



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 30 644 T2** 2008.08.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 276 732 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 30 644.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/04137**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 919 448.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/079189**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.04.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **25.10.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **26.09.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.08.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 295/155** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

**C07D 239/42** (2006.01)

**C07D 215/38** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**MI20000836 14.04.2000 IT**

(73) Patentinhaber:

**DOMPE' pha.r.ma s.p.a., L'Aquila, IT**

(74) Vertreter:

**Gille Hrabal Struck Neidlein Prop Roos, 40593  
Düsseldorf**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ALLEGRETTI, Marcello, I-67100 L'Aquila, IT;  
BERTINI, Riccardo, I-67100 L'Aquila, IT; BIZZARRI,  
Cinzia, I-67100 L'Aquila, IT; SABBATINI, Vilma,  
I-67100 L'Aquila, IT; CASELLI, Gianfranco, I-67100  
L'Aquila, IT; CESTA, Maria Candida, I-67100  
L'Aquila, IT; GANDOLFI, Carmelo, I-67100  
L'Aquila, IT; COLOTTA, Francesco, I-67100  
L'Aquila, IT**

(54) Bezeichnung: **R-2-(AMINOARYL)-PROPIONSÄURE-AMIDE UND IHRE VERWENDUNG ZUR AKTIVIERUNG VON LEUKOCYTEN**

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

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

**Beschreibung**

## Technisches Gebiet

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Amide von R-2-Aminoarylpropionsäuren und pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese enthalten und welche in der Prävention und Inhibierung der Leukozytenverstärkung und -aktivierung und in der Behandlung von Pathologien, welche im Wesentlichen von dieser Aktivierung abhängen, verwendbar sind.

## Stand der Technik

**[0002]** Viele physiologische Prozesse erfordern, dass Zellen in einem engen Kontakt mit anderen Zellpopulationen und/oder den extrazellulären Matrices stehen. Diese Prozesse der Adhäsion sind wie auch immer erforderlich für die Aktivierung, Migration, Proliferation und Zellunterscheidung. Einige Familien von zellulären Adhäsionsmolekülen (CAM), welche eine wesentliche Rolle in normalen und pathophysiologischen Prozessen spielen, vermitteln Wechselwirkungen der Art Zelle-Zelle-Matrix.

**[0003]** Der Prozess der zellulären Adhäsion, welcher für die Aktivierung von Neutrophilen wesentlich ist, ist mit der Freisetzung von Cytokinen verbunden, zu welchen IL-8 und MCP-1, welche die Amplifikation des entzündungshemmenden Prozesses ermöglichen, gehören (siehe: Huang CD et al., Chang Keng J Hsueh, 22, 392, 1999; und B. Walzog et al., FASEB J., 13, 1855, 1999).

**[0004]** Die Chemokine sind wiederum funktionell unterschiedlich von anderen Cytokinen im Hinblick auf die zelluläre Spezifität von deren Wirkung. Jedes von ihnen reguliert die Migration und die Funktion einer singulären zellulären Spezies auf einem spezifischen Weg. Während beispielsweise MCP-1 die Bewegung von Monozyten beeinflusst und leitet, spielt IL-8 eine wichtige Rolle des neutrophilen chemoanziehenden Faktors.

**[0005]** Dieses wird durch die Gegenwart von hohen Konzentrationen an IL-8 in den entzündungshemmenden Bereichen und in dem umgehenden Fluid, welche im Verlauf von vielen akuten Pathologien, welche durch Neutrophile verursacht werden, gemessen werden, und durch die Prävention von gravierenden Gewebeschäden und die Reduktion der Infiltration von Neutrophilen, welche nach Verabreichung von IL-8-Antikörpern in dem Verlauf von Experimenten an Tiermodellen, welche neutrophil abhängige Pathologien zeigen, auftreten, bestätigt (siehe: Yang XD et al., J. Leukoc. Biol 66, 401, 1999). Übliche klinische Situationen, in welchen neutrophile Aktivierungen eine vorherrschende pathologische Rolle spielen, ist ein Schaden, welcher ausgehend von der cerebralen Reperfusion (Stanimirovic D und Satoh K, Brain Pathol., 10, 113, 2000) und von der Ischämie und der Reperfusion des Myokardiums resultieren.

**[0006]** Diese Beobachtungen haben die Hypothese bestätigt, dass IL-8 den Hauptmediator von neutrophil-induzierten Gewebeschäden zu solch einem Ausmaß darstellt, dass Interleukin-8 als das optimale Ziel für die therapeutische Intervention in neutrophil-abhängigen Pathologien vorgeschlagen wird (N Mukaida et al. Inflammation Res. 47 (Suppl. 3) S151, 1998). Aus diesem Grund können als eine Alternative zu der Verwendung von Antikörpern der Form von anti-IL-8 niedermolekulare Substanzen von großem klinischen Interesse und verwendbar sein, wobei diese Substanzen in der Lage sind, in die inter- und intra-zellulären Signalübermittlungskreisläufe einzugreifen und die Migration von humanen Neutrophilen, welche durch IL-8 und ähnliche Substanzen (GRO- $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , ENA-78, NAP-2, GCP-2) stimuliert werden zu inhibieren.

**[0007]** Dieses gilt zur Zeit um so mehr, als dass die bestimmende Rolle, welche die Aktivierung von einigen Kinasen und Tyrosin-Kinasen in den Dynamiken von IL-8-abhängigen Chemotaxen spielt, immer klarer wird.

**[0008]** Für eine lange Zeit wurde erwartet, dass die Aktivierung von einigen Tyrosin-Kinasen das Trigger-Ereignis des Phänomens der Chemotaxis ist, nachdem Yasui et al (J. Immunol. 152, 5922, 1994) die vollständige Inhibierung der PMN-Chemotaxis, gefolgt von der Inhibierung der Aktivität von diesen Enzymen, gezeigt haben.

**[0009]** Die erhebliche Reduktion der PMN-Chemotaxis, welche durch eine Vielzahl von chemokinischen Faktoren induziert wird und welche in genetisch modifizierten Ratten, welche arm an dem Enzym Phosphoinositid-3-Kinase (IP3K, Hirsch et al, Science, 287, 1049, 2000; Sasaki et al, Science, 287, 1040, 2000) sind, beobachtet wird, verdeutlichte vor kurzem dass dieses Enzym als die Führungskinase Primus movens der sukzessiven Kaskade von Vorgängen zu charakterisieren ist und bestätigt die Annahme, dass hinsichtlich der spezifischen und bestimmenden Rolle, welche durch die enzymatischen Prozessen der Phosphorylierung gegeben

sind.

**[0010]** In dem Phänomen der Chemotaxis, welches durch Interleukin-8 an PMN induziert wird, scheint neben der Kinase Phosphoinositid-3 eine ebenfalls wichtige Rolle PyK2 (Tyrosin-Kinase, welche reich an Prolin ist) zu spielen, dessen Aktivierung wesentlich ist für die Entwicklung der begleitenden Prozesse der zellulären Adhäsion. In dieser Hinsicht ist der Prozess der Aktivierung von PyK2, welcher durch IL-8 in PMN induziert wird, ein von IP3K abhängiger Prozess, welcher stattzufinden scheint und in den Bereichen der zellulären Membran aufzutreten scheint, welche der Härthafung zugehörig ist (Clark et al Science, 268, 233, 1995; Avraham et al, Blood, 88, 417, 1996), welche in direktem Kontakt mit den Cytogerüstproteinen sind, welche in den Adhäsionsphänomenen (z. B. Vinculin,  $\alpha$ -Actin etc.) eingreifen.

**[0011]** Darüber hinaus wird im Lichte von kürzlich gemachten Entdeckungen angenommen, dass das therapeutische Potential von neuen niedermolekularen Molekülen betreffend die Wechselwirkung mit der IL-8-abhängigen Phänomenologie der Chemotaxis durch einige Inhibierungsaktivität hinsichtlich von Faktoren erhöht wird, welche die Adhäsion und/oder die Antagonistenaktivität gegenüber einigen Integrinen wie dem sehr späten Antigen 4 (VLA-4), LPAM-1 unterstützen, um deren Anbindung an deren Liganden zu blockieren, um wirkungsvoll ab initio den Beginn dieser Kaskade der Vorgänge zu vermeiden, welche, beginnend von den intra-zellulären Adhäsionsprozessen, in eine neutrophile Aktivierung münden.

**[0012]** Vor kurzem wurden N-Acylsulfonamide und R-2-Arylpropionsäureamide beschrieben (WO 00/24710 bzw. PCT/EP01/01285), welche durch die Selektivität von deren Inhibitoraktivität von IL-8 stimulierter Chemotaxis von menschlichen Neutrophilen gekennzeichnet sind. In dem Verlauf von Studien, welche darauf gerichtet sind, deren molekularen Wirkungsmechanismen herauszufinden, wurde beobachtet, dass sie eine sehr beachtliche, von der Dosis abhängige Inhibitor-Aktivität (70% bis 80% an Inhibierung) gegenüber der Aktivität von Pyk2-Tyrosin-Kinase für Konzentrationen von  $10^{-7}$  bis  $10^{-8}$  M haben, welche nicht ungleich derjenigen Konzentrationen sind, welche eine effektive Inhibierung der IL-8 abhängigen Chemotaxis zeigen.

**[0013]** Darüber hinaus scheint die Aktivität dieser Amide und N-Acylsulfonamide von R-2-Arylpropionsäuren völlig unabhängig von deren Wirkung in der Inhibierung von Entzündungsprozessen, welche von (COX-1- und/oder COX-2)-Cyclooxygenase abhängig sind, zu sein.

