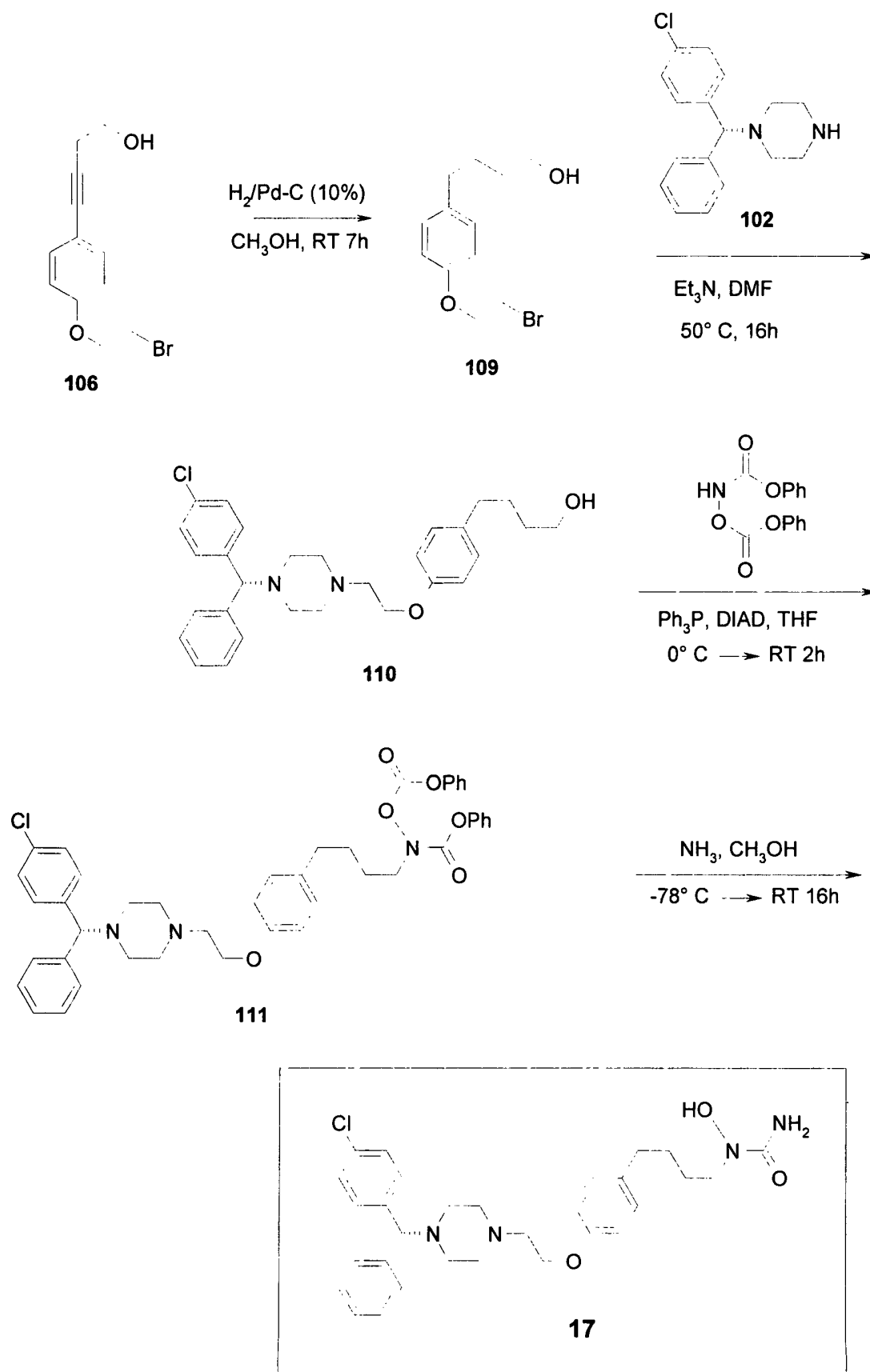


Fig. 4

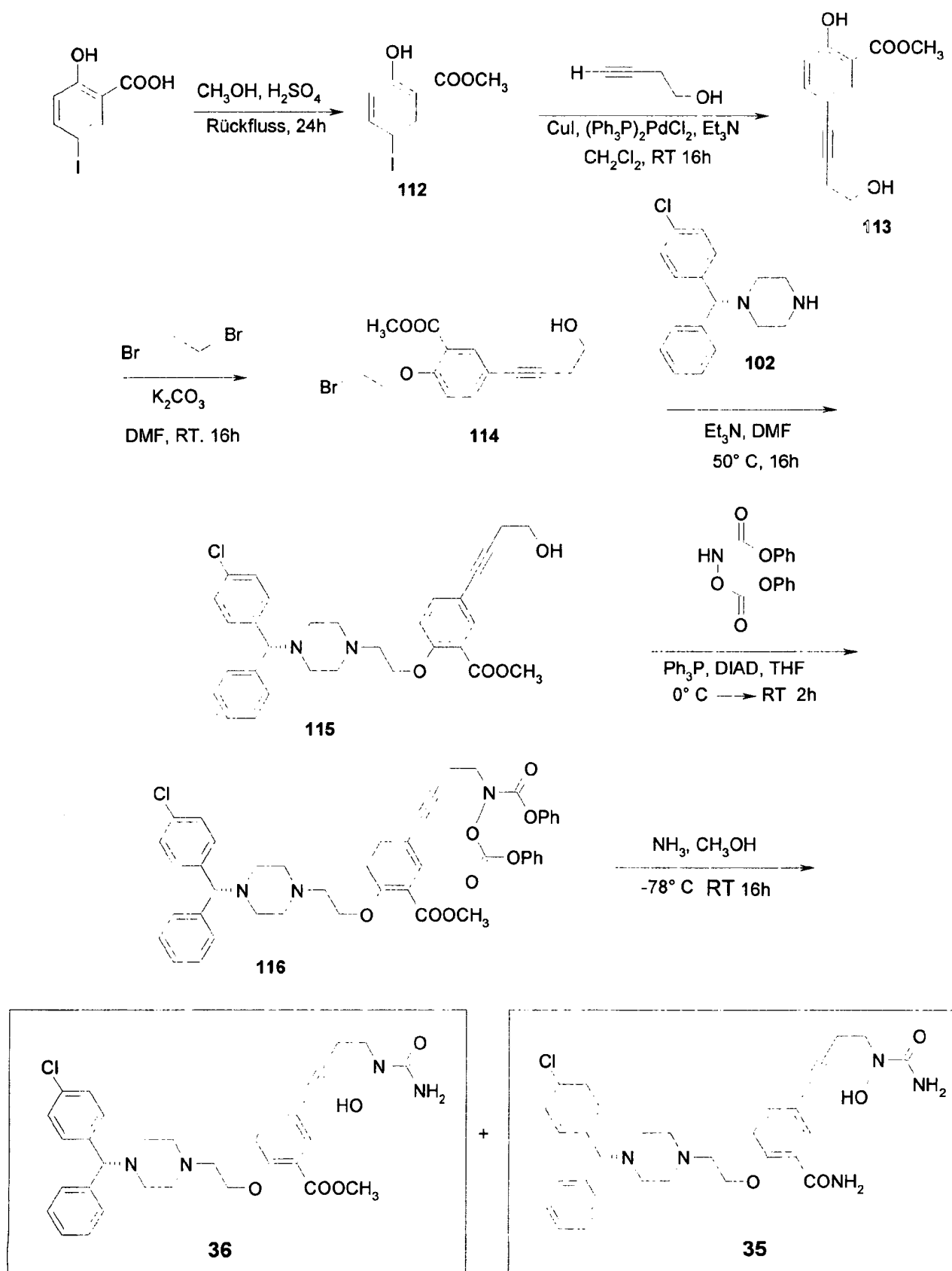