**[0014]** Darüber hinaus gibt es die begründete Annahme, dass sich die Inhibierung der Prostaglandin (PG)-Synthese durch die (S)-Enantiomere von 2-Arylpropionsäuren und einigen 2-Arylessigsäuren auf lange Sicht negativ auf die Dynamiken des Entzündungsprozesses, welcher neutrophil abhängig ist, auswirken kann, in welchem die Inhibierung der PG-Synthese und damit die Entfernung von PGE2 ein Kontrollfaktor der endogenen Synthese von TNF- $\alpha$  ist. Dem gemäß kann in Konkurrenz mit demselben IL-8 TNF- $\alpha$  zusammen mit IL-6- und IL-1-Cytokinen und mit den Adhäsionsmolekülen (E-Selectin, ICAM-1 und C-reaktives Protein) den Gesamtzustand verschlechtern und die Gewebeschädigung und die Ernsthaftigkeit von Gewebeschäden im Verlauf eines akuten Myokardium-Infarktes (R. Pudil et al., Clin Chim Acta, 280, 127, 1999) verschlimmern.

#### Beschreibung der Erfindung

**[0015]** Es wurde nun herausgefunden, dass Amide von (R)-2-Phenylpropionsäuren, welche Stickstoff enthaltende Substituenten an der Phenylgruppe aufweisen, überraschende Inhibierungseigenschaften der durch IL-8 induzierten Chemotaxis aufweisen. Beispiele von solchen Substituenten sind Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen und Stickstoff enthaltende Heterocyklen. Die Verbindungen der Erfindung zeigen im Vergleich zu anderen Amididen wie diejenigen, welche in PCT/EP01/01285 beschrieben sind, eine verbesserte Wasserlöslichkeit und optimierte pharmakokinetische Eigenschaften

**[0016]** Die Stereochemie, die elektronischen, polaren und sterischen Effekte von Substituenten an dem Amidstickstoff tragen dazu bei, die Inhibierungseigenschaft der durch IL-8 induzierten Chemotaxis zu modulieren.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0017]** In den folgenden Absätzen werden Definitionen für verwendete chemische Einheiten angegeben, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen aufbauen und welche gleichmäßig für die gesamte Beschreibung und die Ansprüche insofern gelten, als dass nicht andersseitig ausdrücklich eine breitere Definition angegeben ist.

**[0018]** „(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl" oder „(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl" beziehen sich auf monovalente Alkylgruppen mit 1 bis 3 oder 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Diese Begriffe werden durch Gruppen verdeutlicht wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl und ähnliche.

**[0019]** „(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl" bezieht sich auf Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Diese Begriffe werden durch Gruppen verdeutlicht wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und ähnliche. Beispiele für (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-Gruppen sind Cyclopropylmethyl oder Cyclopentylmethyl.

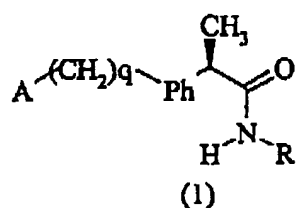
**[0020]** „Aryl" bezieht sich auf eine ungesättigte aromatische carbocyclische Gruppe mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen mit einem einzelnen Ring (z. B. Phenyl) oder mehrfach kondensierten Ringen (z. B. Naphthyl).

**[0021]** Bevorzugte Reste Aryl schließen ein Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Phenantrenyl und ähnliche.

**[0022]** „Substituiert oder unsubstituiert": soweit nicht durch andere Definitionen der individuellen Substituenten eingeschränkt, können die erwähnten Gruppen, wie „Alkyl-", „Cycloalkyl-", „Aryl"-Gruppen etc., gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sein, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus „(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl", „(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylaryl", „(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylheteroaryl", primären, sekundären oder tertiären Aminogruppen oder quaternären Ammoniumeinheiten, „Acy", „Acyloxy", „Acylamino", „Aminocarbonyl", „Alkoxycarbonyl", „Aryl", „Heteroaryl", Carboxyl, Cyano, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Nitro, Sulfoxy, Sulfonyl, Alkoxy, Thioalkoxy, Trihalomethyl und ähnliche. Im Rahmen dieser Erfindung umfasst der Begriff „Substitution" auch Situationen, in welchen benachbarte Substituenten, insbesondere wenn vicinal funktionalisierte Substituenten verwendet werden, einen Ringschluss bilden und somit z. B. Lactame, Lactone, cyclische Anhydride oder Cycloalkane, aber auch Acetale, Thioacetale und Aminale, welche durch Ringschluss z. B. gebildet werden, um eine Schutzgruppe zu erhalten, bilden.

**[0023]** „Pharmazeutisch annehmbares Salz" bezieht sich auf Salze oder Komplexe der unten beschriebenen Verbindungen der Formel I, welche die gewünschte biologische Aktivität beibehalten. Nicht einschränkende Beispiele von solchen Salzen schließen ein Säureadditionssalze, welche mit anorganischen Säuren (z. B. Salzsäure, Wasserstoffbromid, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und ähnliche) gebildet werden, und Salze, welche mit organischen Säuren wie Essigsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Ascorbinsäure, Benzoesäure, Gerbsäure, Pamon-Säure, Alginsäure, Polyglutaminsäure, Naphthalisulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure und Poly-galacturonsäure gebildet werden. Diese Verbindungen können auch als pharmazeutisch annehmbare quaternäre Salze verabreicht werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Beispiele von Salzen schließen darüber hinaus organische Basen wie Tromethamin, L-Lysin, L-Arginin und ähnliche ein.

**[0024]** Die vorliegende Erfindung betrifft Amide des (R)-Enantiomers von 2-Arylpropionsäuren der Formel (1):



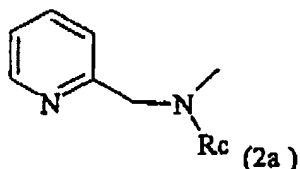
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon, worin:

q gleich 0 oder die ganzzahlige Zahl 1 ist;

Ph eine Phenylengruppe darstellt, welche mit der Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-A in deren Positionen 2, 3 oder 4 verbunden ist, und in den verbleibenden Positionen mit einem oder mehreren Substituenten, welche gleich oder verschieden sein können, ausgewählt aus (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Halogenen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Hydroxy, SH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylthio, Nitro und Haloalkyl, gegebenenfalls substituiert ist;

A darstellt:

- eine N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylaminogruppe, eine N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Dialkylaminogruppe, eine N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl(cycloalkanoyl, arylalkanoyl)-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkylaminogruppe;
- einen gesättigten oder ungesättigten stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring;
- einen Rest der Formel (2a):



worin  $R_c$  Wasserstoff,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl oder der Rest einer  $(C_1-C_3)$ -Alkansäure darstellt;

R darstellt:

- H;  $-SO_2-CH_3$ ;  $(C_1-C_3)$ -Alkyl, einen Rest der Formel  $-CH_2-CH_2-X-(CH_2-CH_2O)_n-P$ , worin P gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl;  $-CH_2CO_2R_1$ , worin  $R_1$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_3)$  ist; n eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 5 ist; X gleich O oder S ist;
- einen Rest der Formel (3)

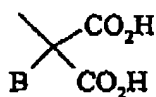
$-(CH_2)_m-\Phi$  (3)

– worin, wenn m eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist,  $\Phi$  darstellt unsubstituiertes oder substituiertes Phenylen wie oben definiert, 2-(1-Methyl-pyrrolidyl), 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 1-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 1-Methyl-4-imidazolyl, 1-Methyl-5-imidazolyl oder eine Gruppe  $-NRaRb$ , worin jedes von  $Ra$  und  $Rb$ , gleich oder verschieden, darstellt  $(C_1-C_5)$ -Alkyl oder Hydroxyalkyl  $-(CH_2)_{mi}-OH$ , worin  $mi$  eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist, oder  $Ra$  und  $Rb$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 3 bis 7 Mitgliedern darstellt; wenn m gleich 0 ist, in  $\Phi$  ausgewählt aus der Gruppe von 2- oder 4-Pyridyl, 2- oder 4-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 5-Methyl-2-pyrazinyl, 1-1,2,4-Thiadiazolyl, 3-1,2,4-Triazolyl, 3-1-Benzyl-1,2,4-triazolyl, 2-1,3-Thiazolidinyl, 2-1,3-Thiazolyl, 3-Isloxazolyl, Dihydro-isloxazol-4-yl, 5-Methyl-isloxazol-4-yl, 2-Imidazolyl, Imidazol-4-yl-5-carboxamid, Imidazol-2-yl-4,5-dicarbonitril, 5-Indanyl, 5-Indazolyl, 7-Aza-indol-3-yl, Indol-3-yl, 2- oder 3- oder 4-Chinolyl;

– einen Rest einer  $\alpha$ -Aminosäure, ausgewählt aus der Gruppe von Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Norleucin, Phenylalanin, p-Fluorphenylalanin, Tyrosin, Biphenylalanin, 2'-Methoxy-biphenylalanin, Tryptophan, 7-Azatryptophan, Histidin, S-Methylcystein, Carboxymethylcystein, Methionin, O-Methylserin, O-Ethylserin, Glycin, Phenyl- oder p-Fluorphenylglycin;

– einen Rest einer Säure, ausgewählt aus der Gruppe von  $\beta$ -Alanin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure,  $\delta$ -Aminovaleriansäure, cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure, trans-4-Amino-methylcyclohexancarbonsäure und 3-Amino-1,5-pentadionsäure;

– einen Rest der Formel (3a)



**(3a)**

worin B darstellt Wasserstoff; ein geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_5)$ -Alkyl;  $(CH_2)_{ni}-NH_2$ ;  $-(CH_2)_{ni}-NH-t$ -Butyloxycarbonyl;  $-(CH_2)_{ni}-NH$ -Benzyloxycarbonyl;  $-(CH_2)_{ni}-CO_2H$ , worin  $ni$  eine ganzzahlige Zahl zwischen 1 und 3 ist; Benzyl; p-Fluorbenzyl; p-Phenylbenzyl; p-(2-Methoxy-phenyl)-benzyl;  $-CH_2O-C_2H_5$ ;  $-CH_2-S-CH_3$ ;  $-CH_2-S-CH_2-CO_2H$ ; Indolyl-3-methyl; 7-Aza-indolyl-3-methyl;

unter der Voraussetzung, dass wenn q gleich 0 ist, R gleich  $SO_2CH_3$  ist und Ph gleich 3-Chlor-1,4-phenylen ist und A anders ist als 1,2,5-Dihydro-pyrrolidin.