Fig. 5

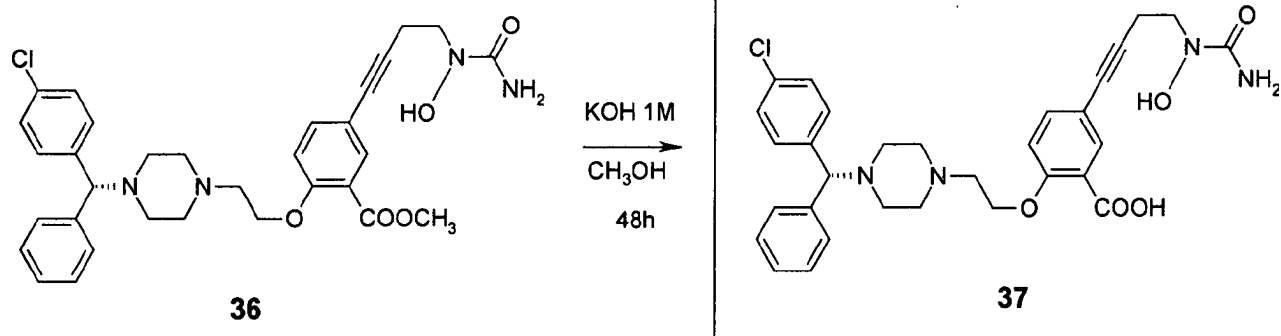


Fig. 6