**[0025]** Die letztgenannte Verbindung, worin A gleich 1,2,5-Dihydro-pyrrolidin ist, ist in WO 00/24710 beschrieben.

**[0026]** Die Salze der Verbindungen der Formel (1) mit pharmazeutisch annehmbaren Basen und Säuren sind ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

**[0027]** Ph ist vorzugsweise mit der  $-(CH_2)_q$ -A-Gruppe in 3-Position oder weiter bevorzugt in 4-Position verbunden. Ph ist noch weiter bevorzugt 1,4-Phenylen, welches unsubstituiert oder in 3-Position mit z. B. einem

Chloratom substituiert ist.

**[0028]** A ist vorzugsweise N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Methyl-N-ethyl-amino, N-Acetyl-N-methyl-amino, N-Pivaloyl-N-ethyl-amino oder ein Stickstoff enthaltender Ring, ausgewählt aus 1-Pyrrolidin, 1,2,5-Dihydro-pyrrolidin (oder 1-3-Pyrrolin), 1-Pyrrol, 1-Piperidino, in 4-Position substituiertes oder unsubstituiertes 1-Piperazino, (Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, Benzyl, Benzhydryl oder Phenyl)-4-morpholin, 4-3,5-Dimethylmorpholin und 4-Thiomorpholin.

**[0029]** Beispiele für 3- bis 7-gliedrige heterocyclische Ringe, welche durch die  $-NR_aR_b$ -Gruppe gebildet werden, umfassen 4-Morpholino, 1-Piperidino, 1-Piperazino und 4-substituierte-1-Piperazino (4-Methyl, 4-Benzyl, 4-2-Phenylethyl).

**[0030]** Beispiele von erfindungsgemäßen Verbindungen sind wie folgt:

R-N-2-[4-(Pyrrolidin-1'-yl)methylphenyl]propionyl-methansulfonamid;  
 R-N-2-[4-(4'-Benzyl-piperazin-1'-yl-aminomethyl)-phenyl]-propionyl-methansulfonamid;  
 (R,S')-2-[3'-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl]-N-(2-carboxyethyl)propionamid;  
 (R)-2-[(3-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl)-N-(2-methoxycarbonylmethyl)-propionamid;  
 (R,S')-2-[(3-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl)-N-[1(3,5-dimethyl-benzyloxycarbonyl)-ethyl-2-(3-indolyl)]-propionamid;  
 (R,S')-2-[(3-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl)-N-[1-(benzyloxycarbonyl)ethyl-2-(4'-fluorophenyl)]-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(3-pyrrolin-1-yl)-phenyl]-propionamid;  
 (R)-2-[3-Chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1)phenyl]-N-(N',N'-dimethylaminopropyl)-propionamid;  
 (R)-2-[3-Chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1)phenyl]-N-(bis-carboxymethyl)-propionamid;  
 R(-)-2-[3-Chlor-4-(piperidin-1-yl)phenyl]-N-(2"-hydroxyethoxy-ethyl)-propionamid;  
 (R)-2-(4-Morpholinophenyl)-N-(4'-pyrimidinyl)-propionamid;  
 R-2-[4-((N-Ethyl-N-chinol-2'-yl-methyl-amino)-methyl)phenyl]-N-(2'-allyloxycarbonyl-methyl)-propionamid;  
 (R,R')-2-[3-Chlor-4-(piperidin-1-yl)]-N-[1'-methyl-2'-(2"-hydroxyethoxy)ethyl]-propionamid;  
 (R)-2-(4-Morpholinophenyl)-N-(4'-pyrimidinyl)-propionamid;  
 (R)-2-[4-((N-Ethyl-N-chinol-2-yl-methylamino)methyl)phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-N-(2'-pyridyl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(3-pyrrolin-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(1H-pyrrol-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-N-(1,3-thiazol-2-yl)-propionamid;  
 R-2-[4-(Morpholin-4-yl-aminomethyl)-phenyl]-N-(pirazin-2-yl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(3'-pyrrolin-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyrimidinyl)-propionamid;  
 R-2-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid;  
 R-2-[4-(3-Pyrrolin-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyridylethyl)-propionamid;  
 R-2-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-N-(1-imidazol-ethyl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-N-(2'-pyridyl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(3-pyrrolin-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(1H-pyrrol-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-N-(1,3-thiazol-2-yl)-propionamid;  
 R-2-[4-(Morpholin-4-yl-aminomethyl)-phenyl]-N-(pyrazin-2-yl)-propionamid;  
 R-2-[3-Chlor-4-(3'-pyrrolin-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyrimidinyl)-propionamid;  
 R-2-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid;  
 R-2-[4-(3-Pyrrolin-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyridylethyl)-propionamid;  
 R-2-(4-Piperidin-1-yl-phenyl)-N-(1-imidazol-ethyl)-propionamid;  
 (R)-2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl-methyl)phenyl]-propionylmethansulfonamid;  
 (R)-2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl-methyl)phenyl]-N-(2-carboxyethyl)-propionamid;  
 (R)-2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl-methyl)phenyl]-propionamid.

**[0031]** Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (1), worin die Phenylen-Gruppe Ph ein nicht-substituierte 1-4-Phenylen oder ein C-3-, C-5-disubstituierte Phenylene ist.

**[0032]** Darüber hinaus sind als Verbindungen der Formel (1) bevorzugt, in welchen R ein Aminosäurerest wie Glycin, Aminomalonsäure, Benzyl- und p-Fluorbenzylaminomalonsäure oder der Rest einer von einer monocarboxylischen oder bicarboxylischen Aminosäure ist.

**[0033]** Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (1), in welchen R ein Rest von L-Alanin, L-Phenylalanin, L-p-Fluor-phenylalanin, L-Methionin oder L-p-(2'-Methoxy-phenyl)-phenylalanin ist.

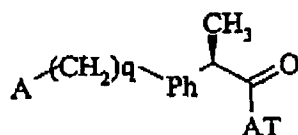
**[0034]** Bevorzugte Amide der Formel (1) sind diejenigen, in welchen R gleich H, eine  $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ -Gruppe, ein Polyoxyethylenrest der Formel  $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_2-\text{P}$  ist, worin P gleich H, Methyl, Ethyl, Isopropyl oder  $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}_1$  ist, worin  $\text{R}_1$  gleich H oder  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -Alkyl ist.

**[0035]** Bevorzugte Amide der Formel (1) sind diejenigen, in welchen R ein Substituent der Formel (3) ist



in welcher, wenn m eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist,  $\Phi$  ein basischer Rest ist, welcher ausgewählt ist aus den Gruppen von N,N-Diethylamin, 4-Morpholyl, 1-Piperidyl, 1-(4-Benzyl)piperazinyl, 1-(4-Diphenylmethyl)-piperazinyl und 1-(4-(4',4''-Difluor-diphenyl)methyl)-piperazinyl, während, wenn m gleich null ist,  $\Phi$  vorzugsweise ein heteroarylischer Rest wie 2- oder 4-Pyridyl, 2- oder 4-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-1,3-Thiazolyl, 2-1,3-Thiazolidinyl oder 2-Imidazolyl, noch weiter bevorzugt 4-Pyridyl ist.

**[0036]** Die Verbindungen der Erfindung, wie in Formel (1) definiert, werden unter Verwendung von bekannten Verfahren, bestehend aus der Reaktion einer aktivierten Form einer Säure der Formel (4) erhalten:



(4)

worin A und  $(\text{CH}_2)_q$  wie vorstehend definiert sind und AT einem Rest entspricht, welcher die Carboxylgruppe aktiviert, mit einem Amin der Formel (5):



unter nicht racemisierenden Bedingungen in der Gegenwart, falls gewünscht, eines molaren Überschusses einer Base.

**[0037]** Beispiele für aktivierte Formen der Säuren der Formel (4) ( $\text{AT} = \text{H}$ ) sind die entsprechenden Chloride ( $\text{AT} = \text{Cl}$ ), Imidazolidine ( $\text{AT} = 1\text{-Imidazol}$ ), Ester mit Phenolen wie p-Nitrophenol ( $\text{AT} = \text{p-NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{O-}$ ) oder aktivierte Formen, welche durch die Reaktion in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder einem Carbodiimid (wie Cyclohexylcarbodiimid) erhalten werden.

**[0038]** In den primären Aminen der Formel (5) hat R die oben definierte Bedeutung: Die Reaktionen für die Herstellung der Amide der Formel (1) werden üblicherweise bei Raumtemperatur unter Verwendung von herkömmlichen aprotischen oder aprotischen Lösemitteln, welche bevorzugt trocken über ein Molekularsieb aufbewahrt werden, oder Mischungen davon durchgeführt.

**[0039]** Diese Lösemittel umfassen Ester wie Ethylacetat, Methylacetat, Ethylformiat, Nitrile wie Acetonitril, gradkettige oder cyclische Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylether, Sulfolan, Amide wie Dimethylformamid, Formamid, halogenierte Lösemittel wie Dichlormethan, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Chlorbenzol und heteroaromatische Kohlenwasserstoffe wie Pyridin und Picolin.

**[0040]** Die Reaktionen können in der Gegenwart einer Base durchgeführt werden. Bevorzugte anorganische Basen sind Alkali- oder Erdalkalicarbonat und -bicarbonate wie fein gemahlenes Kaliumcarbonat, Kaliumbicarbonat und Mg- und Ca-Carbonate.

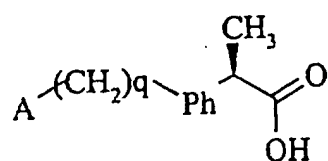
**[0041]** Falls gewünscht, können die Verbindungen der Formel (1) in andere Verbindungen der Formel (1) durch Abspalten von Schutzgruppen und/oder durch selektive Hydrolyse der Estergruppen umgewandelt wer-

den. Eine insbesondere bevorzugte Estergruppe ist Allyl, welche unter hoch selektiven Bedingungen, z. B. basierend auf dem Transfer der Allyl-Gruppe auf ein Morpholin-Molekül, welches, in der Gegenwart eines Pd(0)-Katalysators, als ein Transfermittel für Wasserstoff und als nukleophiler Akzeptor gemäß dem Verfahren, welches in J. Org. Chem., 54, 751, 1989 beschrieben ist, wirkt.

**[0042]** Schließlich kann, falls gewünscht, eine Verbindung der Formel (1) in ein Salz unter Verwendung von pharmazeutisch annehmbaren Säuren oder Basen umgewandelt werden.

**[0043]** Beispiele von pharmazeutisch annehmbaren Säuren umfassen Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure oder mono- oder polyfunktionelle organische Säuren wie Essigsäure, Benzoesäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Oxalsäure und Malonsäure.

**[0044]** Beispiele von pharmazeutisch annehmbaren Salzen sind diejenigen mit den Kationen der Alkali- und Erdalkalimetalle, vorzugsweise Natrium und Magnesium, und diejenigen mit organischen Basen wie Tromethamin, D-Glucosamin, Lysin, Arginin und Tetraethylammonium. Die R-Enantiomere von 2-(Aminoaryl)propionsäuren der Formel (4a)



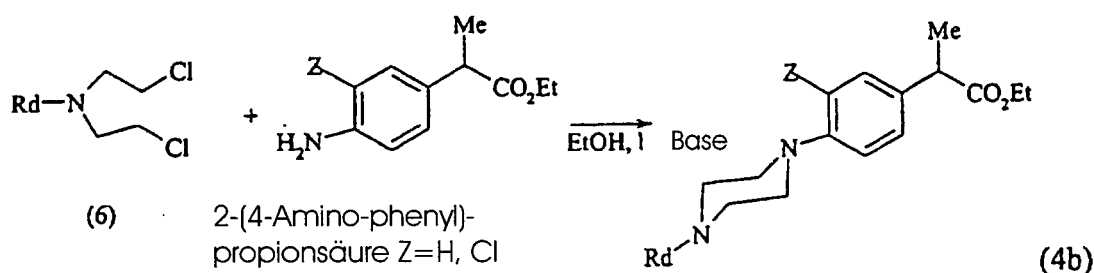
(4a)

sind bekannte Verbindungen, welche, im Unterschied zu den entsprechenden S-Enantiomeren, dadurch gekennzeichnet sind, dass sie keine wirkungsvollen Inhibitoren von Cyclooxygenase-Enzymen sind.

**[0045]** Unter den R-2-Aryl-propionsäuren der Formel (4a), worin q gleich Null ist, sind insbesondere die folgenden bevorzugt:

R-2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1)-phenyl]-propionsäure, R-2-[4-(1H-Pyrrol-1)-phenyl]-propionsäure, R-2-[4-(1H-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-propionsäure, R-2-(4-Piperidinophenyl)-propionsäure, R-2-(4-Morpholinophenyl)-propionsäure, R-2-(4-Thiamorpholinophenyl)-propionsäure, R-2-(4-(4'-Benzyl-piperazin-1'-yl)-phenyl)-propionsäure und seine 3-Chlor-Derivate sowie R-2-(4-(4'-Benzhydryl-piperazin-1'-yl)-phenyl)-propionsäure und seine 3-Chlor-Derivate. Alle diese Säuren sind bekannte Verbindungen und werden unter Verwendung von bekannten Verfahren erhalten. Allgemeine Vorschriften für die Synthese und die optische Auflösung von den Säuren der Formel (4a; q = 0) sind den US-Patenten US 3,641,040; US 3,993,763; US 3,997,669 und US 4,337,264 zu entnehmen. Insbesondere wird in diesen Patenten die Synthese der Methyl- und Ethylester von 2-(4-Aminophenyl)-propionsäure und des 2-(3-Chlor-4-aminophenyl)-propionsäure-Derivates beschrieben, welche, durch Reaktion mit einem geeigneten  $\alpha,\omega$ -Alken oder Alken, welches verschiedenartig substituiert ist, in das gewünschte 1-Aza-cycloalkan oder -cycloalken umgewandelt wird.

**[0046]** Im übrigen zeigt das folgende Reaktionsschema das Verfahren zur Herstellung, welches in der Synthese von Estern von 2-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)propionsäuren der Formel (4b) verwendet wird,



ausgehend von einem Ester der 2-(4-Amino-phenyl)-propionsäure durch Reaktion mit einem Bis-(2-chlorethyl)amin der Formel (6), worin  $R_d$  gleich Boc,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzhydryl oder 4,4'-Difluorbenzhydryl ist.

**[0047]** Unter den R-2-Aryl-propionsäuren der Formel (4), in welchen q die ganzzahlige Zahl 1 ist, sind die folgenden insbesondere bevorzugt: R-2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-methyl)-phenyl]-propionsäure, R-2-[4-(1H-pyrrol-1-methyl)phenyl]-propionsäure, R-2-[4-(1H-Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure, R-2-[4-(1H-Pyrrolidin-3-one-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure, R-2-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure, R-2-(4-Piperidin-4-an-1-yl-methyl-phenyl)-propionsäure, R-2-(4-Morpholin-4-yl-methyl-phenyl)-propionsäure, 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-phenyl-propionsäure, 8-2-[4-(4'-Benzyl-piperazin-1'-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure und 2-[4-(4'-Benzhydrylpiperazin-1'-yl-methyl)phenyl]-propionsäure.

**[0048]** Deren Herstellung basiert auf der Umwandlung des tert-Butylesters von einer 2-Tolyl-propionsäure in das entsprechende Br-Methyl-Derivat, welches dann in den tert-Butylester einer Säure der Formel (4a, q = 1) durch Reaktion mit dem gewünschten Amin der Formel A-H (worin A wie vorstehend definiert ist) umgewandelt wird.

**[0049]** Die Allyl- und Benzyl-Ester von  $\alpha$ - oder  $\omega$ -Aminosäuren sind bekannte kommerziell erhältliche Produkte oder sie können hergestellt werden unter Verwendung bekannter Methoden; für die Herstellung von Allyl-Estern siehe z. B. H. Waldmann und H. Kunz, Liebigs Ann. Chem., 1712, 1983 und J. Org. Chem, 1989 bereits zitiert; für die Herstellung von Benzyl-Estern siehe z. B. MacLeod AM et al, J. Med. Chem., 37,1269,1994.

**[0050]** Für die Bewertung der pharmakologischen Aktivität wurden einige Verbindungen der Erfindung der Formel (1) in in vitro-Experimenten an polymorphonukleotiden Leukozyten verwendet (im Folgenden als PMN bezeichnet), welche ausgehend von mit Heparin behandeltem menschlichem Blut, welches freiwilligen gesunden menschlichen Objekten entnommen wurde, mittels Sedimentation auf Dextran, gefolgt von der Verfahrensweise, welche durch W. J. Ming et al, J. Immunol., 138, 1469, 1987 beschrieben wurde, erhalten wurden. Jede der untersuchten Verbindungen wurde für 10 Minuten bei einer Temperatur von 37°C präinkubiert. In den Chemotaxis-Experimenten, welche auf die Messung der Aktivität Tyrosin-Kinase gerichtet waren, und in denjenigen, welche auf die Messung des cytosolischen Gehalts an  $Ca^{2+}$  gerichtet waren, wurde menschliches rekombinantes Interleukin-8 (rhIL-8, Pepro Tech) verwendet: das lyophilisierte Protein wurde in HBSS (Hanck's balanced salts solution) bei einer Konzentration von 100 mcg/ml aufgelöst und dann auf Konzentrationen von 10 ng/ml in den Chemotaxis-Experimenten und auf 50 bis 500 ng/ml in der Bewertung der intrazellulären Modifikationen von  $Ca^{2+}$  (z. B.  $[Ca_{2+}]_i$ ) und auf 400 ng/ml in der Bewertung der Aktivität Tyrosin-Kinase verdünnt.

**[0051]** Während dem Chemotaxis-Test (gemäß W. Falket et al, J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980) wurden PVP-freie Filter mit 5  $\mu$ m-Poren und Mikrokammern verwendet, welche für die Durchführung von Replikationen geeignet waren. Die Verbindungen wurden in einem Konzentrationsbereich von  $10^{-6}$  bis  $10^{-10}$  M unter Verwendung von R(-)-2-(4-Isobutylphenyl)-propionylmethansulfonamid, dessen  $ED_{50}$  gleich  $10^{-9}$  M als Referenzstandard ist, bewertet.