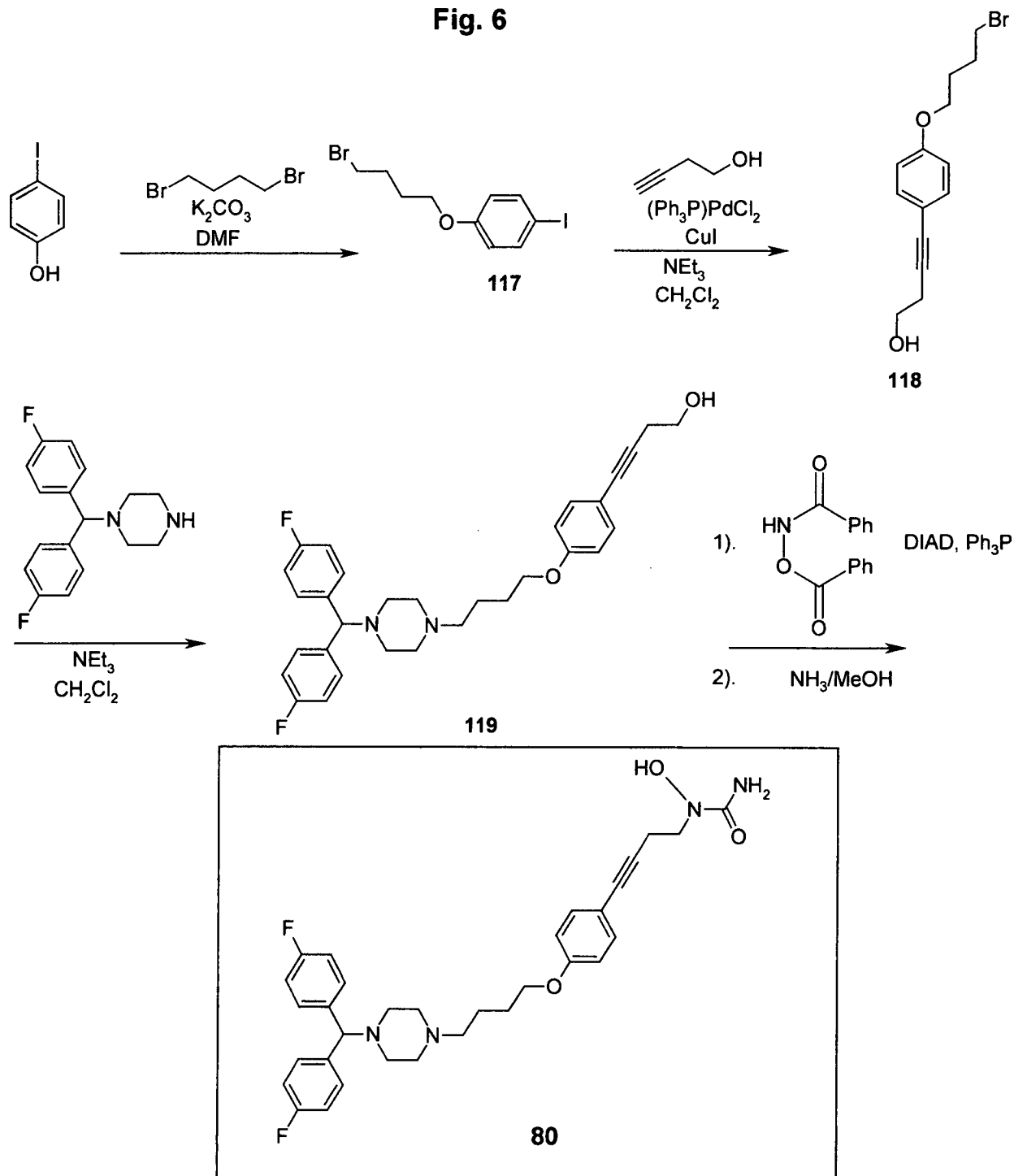


Fig. 7

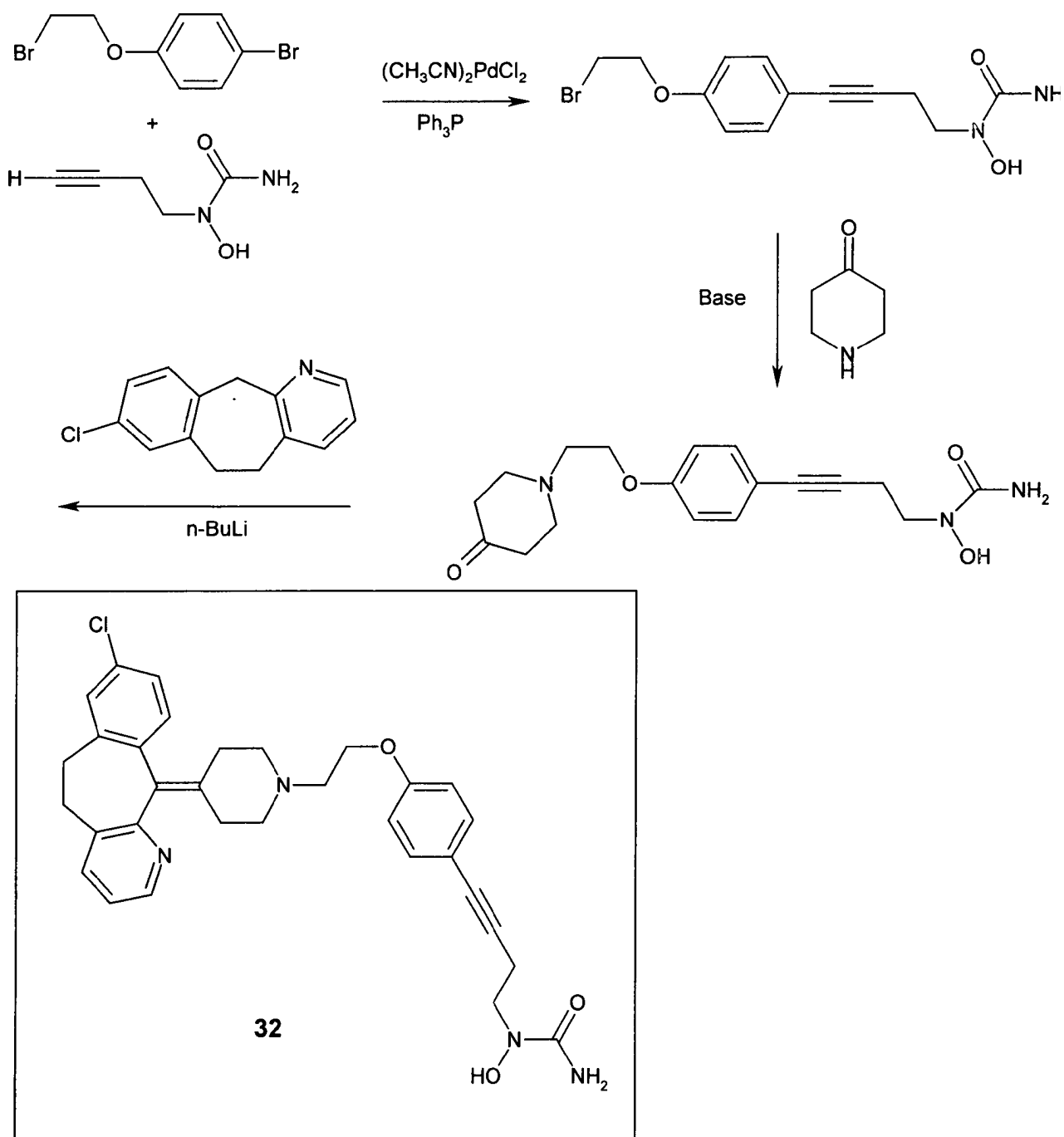


Fig. 8