**[0052]** Darüber hinaus waren die Verbindungen der Erfindung in der Lage, die durch IL-8 induzierte Tyrosin-Kinase-Aktivität zu inhibieren, welche insbesondere kritisch für die PMN-Chemotaxis ist (Yasui et al, 1994, bereits zitiert). Diese Bewertung wurde durchgeführt unter Verwendung der Methode, welche von L'Heureux et al, Blood, 85, 522, 1995 beschrieben ist. Darüber hinaus waren einige Verbindungen der Erfindung in der Lage, den durch IL-8 induzierten Anstieg der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Ionenkonzentration zu inhibieren, wobei diese Bewertung gemäß dem Experimentiermodell, welches durch C. Bizzarri et al., Blood, 86, 2388, 1995 beschrieben wurde, durchgeführt wird.

**[0053]** Wie bereits ausgeführt, zeigten die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht die Fähigkeit, CO-Enzyme zu inhibieren, wenn sie ex vivo in dem Blut in toto gemäß der Verfahrensweise bewertet wurden, welche in Patrignani et al, in J. Pharmacol. Exper. Ther., 271, 1705, 1994 offenbart ist. Darüber hinaus zeigten die Verbindungen der Erfindung der Formel (1) in annähernd allen Fällen, in den Konzentrationsbereichen von  $10^{-5}$  bis  $10^{-7}$  M keine Wechselwirkung mit der Bildung von  $PGE_2$ , welches in den Maus-Makrophagen durch Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS, 1  $\mu$ g/ml) induziert wurden. Jede Inhibierung der  $PGE_2$ -Bildung, welche festgestellt werden kann, ist größtenteils an der Grenze der statistischen Signifikanz und meistens weniger als 15 bis 20% des Basiswertes.

**[0054]** Diese insignifikante Inhibierung der  $PGE_2$ -Synthese ermöglicht den Verbindungen der Erfindung der Formel (1) klar in (S)-Enantiomeren von 2-Arylpropionsäuren und von Amiden davon eingeteilt zu werden, wel-

che aufgrund deren besonderen Inhibierung der PGE<sub>2</sub>-Synthese, im Gegensatz ein Stimulus für dieselben Maus-Makrophagen bilden, um die Synthese von TNF- $\alpha$  zu verstärken.

**[0055]** Es ist bekannt, dass eine Amplifikation der Synthese TNF- $\alpha$  die Amplifikation der Aktivierung von Neutrophilen ermöglicht und deren Chemotaxis neben dem Bestehen eines Stimulus der IL-8-Synthese bevorzugt. Die Verbindungen der Erfindung der Formel (1) zeigen keine Wechselwirkungen mit der PG-Synthese, während ein inhibierender Effekt für einige davon gegenüber der Synthese von TNF- $\alpha$  beobachtet wurde, welche üblicherweise in Makrophagen durch LPS stimuliert wird, wobei ein inhibierender Effekt ebenso gegenüber der Synthese derselben Cytokine nach Stimulation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> beobachtet wird.

**[0056]** Unter der Berücksichtigung des experimentellen Befundes, welcher oben diskutiert ist, und unter der Berücksichtigung von IL-8 und seinen Derivaten als die wichtigsten Mediatoren und Promotoren von neutrophiler Infiltration in Pathologien wie Psoriasis (R. J. Nicholoff et al., Am. J. Pathol., 138, 129, 1991), der rheumatischen Arthritis (M. Selz et al., J. Clin. Invest., 87, 463, 1981), der eitrigen Dickdarmentzündung (Y. R. Mahla et al., Clin. Sci, 82, 273, 1992) dem akuten Atemwegsversagen der ideopatischen Fibrose (E. J. Miller bereits zitiert und P. C. Carre et al., J. Clin. Invest., 88, 1882, 1991), der Glomerulonephritis (T. Wada et al., J. Exp. Med., 180, 1135, 1994) und in der Prävention von Schäden durch Ischämie und Reperfusion sind die Verbindungen der Erfindung insbesondere dazu geeignet, diese therapeutischen Ziele zu erreichen.

**[0057]** Zu diesem Zweck werden die Verbindungen der Erfindung auf übliche Weise in pharmazeutische Zusammensetzungen unter Verwendung von herkömmlichen Techniken und Ezipienten wie solche, welche z. B. beschrieben sind in „Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook“, Mack Publishing, New York, 18 Auflage, 1990, formuliert.

**[0058]** Die Zusammensetzungen der Erfindung können intravenös, als ein Bolus oder oral in der Form von Kapseln, Tabletten, Sirup und Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung sowie in Präparationen für die dermatologische Verwendung (Cremes, Lotionen, Sprays und Salben) verabreicht werden.

**[0059]** Die mittlere tägliche Dosis hängt von verschiedenen Faktoren wie der Ernsthaftigkeit der Erkrankung und von den Bedingungen des Patienten (Alter, Geschlecht und Gewicht) ab.

**[0060]** Die Dosis beträgt im Allgemeinen von 1 mg oder einigen wenigen mg bis 1500 mg der Verbindungen der Formel (1) pro Tag, gegebenenfalls in mehreren Verabreichungen unterteilt. Höhere Dosen können für lange Zeiträume aufgrund der geringen Toxizität der Verbindungen der Erfindung verabreicht werden.

**[0061]** Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung.

**[0062]** In der Beschreibung der absoluten Konfiguration der einzelnen chiralen Substituenten, welche in den Verbindungen der Erfindung zugegen sein können, werden in der Regel Apizes (z. B. R', S', S" etc.) verwendet, um die absolute Konfiguration, welche in dem Substituenten R, welcher mit dem Stickstoffatom dieser Verbindungen verbunden ist, zugegen ist, anzuzeigen.

**[0063]** Beispiele für Abkürzungen sind: THF für Tetrahydrofuran, DMF für Dimethylformamid, AcOEt für Ethylacetat, HOBT für 1-Hydroxybenzotriazol und DCC für Dicyclohexylcarbodiimid.

#### Beispiel 1

##### R-N-2-[4-(Pyrrolidin-1'-yl)methylphenyl]propionyl-methansulfonamid

**[0064]** N,N-Dimethylaminopyridin (2,4 g, 0,02 mol), N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (3,73 g, ~0,02 mol) und Methansulfonamid (1,85 g, 0,02 mol) werden in dieser Reihenfolge zugegeben, um eine Lösung von 2-[(4-(Pyrrolidin-1'-yl)methylphenyl]propionsäure (4 g, ungefähr 0,019 mol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) zu erhalten. Die Mischung wird unter Rühren über Nacht stehen gelassen. Das Lösemittel wird unter Vakuum entfernt und der Rest wird mit Ethylacetat aufgenommen (3 × 15 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser zur Neutralisierung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Der Rest wird auf einer Silikagelsäule gereinigt, um 3,15 g an R-N-2-[4-(Pyrrolidin-1'-yl)methylphenyl]propionyl-methansulfonamid zu erhalten.

## Beispiel 2

## R-N-2-[4-(4'-Benzyl-piperazin-1'-yl-aminomethyl)-phenyl]-propionylmethan-sulfonamid

**[0065]** Methansulfonamid (2,3 g, 0,0243 mol) wird zu einer Suspension von t-BuOK (2,73 g, 0,0244 mol) in trockenem THF (30 ml) gegeben. Die Mischung wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann auf  $-25^{\circ}\text{C}$  gekühlt; dann wird eine vorgekühlte Lösung an Imidazolidin von R-[4-(4'-Benzyl-piperazin-1'-yl)aminomethyl-phenyl]-propionsäure (5,45 g, 0,019 mol) in THF (10 ml) zugegeben. Bei dieser Temperatur wird für 2 Stunden und dann für 1 Stunde bei  $0^{\circ}\text{C}$  weiter gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 0,04 Mol Äquivalenten einer Lösung von Eisessig AcOH in THF neutralisiert. Nach Abtrennen der organischen Salze, welche sich abgeschieden haben durch Filtration, wird das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft und der ölige Rückstand wird zwischen Dichlormethan (30 ml) und einer Lösung von 2,5%igem  $\text{NaHCO}_3$  aufgeteilt.

**[0066]** Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels und Reinigung an einer Silikagel-Säule werden 4,05 g an R-2-[4-(4'-Benzyl-piperazin-1'-yl-aminomethyl)-phenyl]-propionylmethansulfonamid erhalten.

## Beispiel 3

## (R,S')-2-[3'-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl]-N-(2-oarboxyethyl)-propionamid

**[0067]** Zu einer Lösung von R-2-[3-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl]-propionsäure (6,4 g;  $\sim 22,1$  mmol) in DMF (20 ml), welche auf ungefähr  $T = 0^{\circ}\text{C}$  gekühlt ist, werden unter Rühren 3 g an HOBT (22,2 mmol) zugegeben. Nach 15' wird eine Mischung von L-Alaninmethylesterhydrochlorhyd (3,2 g,  $\sim 22,2$  mmol) und Triethylamin (3 ml) in DMF (5 ml) gegeben; schließlich wird anschließend DCC in Portionen bis zu einer Gesamtmenge von 5 g (24,24 mmol) zugegeben. Die Mischung wird unter Rühren für 2 Stunden bei  $T = 0^{\circ}\text{C}$  gehalten und danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach dem Entfernen des Dicyclohexylharnstoff-Niederschlag durch Filtration wird das Filtrat bis auf ein kleines Volumen aufkonzentriert und zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Lösung von  $\text{NaHCO}_3$  aufgeteilt. Die organischen Phasen werden vereinigt und gründlich mit 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  reextrahiert, die Säureextrakte werden kombiniert, Eis wird zugegeben und 2N NaOH wird bis zur Neutralisierung zugegeben, dann wird mit AcOEt (50 ml) reextrahiert. Die organische Phase wird mit einer 10%igen Lösung von Natriumsulfat (20 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Verdampfen des Lösemittels bei reduziertem Druck wird ein Rest erhalten, welcher in Hexan (60 ml) suspendiert und unter Rühren über Nacht zu der Abscheidung von einem Niederschlag von weißen Kristallen führt, welche aus (R,S')-2-[3'-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl]-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-propionamid (4,9 g,  $\sim 16,84$  mmol) bestehen.

**[0068]** Eine Lösung von 2 g (6,87 mmol) der Verbindung in Dioxan (9 ml) wird mit dem gleichen Volumen von 1 N NaOH (9 ml) versetzt und unter Rühren bei Raumtemperatur über Nacht gehalten. Nach Verdünnen mit Wasser und Eis (130 ml) wird sie mit 2N  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  bis zu einem pH-Wert von 6 bis 6,5 angesäuert. Die wässrige Phase wird gründlich mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 20$  ml) extrahiert; die organischen Extrakte werden vereinigt, mit einer gesättigten Lösung von NaCl (20 ml) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bei reduziertem Druck führte der Rückstand, welcher aus Ethylether kristallisiert wurde (30 ml), zu (R,S')-2-[3'-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl]-N-(2-carboxyethyl)propionamid (1,6 g, 6,52 mmol).

**[0069]** Durch Austausch des L-Alaninmethylesters durch Glycinmethylester und von L-Tryptophan-3,5-dimethylbenzylester mit L-4-Fluorphenylalaninbenzylester in der oben beschriebenen Verfahrensweise wurden die folgenden Verbindungen erhalten: (R)-2-[(3-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl)-N-(2-methoxycarbonylmethyl)propionamid; und (R,S')-2-[(3-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl)-N-[1-(3,5-dimethylbenzyloxycarbonyl)-ethyl-2-(3-indolyl)]-propionamid; (R,S')-2-[(3-Chlor-4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl)-N-[1-(benzyloxycarbonyl)ethyl-(4'-fluorphenyl)]-propionamid.

## Beispiel 4

## R-2-[3-Chlor-4-(3-pyrrolin-1-yl)-phenyl]propionamid

**[0070]** Eine Lösung von R(-)-Pirprofen (2 g; 9,69 mmol) in Thionylchlorid (4 ml) wird für 3 Stunden auf Rückflusstemperatur erwärmt; nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird unter reduziertem Druck das Lösemittel verdampft, der Rückstand mit Dioxan zweimal hintereinander aufgenommen und die Lösemittel wurden im Hochvakuum verdampft, um Spuren des Rückstandes an Thionylchlorid zu entfernen. Eine Lösung des gelben

öligen Rückstandes von R(-)-Pirprofenoylchloridhydrochlorid (2,16 g; 9,6 mmol) in trockenem Acetonitril (4 ml) wird tropfenweise zu einer Lösung von 28%igem  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 ml), welche auf 0 bis 5°C gekühlt ist, mit solch einer Geschwindigkeit gegeben, dass die Temperatur der Mischung +5°C nicht übersteigt. Die Mischung wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, um nach dem Verdampfen des Lösemittels einen Rest zu ergeben, welcher in AcOEt (6 ml) aufgelöst wird. Nach dem Kühlen wird ein Niederschlag von R-2-[3-Chlor-4-(3-pyrrolin-1-yl)-phenyl]propionamid abgetrennt.

## Beispiel 5

(R)-2-[3-Chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1)phenyl]N-(N',N'-dimethylaminopropyl)propionamid

**[0071]** Zu einer Lösung von (R)-2-[3-Chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1)]phenylpropionsäure (5 g; 20 mmol) in trockenem  $\text{CHCl}_3$  (20 ml), welche auf ungefähr  $T = 0^\circ\text{C}$  gekühlt ist, wird unter Rühren HOBT (2,7 g, 20 mmol) gegeben. Nach 15' wird tropfenweise eine Lösung von 3-(Dimethylamino)propylamin (2,03 g, 20 mmol) in trockenem  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) tropfenweise zugegeben; schließlich wird DCC in nacheinander folgenden Portionen (4,13 g; 20 mmol) zugegeben. Wenn die Zugaben beendet sind, wird die Mischung unter Rühren für 2 Stunden bei  $T = 0^\circ\text{C}$  und danach bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Nach der Filtration des sich abgeschiedenen Dicyclohexylharnstoffes wird das Filtrat mit Dichlormethan (15 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser ( $3 \times 15$  ml) und mit einer gesättigten Lösung von NaCl ( $2 \times 20$  ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ergibt das Verdampfen der Lösemittel einen Rest, welcher in trockenem Aceton (5 ml) aufgenommen wird. HCl-Gas wird durch die Lösung geleitet, wobei sich das gewünschte Produkt als Hydrochloridsalz in der Form eines weißen Feststoffes abscheidet, welcher durch Filtration isoliert und unter Vakuum bei  $T = 40^\circ\text{C}$  getrocknet wird, um 5,37 g (16 mmol) an (R)-2-[3-Chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1)phenyl]N-(N',N'-dimethylaminopropyl)propionamidhydrochlorid zu ergeben.

## Beispiel 6

(R)-2-[3-Chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1)phenyl]-N-(bis-carboxymethyl)-propionamid

**[0072]** Zu einer Lösung von (R)-2-[3-Chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1)]phenylpropionsäure (5 g; 20 mmol) in trockenem  $\text{CHCl}_3$  (20 ml), welches auf ungefähr  $T = 0^\circ\text{C}$  gekühlt ist, wird unter Rühren eine Lösung von HOBT (2,7 g; 20 mmol) gegeben. Nach 15' wird eine Lösung von Diethylaminomalonathydrochlorid (4,23 g; 20 mmol) und Triethylamin (2,78 ml, 20 mmol) in trockenem  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) tropfenweise zugegeben; schließlich wird DCC in nacheinander folgenden Portionen (4,13 g; 20 mmol) zugegeben. Wenn die Zugaben beendet sind, wird die Mischung unter Rühren für 2 Stunden bei  $T = 0^\circ\text{C}$  und danach bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Nach der Filtration des sich abgeschiedenen Dicyclohexylharnstoffes wird das Filtrat mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, die organische Phase wird mit Wasser ( $3 \times 15$  ml) und mit einer gesättigten Lösung von NaCl ( $2 \times 20$  ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dem Verdampfen der Lösemittel wird ein Rückstand erhalten, der mittels Flash-Chromatographie (Eluierungsmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5) gereinigt wird, um das Diethylesterintermediat zu erhalten (4,9 g; 12 mmol).

**[0073]** Zu einer Lösung des Diethylesters (4,5 g; 11 mmol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), welches auf  $T = -10^\circ\text{C}$  gekühlt ist, wird eine Lösung von 1M  $\text{BBr}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,36 ml) unter Rühren mittels einer Spritze zugegeben. Die Mischung wird für 1 Stunde bei  $T = -10^\circ\text{C}$  und danach für 6 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, bis die Reaktion vervollständigt ist. Die Mischung wird dann mit Wasser (30 ml) verdünnt, die zwei Phasen werden geschüttelt und separiert und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 15$  ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt und mit einer gesättigten Lösung von  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 15$  ml) extrahiert; die basische wässrige Phase wird dann bis auf einen pH-Wert von 6 bis 6,5 mit einer gesättigten Lösung eines monobasischen Natriumphosphats angesäuert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  ml) gegenextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer gesättigten Lösung von NaCl gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und aufkonzentriert, um (R)-2-[3-Chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1)phenyl]N-(bis-carboxymethyl)propionamid zu erhalten.

## Beispiel 7

R(-)-2-[3-Chlor-4-(piperidin-1-yl)phenyl]-N-(2"-hydroxyethoxy-ethyl)-propionamid

**[0074]** Eine Lösung von 2-[3-Chlor-4-(piperidin-1-yl)phenyl]-propionylchlorid (9,5 mmol) in trockenem Acetonitril (10 ml), welches gemäß der Verfahrensweise des Beispiels 4 hergestellt wurde, wird tropfenweise bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 2-(2-Aminoethoxy)ethanol (0,97 ml; 9,7 mmol) und Triethylamin (3 ml)

in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) gegeben.

**[0075]** Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch eine 5%ige Lösung von Ethylacetat und einer 5%igen Lösung von Kaliumbicarbonat aufgenommen, mit Wasser gewaschen und dann wird die organische Phase mit 2N Schwefelsäure extrahiert. Die sauren wässrigen Phasen werden vereinigt, es wird Eis zugegeben und die wässrigen Phasen werden bis zu einem pH-Wert von 8 alkalisch gemacht und wiederholt mit AcOEt reextrahiert. Diese Extrakte werden vereinigt und mit einer 10%igen Natriumsulfat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösemittels bei reduziertem Druck wird ein Rückstand erhalten, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird (Eluierungsmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 98:2$ ), um 1,87 g an R(-)-2-[3-Chlor-4-(piperidin-1-yl)phenyl]-N-(2"-hydroxyethoxy-ethyl)propionamid als transparentes Öl zu erhalten.

#### Beispiel 8

**[0076]** Unter Verwendung eines Amins, ausgewählt aus der Gruppe von p-Methoxyanilin, (R)-1-Methyl-2-(2'-hydroxyethoxy)ethylamin, L-Methioninmethylester, L-2'-Methoxy-biphenylalaninmethylester und Ethyl-3-oxa-5-amino-pentanoat, werden in der Verfahrensweise des vorherigen Beispiels erhalten; R-2-[3-Chlor-4-(piperidin-1-yl)]-N-(4-methoxy-phenyl)-propionamid; (R,R')-2-[3-Chloro-4-(piperidin-1-yl)]-N-[1'-methyl-2'-(2"-hydroxyethoxy)ethyl]-propionamid; (R,S')-2-[3-Chlor-4-(piperidin-1-yl)]-N-[1-methoxycarbonyl-3-methylthiopropyl]-propionamid; (R,S')-2-[3-chloro-4-(piperidin-1-yl)]-N-[1-methoxycarbonyl-2-(2'-methoxybiphenyl)-ethyl]-propionamid; und R-2-[3-Chlor-4-(piperidin-1-yl)]-N-[2-(ethoxycarbonyl-methoxy)-ethyl]-propionamid.