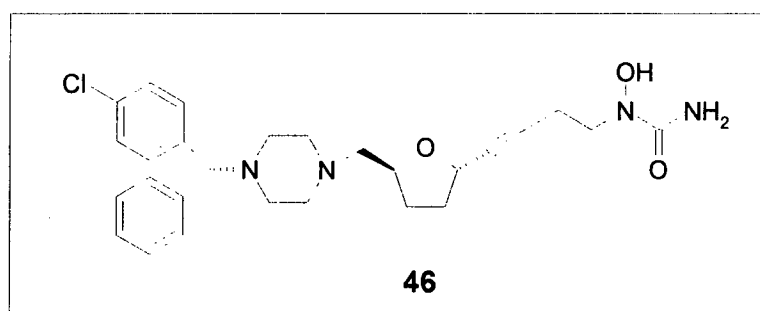
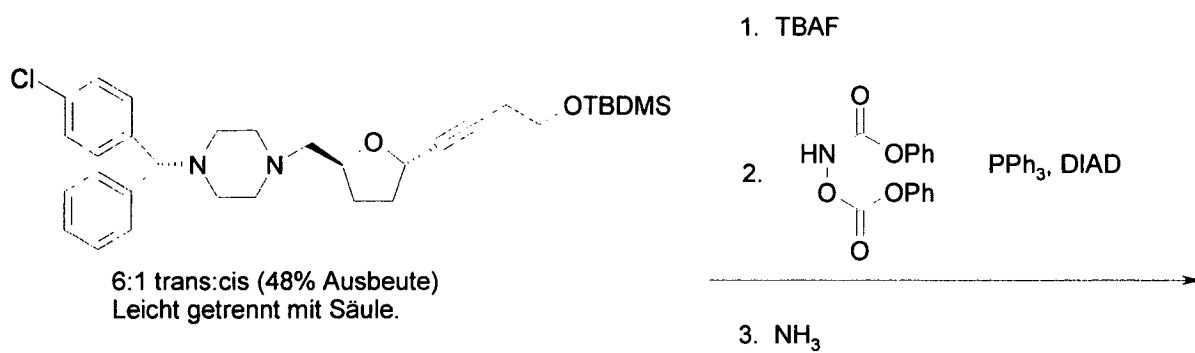
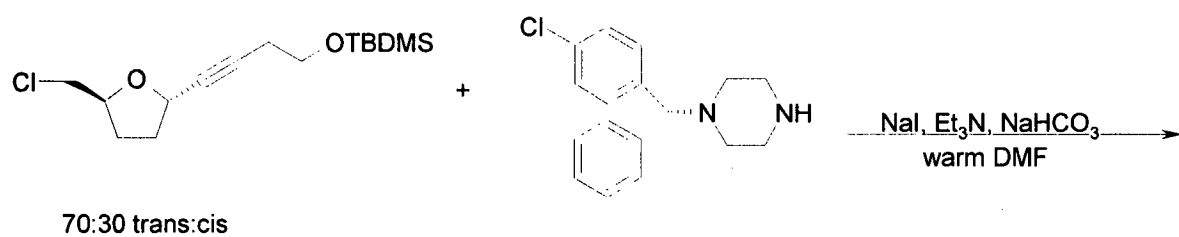
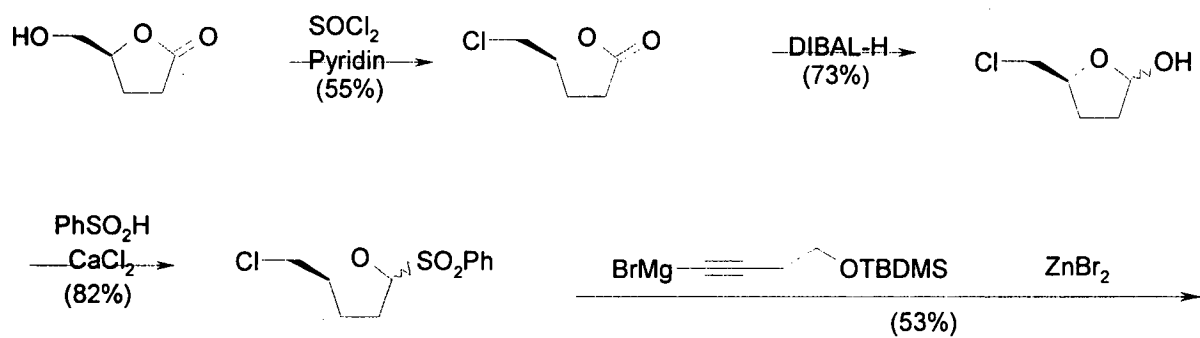


Fig. 9