#### Beispiel 9

##### (R)-2-(4-Morpholinophenyl)-N-(4'-pyrimidinyl)-propionamid

**[0077]** Zu einer Lösung von (R)-2-(4-Morpholinophenyl)propionsäure (5 g; 21,3 mmol) in trockenem Ethylacetat (20 ml) werden N,N'-Carbonyldiimidazol (3,8 g; 23,43 mmol) unter Rühren bei Raumtemperatur gegeben. Die Mischung wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und ohne Isolierung des Intermediates Imidazolidin mit einer Lösung von 4-Aminopyrimidin (2,23 g; 23,43 mmol) in trockenem Ethylacetat (10 ml) versetzt. Das Rühren bei Raumtemperatur wird für 8 Stunden fortgesetzt, dann wird die organische Phase mit 5%igen Lösung von  $\text{NaHCO}_3$  (3 × 25 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 × 10 ml) extrahiert; die saure wässrige Phase wird dann auf einen pH-Wert von 8,5 bis 9 mit NaOH alkalisch gemacht und dann mit Ethylacetat (3 × 15 ml) extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit einer gesättigten Lösung von NaCl (2 × 25 ml) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gewaschen. Nach dem Verdampfen des Lösemittels bei reduziertem Druck wird ein roher Rückstand erhalten, welcher mittels Flash-Chromatographie gereinigt wird, um (R)-2-(4-Morpholinophenyl)-N-(4'-pyrimidinyl)-propionamid als einen weißen Feststoff (5,3 g; 17 mmol) zu erhalten.

#### Beispiel 10

##### R-2-[4-((N-Ethyl-N-chinolin-2'-yl-methyl-amino)-methyl)phenyl]-N-(2'-allyloxy-carbonyl-methyl)-propionamid

**[0078]** Zu einer Lösung von R-2-[4-((N-Ethyl-N-chinolin-2'-yl-methyl-amino)-methyl)phenyl]propionsäure (0,47 g, ungefähr 1,2 mmol) in trockenem Ethylacetat werden bei Raumtemperatur und unter Rühren 1,1 mol Äquivalente an N,N'-Carbonyldiimidazol gegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur und Isolierung des Intermediates Propionylimidazolidin wird eine Lösung von 1,1 Mol Äquivalenten eines Glycinalylester in trockenem AcOEt zugegeben. Das Rühren wird für 6 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt, dann wird die Reaktionsmischung sofort mit einer 5%igen Lösung von Natriumbicarbonat und Wasser bis zur Neutralität gewaschen. Die organische Phase wird wiederholt mit einer 2N-wässrigen Lösung von  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 × 8 ml) und mit Wasser extrahiert. Die sauren wässrigen Extrakte werden vereinigt, alkalisch gemacht und mit Ethylacetat reextrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und bis zur Neutralität mit einer 10%igen Lösung von Natriumsulfat gewaschen und dann über trockenem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösemittels wird R-2-[4-((N-Ethyl-N-chinolin-2'-yl-methyl-amino)methyl)phenyl]-N-(2'-allyloxy-carbonyl-methyl)-propionamid erhalten.

## Beispiel 11

(R)-2-[4-((N-Ethyl-N-chinolin-2-yl-methylamino)methyl)phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid

**[0079]** Eine Lösung von (R)-2-[4-((N-Ethyl-N-chinolin-2-yl-methylamino)methyl)phenyl]propionsäure (4 g; 12 mmol) in Thionylchlorid (6,2 ml) wird für 3 Stunden auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird bei reduziertem Druck das Lösemittel verdampft, der Rückstand zweimal nacheinander mit Dioxan aufgenommen und das Lösungsmittel im Hochvakuum verdampft, um Spurenrückstände von Thionylchlorid zu eliminieren. Der ölige Rückstand, welcher so erhalten wird, wird in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gelöst.

**[0080]** Die Lösung wird dann tropfenweise bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 4-Aminopyridin (2,25 g; 24 mmol) in Methylenchlorid in der Gegenwart eines Überschusses an Triethylamin gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser ( $2 \times 15$  ml) und dann mit einer gesättigten Lösung von NaCl (15 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Verdampfen der Lösemittel wird das Produkt in der Form eines weißen Feststoffes (3,07 g; 7.8 mmol) erhalten.

## Beispiel 12

**[0081]** Unter Verwendung der Verfahrensweisen, welche in den Beispielen 10 und 11 beschrieben sind, wird eine R-2-(Aminophenyl)-propionsäure der Formel (4a) mit einem heterocyclischen Amin, ausgewählt aus der Gruppe von 2-Aminopyridin, 4-Aminopyridin, 4-Aminopyrimidin, 2-Aminopyrazin, 2-Amino-1,3-thiazol, 2-(Pyrid-4-yl)-ethylamin und 2-(Imidazol-1-yl)ethylamin, umgesetzt und die folgenden Amine werden erhalten: R-2-[3-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-N-(2'-pyridyl)propionamid; R-2-[3-Chlor-4-(3-pyrrolin-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid; R-2-[3-Chlor-4-(1H-pyrrol-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid; R-2-[3-Chlor-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-N-(1,3-thiazol-2-yl)-propionamid; R-2-[4-(Morpholin-4-yl-aminomethyl)-phenyl]-N-(pyrazin-2-yl)-propionamid; R-2-[3-Chlor-4-(3'-pyrrolin-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyrimidinyl)-propionamid; R-2-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenyl]-N-(4'-pyridyl)-propionamid; R-2-[4-(3-Pyrrolin-1-yl)-phenyl]-N-(4'-pyridylethyl)-propionamid; und R-2-(4-Piperidin-1-yl-phenyl)-N-(1-imidazol-ethyl)-propionamid.

## Beispiel 13

**[0082]** Durch Reagieren einer Lösung von R-2-[3-Chlor-4-(4'-benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-propionylchlorid in Dioxan mit einer wässrigen Lösung von N-Methylamin unter den Bedingungen der Schotten-Baumann-Reaktion wird R-2-[3-Chlor-4-(4'-benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-methylpropionamid erhalten.

## Zubereitungen:

A) Eine Mischung von 1,5 g an Ethyl-2-(4-aminophenyl)-propionat, 2,3 g an Bis-(2-Chlorethyl)-benzylamin und N-Ethyl-diisopropylamin (5 ml) in 25 ml an absolutem Ethanol wird für 24 Stunden refluxiert. Die Mischung wird unter Vakuum bis zur Trockne aufkonzentriert, das rohe Produkt, welches so erhalten wird, wird an einer Silikagel-Säule unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 98:2$  als Eluierungsmittel gereinigt, um 2,21 g an Ethyl-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]propionat zu erhalten.

B) 22 g tert-Butyl-2-p-tolyl-propionat werden in 200 ml an  $\text{CCl}_4$  gelöst und die Lösung wird auf den Siedepunkt gebracht. Nach der Zugabe von 0,85 g an 1,1'-Azo(biscyclohexannitril) wird in Portionen 18,7 g of N-Bromsuccinimid zugegeben und die Rückflusstemperatur wird für 1 Stunde beibehalten. Die Mischung wird auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und das Succinimid abfiltriert. Durch Aufkonzentrieren der Lösung scheiden sich 19,8 g an tert-Butyl-2-(4-brommethyl-phenyl)propionat ab.

**[0083]** Gemäß der beschriebenen Verfahrensweise und ausgehend von dem entsprechenden tert-Butyl-2-o-tolyl-propionat und tert-Butyl-2-m-tolyl-propionat wurden tert-Butyl-2-(2-bromomethyl-phenyl)propionat und tert-Butyl-2-(3-bromomethyl-phenyl)propionat hergestellt.

C) Zu einer Lösung von 3-Pyrrolin (2,56 ml; 33,4 mmol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml), welches bei Raumtemperatur gehalten wird, wird eine Lösung von tert-Butyl-2-(4-bromomethylphenyl)propionat (5g; 16,7 mmol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) tropfenweise gegeben. Wenn die Zugabe beendet ist, wird die Lösung auf Rückfluss erwärmt und bei dieser Temperatur für 12 Stunden, bis die Reaktion vervollständigt ist, belassen. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird die Mischung mit dem gleichen Volumen an 5%iger  $\text{NaHO}_3$ -Lösung und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) verdünnt, geschüttelt, wobei sich zwei Phasen bilden; die organische Phase wird weiter mit Wasser ( $2 \times 20$  ml) und mit einer gesättigten Lösung von NaCl ( $2 \times 20$  ml) gewaschen.

Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  führt das Verdampfen des Lösemittels zu reinem tert-Butyl-2-[4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl-methyl)phenyl]propionat in der Form von einem schwach-gelben Öl (4,25 g; 15,03 mmol).

**[0084]** Der Ester (4 g; 14,1 mmol) wird in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gelöst. Die Lösung wird auf  $T = 0^\circ\text{C}$  gekühlt und Trifluoressigsäure (14 ml) wird tropfenweise langsam zugegeben.

**[0085]** Wenn die tropfenweise Zugabe beendet ist, wird die Mischung unter Rühren für 6 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Die Reaktion wird durch das Abdampfen des Lösemittels bis zur Trockne gestoppt und alle Lösemittel, welche zugegen sind, werden durch Verdampfen mit Toluol ( $2 \times 15$  ml) entfernt. Das verbleibende Öl wird über Nacht unter Rühren in Hexan-Ethylether (1:1,50 ml) aufbewahrt. Der gebildete Rückstand wird filtriert, um 2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl-methyl)phenyl]propionsäure als ein Trifluoracetat als weißen Feststoff (1,95 g; 8,6 mmol) zu erhalten.

**[0086]** Die optische Auflösung der so erhaltenen Säure wurde gemäß dem Verfahren bestimmt, welches in *Arzneim. Forsch.-Vol. 46(11), 9, 891–894, 1996* für die Herstellung von R-Pirprofen beschrieben ist, durchgeführt.

#### Beispiel 14

(R)-2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl-methyl)phenyl]propionylmethan-sulfonamid

**[0087]** Das Methansulfonamid wird ausgehend von der optisch aktiven (R)-Säure gemäß Beispiel 2 hergestellt. Die Endreinigung des Produktes wird mittels Flash-Chromatographie (Eluierungsmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98:2) erreicht. Das reine Produkt wird als weißer Feststoff erhalten.

#### Beispiel 15

(R)-2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl-methyl)phenyl]-N-(2-carboxyethyl)-propionamid

**[0088]** Das Amid der optisch aktiven Säure (R) mit L-Alanin wurde gemäß Beispiel 3 hergestellt.

**[0089]** Die Endreinigung des Produktes wird durch Kristallisation aus Ethylether durchgeführt.

#### Beispiel 16

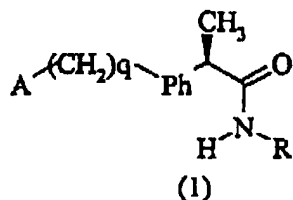
(R)-2-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl-methyl)phenyl]propionamid

**[0090]** Das primäre Amid der optisch aktiven (R) Säure wurde gemäß Beispiel 4 hergestellt.

**[0091]** Die Endreinigung des Produktes wird durch Kristallisation aus Ethylacetat durchgeführt.

### Patentansprüche

1. Amide des (R)-Enantiomers von 2-Arylpropionsäuren der Formel (1):



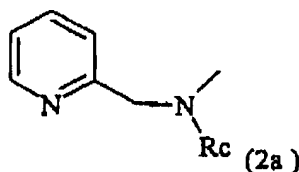
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon, worin:

q gleich 0 oder die ganzzahlige Zahl 1 ist;

Ph eine Phenylengruppe darstellt, welche mit der Gruppe  $-(\text{CH}_2)_q\text{-A}$  in deren Positionen 2, 3 oder 4 verbunden ist, und in den verbleibenden Positionen mit einem oder mehreren Substituenten, welche gleich oder verschieden sein können, ausgewählt aus  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl, Halogenen,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkoxy, Hydroxy, SH,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkylthio, Nitro und Haloalkyl, gegebenenfalls substituiert ist;

A darstellt:

- eine N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylaminogruppe, eine N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Dialkylaminogruppe, eine N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl(cycloalkanoyl,arylalkanoyl)-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkylaminogruppe;
- einen gesättigten oder ungesättigten stickstoffhaltigen 5- bis 7-gliedriger heterocyclischen Ring;
- einen Rest der Formel (2a):



worin R<sub>c</sub> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder der Rest einer (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkansäure darstellt;

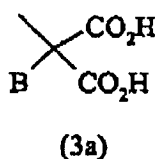
R darstellt:

- H; -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)-P, worin P gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl; -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) ist; n eine ganzzahlige Zahl von 0 bis 5 ist; X gleich O oder S ist;
- einen Rest der Formel (3)

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Φ

(3)

- worin, wenn m eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist, Φ darstellt unsubstituiertes oder substituiertes Phenylen wie oben definiert, 2-(1-Methyl-pyrrolidyl), 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 1-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 1-Methyl-4-imidazolyl, 1-Methyl-5-imidazolyl oder eine Gruppe -NRaRb, worin jedes von Ra und Rb, gleich oder verschieden, darstellt (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl oder Hydroxyalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>mi</sub>-OH, worin mi eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist, oder Ra und Rb zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 3 bis 7 Mitgliedern darstellt; wenn m gleich 0 ist, in Φ ausgewählt aus der Gruppe von 2- oder 4-Pyridyl, 2- oder 4-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 5-Methyl-2-pyrazinyl, 1-1,2,4-Thiadiazolyl, 3-1,2,4-Triazolyl, 3-1-Benzyl-1,2,4-triazolyl, 2-1,3-Thiazolidinyl, 2-1,3-Thiazolyl, 3-Isoxazolyl, Dihydro-isoxazol-4-yl, 5-Methylisoxazol-4-yl, 2-Imidazolyl, Imidazol-4-yl-5-carboxyamid, Imidazol-2-yl-4,5-dicarbonitril, 5-Indanyl, 5-Indazolyl, 7-Aza-indol-3-yl, Indol-3-yl, 2- oder 3- oder 4-Chinoly;
- einen Rest einer α-Aminosäure, ausgewählt aus der Gruppe von Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Norleucin, Phenylalanin, p-Fluorphenylalanin, Tyrosin, Biphenylalanin, 2'-Methoxy-biphenylalanin, Tryptophan, 7-Aza-tryptophan, Histidin, S-Methylcystein, Carboxymethylcystein, Methionin, O-Methylserin, O-Ethylserin, Glycin, Phenyl- oder p-Fluorphenylglycin;
- einen Rest einer Säure, ausgewählt aus der Gruppe von β-Alanin, γ-Aminobuttersäure, δ-Aminovaleriansäure, cis-4-Aminocyclohexancarbonsäure, trans-4-Amino-methyl-cyclohexancarbonsäure und 3-Amino-1,5-pentadionsäure;
- einen Rest der Formel (3a)



worin B darstellt Wasserstoff; ein geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl; (CH<sub>2</sub>)<sub>ni</sub>-NH<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>ni</sub>-NH-t-Butoxycarbonyl; -(CH<sub>2</sub>)<sub>ni</sub>-NH-Benzoyloxycarbonyl; -(CH<sub>2</sub>)<sub>ni</sub>-CO<sub>2</sub>H, worin ni eine ganzzahlige Zahl zwischen 1 und 3 ist; Benzyl; p-Fluorbenzyl; p-Phenylbenzyl; p-(2-Methoxy-phenyl)-benzyl; -CH<sub>2</sub>O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H; Indolyl-3-methyl; 7-Aza-indolyl-3-methyl; unter der Voraussetzung, dass wenn q gleich 0 ist, R gleich SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ist und Ph gleich 3-Chlor-1,4-phenylen ist und A anders ist als 1-2,5-Dihydropyrrolidin,

2. Verbindung nach Anspruch 1, in welcher R ein Rest einer Aminosäure wie Glycin, Aminomalonsäure, Benzyl- und p-Fluorbenzylaminomalonsäure oder ein Rest einer Monocarbon- oder Bicarbon-α-aminosäure ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, in welcher R ein Rest von L-Alanin, L-Phenylalanin, L-p-Fluor-phenylalanin, L-Methionin und L-p-(2'-Methoxyphenyl)-phenylalanin ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, in welcher R Wasserstoff, eine  $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$ -Gruppe, einen Polyoxyethylen-Rest der Formel  $-(\text{CH}_2\text{-CH-O})_2\text{-P}$  ist, worin P gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl oder  $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{R}_1$  ist, worin  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -Alkyl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, in welcher R ein Substituent der Formel (3) ist



worin, wenn m eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist,  $\Phi$  ein basischer Rest ist, welcher ausgewählt ist aus der Gruppe von N,N-Diethyl-amin, 4-Morpholyl, 1-Piperidyl, 1-(4-Benzyl)piperaziny, 1-(4-Diphenylmethyl)-piperaziny, 1-(4-(4',4''-Difluor-diphenyl)methyl)-piperaziny; worin, wenn m gleich null ist,  $\Phi$  vorzugsweise ein heteroarylischer Rest wie 2- oder 4-Pyridyl, 2- oder 4-Pyrimidinyl, 2-Pyraziny, 2-1,3-Thiazolyl, 2-1,3-Thiazolidinyl, 2-Imidazolyl, und noch weiter bevorzugt 4-Pyridyl ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend eine Verbindung der Ansprüche 1 bis 5 als aktiven Wirkstoff in Mischung mit einem geeigneten Träger dafür.

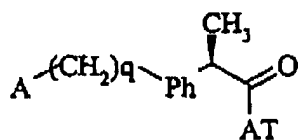
7. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Verwendung als Arzneimittel,

8. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Verwendung als Mittel zur Inhibierung der Chemotaxis der Neutrophilen, welche durch Interleukin-8 induziert wird.

9. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Verwendung in der Behandlung von Psoriasis, einer eitrigen Dickdarmentzündung, der Glomerulonephritis, einer akuten Atemwegserkrankung, einer idiopathischen Fibrose und rheumabedingter Arthritis.

10. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 5 zur Verwendung in der Prävention und der Behandlung von Schäden, welche durch Ischämie und Reperfusion hervorgerufen werden.

11. Verfahren für die Herstellung eines Amids der Formel (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, umfassend das Reagieren eines aktivierten Säurederivates der Formel (4)



(4)

worin A und q wie in Anspruch 1 definiert sind und AT einen Rest darstellt, welcher die Carboxylgruppe aktiviert, mit einem Amin  $\text{R-NH}_2$ , worin R eine Gruppe wie in Anspruch 1 definiert darstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen