

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/299461**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 6/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/IB2002/001403**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/002787**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3455

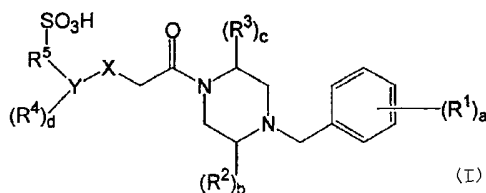
(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
C 07 D 295/18
C 07 D 213/64
A 61 K 31/495
A 61 P 31/00
A 61 P 19/00
A 61 P 37/00
A 61 P 9/00

- (71) Přihlašovatel:
PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US
- (72) Původce:
Hayward Matthew Merrill, Groton, CT, US
- (74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Deriváty kyseliny sulfonové a jejich použití

- (57) Anotace:
Deriváty kyseliny sulfonové obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli, odvozené od těchto sloučenin, ve kterém X, Y, a, b, c, d, R¹, R², R³ a R⁴ mají řadu významů definovaných v popisu, přičemž tyto sloučeniny jsou vhodné pro léčení zánětlivých nemocí a jiných imunitních poruch. Popsány jsou rovněž postupy přípravy těchto sloučenin. Do rozsahu řešení rovněž náleží farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin pro léčení uvedených nemocí a stavů.



CZ 2003 - 3455 A3

Deriváty kyseliny sulfonové a jejich použití

Oblast vynálezu

Vynález se týká nových derivátů kyseliny sulfonové, způsobů jejich použití a farmaceutických prostředků obsahujících tyto deriváty.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny podle vynálezu představují účinné a selektivní inhibitory vazby MIP-1 α (CCL3) k jeho receptoru CCR1, který se vyskytuje na buňkách zánětlivé reakce a imunomodulačních buňkách (což jsou výhodně leukocyty a lymfocyty). Tento CCR1 receptor je také někdy označován jako CC-CKR1 receptor. Uvedené sloučeniny také inhibují chemotaxi buněk THP-1 a humánních leukocytů indukovanou MIP-1 α (a příbuznými chemokiny vzájemně reagujícími s CCR1 (například RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) a HCC-2 (CCL15)), a jsou potenciálně užitečné pro léčbu nebo prevenci autoimunních nemocí (jako je například revmatoidní artritida, diabetes typu I (časný začátek), lupus, zánětlivá střevní onemocnění, zánět optického nervu, psoriáza, sclerosis multiplex, polymyalgia rheumatica, uveitida a vaskulitida), akutní a chronické zánětlivé stavy (jako například osteoartritida, syndrom dechové tísně dospělých, syndrom dechové tísně u dětí, ischemické reperfuze poškození a glomerulonefritida), alergické chorobné stavy (jako například astma a atopická dermatitida), infekce spojené se zánětem (jako například virový zánět (včetně chřipky a hepatitidy) a Guillainův-Barrého syndrom), chronická bronchitida, xenotransplantace, rejekce tkáně po transplantaci (chronická a akutní), rejekce

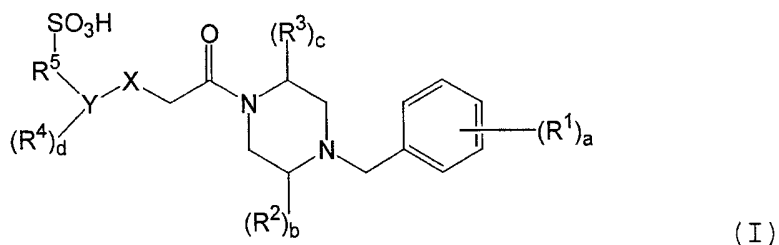
orgánu (chronická a akutní), ateroskleróza, restenóza (včetně, ale bez omezení, restenózy po inzerci balónkového katétru a/nebo stentu), HIV infekce (použití ko-receptoru) a granulomatózní choroby (včetně sarkoidózy, lepry a tuberkulózy) a následky spojované s určitými karcinomy, jako je například mnohonásobný myelom. Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro prevenci metastáz karcinomů. Sloučeniny podle vynálezu mohou také limitovat produkci cytokinů v místech zánětu, včetně, ale bez omezení, TNF a IL-1, jako důsledek snižující se buněčné infiltrace, poskytující prospěch nemocem spojeným s TNF a IL-1, které zahrnují městnavé srdeční selhání, plicní emfyzém nebo dušnost s ním spojenou, emfyzém, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviry, herpetické viry (Herpes zoster a Herpes simplex). Mohou také být užitečné u následků spojovaných s infekcemi, kdy takové infekce indukují produkci škodlivých zánětlivých cytokinů jako je TNF, například mykotická meningitida, poškození tkání kloubu, hyperplázie, tvorba pannu a resorpce kosti, psoriatická artritida, selhání jater, bakteriální meningitida, Kawasakiho syndrom, infarkt myokardu, akutní selhání jater, Lymeská borelióza, septický šok, karcinomy, traumata a malárie, apod.

MIP-1 α a RANTES jsou rozpustné chemotaktické peptidy (chemokiny), které jsou tvořeny buňkami zánětlivé reakce, konkrétně CD8+ lymfocyty, polymorfonukleárními leukocyty (PMN) a makrofágy (J. Biol. Chem., 270 (30) 29671-29675, 1995. Tyto chemokiny účinkují tak, že indukují migraci a aktivaci klíčových buněk zánětlivé reakce a imunomodulačních buněk. Zvýšené hladiny chemokinů byly zjištěny v synoviální tekutině pacientů s revmatoidní artritidou, v tkáni pacientů po transplantaci s chronickou rejekcí tkáně a v nazálním sekretu pacientů s alergickou rinitidou po expozici alergenu (Teran, a

kol., J. Immunol., 1806-1812, 1996, a Kuna a kol., J. Allergy Clin. Immunol. 321, 1994). Protilátky, které narušují interakci chemokin/receptor tím, že neutralizují MIP-1 α nebo ruší gen (expresi), poskytují přímý důkaz pro úlohu MIP-1 α a RANTES při onemocnění tím, že omezují nábor monocytů a CD8+ lymfocytů (Smith a kol., J. Immunol, 153, 4704, 1994, a Cook a kol., Science, 269, 1583, 1995). Tato data společně ukazují na to, že antagonisté receptoru CCR1 by mohly být účinnými léčivy různých imunitně založených nemocí. Sloučeniny popsané v popisu tohoto vynálezu jsou silnými a selektivními antagonisty receptoru CCR1.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I:



nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin a
prekurzorů léčiv těchto sloučenin,

ve kterém:

a je 0 až 5,

b je 0 až 2,

c je 0 až 2,

d je 0 až 4,

X je skupina $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, nebo skupina $-NR^6-$,

Y znamená arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, nebo heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku,

R^1 každý jednotlivě navzájem na sobě nezávisle jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, skupinu HO-, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je případně substituována jedním až třemi fluorovými atomy, alkyl-O- skupinu obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu HO-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu NC-, H_2N -, H_2N -alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu HO-(C=O)-, skupinu alkyl-(C=O)- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-(C=O)-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H_2N -(C=O)-, a skupinu H_2N -(C=O)-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku;

R^2 a R^3 každý jednotlivě navzájem na sobě nezávisle je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku, oxoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupinu arylalkyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu HO-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-O-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H_2N -alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu (alkyl) $_2$ N-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu heterocyklyl-alkyl- obsahující v heterocyklylové části 2 až 9 atomů uhlíku a v

alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu
 alkyl-(C=O)-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8
 atomů uhlíku, skupinu alkyl-O-(C=O)-NH-alkyl- obsahující
 v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu
 H₂N-(C=O)-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8
 atomů uhlíku, skupinu alkyl-SO₂-NH-alkyl- obsahující v každé
 alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu heteroaryl-alkyl-
 obsahující v heteroarylové části 2 až 9 atomů uhlíku a v
 alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-(C=O)-,
 skupinu H₂N-(C=O)-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8
 atomů uhlíku;

R⁴ každý jednotlivě navzájem na sobě nezávisle je vybrán
 ze skupiny zahrnující atom vodíku, skupinu HO-, halogeny,
 skupinu NC-, skupinu HO-(C=O)-, skupinu H₂N-, skupinu alkyl-NH-
 obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu
 (alkyl)₂N- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku,
 alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je
 případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu
 alkyl-O- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku,
 přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním
 až třemi atomy fluoru, skupinu HO-alkyl- obsahující
 v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-O-alkyl-
 obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu
 H₂N-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku,
 skupinu alkyl-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až
 8 atomů uhlíku, skupinu (alkyl)₂N-alkyl- obsahující v každé
 alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-(C=O)-
 obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu
 alkyl-(C=O)-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8
 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů
 uhlíku, heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku,
 aryloxy-skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupinu

-SO₂NH₂, skupinu -NHSO₂-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-(C=O)-, skupinu H₂N-(C=O)-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-NH-(C=O)- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-NH-(C=O)-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu (alkyl)₂N-(C=O)- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu (alkyl)₂-N-(C=O)-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, cycloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-SO₂- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu NC-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-(C=O)-NH- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-(C=O)-NH-, a skupinu H₂N-(C=O)-NH-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku; a

R⁵ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I. Kyselinami, které jsou použity pro přípravu farmaceuticky přijatelných adičních solí výše uvedených bazických sloučenin podle předmětného vynálezu, jsou takové kyseliny, které tvoří netoxické adiční soli s kyselinami, to znamená soli obsahující farmakologicky přijatelné anionty, jako jsou například hydrochloridové soli, hydrobromidové soli, hydrojodidové soli, dusičnanové soli, síranové soli, hydrogensíranové soli, fosforečnanové soli, hydrogenfosforečnanové soli, acetátové soli, mléčnanové soli, citronanové soli, kyselé citronanové soli, vínanové soli, hydrogenvínanové soli, sukcinátové soli, maleátové soli, fumarátové soli, glukonátové soli, sacharátové soli, benzoátové soli, methansulfonátové soli, ethansulfonátové

soli, benzensulfonátové soli, p-toluensulfonátové soli a pamoátové soli (to znamená 1,1'-methylen-bis(2-hydroxy-3-naftoát)ové soli, přičemž ovšem tímto výčtem není rozsah předmětného vynálezu nijak omezen.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží bazické adiční soli sloučenin výše definovaného obecného vzorce I. Těmito bazickými látkami, které je možno použít jako reakčních činidel pro přípravu farmaceuticky přijatelných bazických solí sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I, které jsou povahou acidické, jsou takové bazické látky, které tvoří netoxické bazické soli s těmito sloučeninami. Mezi tyto netoxické bazické soli je možno zahrnout takové látky, které jsou odvozené od farmakologicky přijatelných kationtů, jako jsou například kationty alkalických kovů (například draselné nebo sodné soli), a kationty kovů alkalických zemin (jako jsou například vápenaté a hořečnaté soli), dále amonné nebo ve vodě rozpustné aminové adiční soli, jako je například N-methylglukamin-(meglumin) a dále nižší alkanolamonné a další bazické soli farmaceuticky přijatelných organických aminů, přičemž ovšem tímto výčtem není rozsah předmětného vynálezu nijak omezen.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou obsahovat dvojnou vazbu typu olefinické vazby. V případě, že jsou tyto vazby přítomny, potom mohou sloučeniny podle předmětného vynálezu existovat v *cis* a *trans* konfiguraci a jako směsi těchto forem.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých libovolný z přítomných atomů vodíku může být případně nahrazen deuteriem.

Pokud nebude výslovně uvedeno jinak, potom se alkylovými skupinami uváděnými v tomto popisu míní lineární nebo

rozvětvená skupina, přičemž ovšem tyto skupiny mohou být rovněž cyklické (jako například cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina) nebo bicyklické (jako je například norbornanylová skupina, bicyklo[3,2,1]oktanová skupina) nebo mohou obsahovat cyklické skupiny. Tyto skupiny mohou rovněž obsahovat až dvě úrovně nenasycení a dále mohou být případně substituovány jedním až třemi substituenty navzájem na sobě nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující halogeny, skupiny HO-, NC-, H₂N-, HO-(C=O)-, čímž ovšem není rozsah případných substituentů nijak omezen.

Pokud nebude výslovně uvedeno jinak, potom termín „halogen“ zahrnuje fluor, chlor, brom a jod.

Termín heterocyklylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, použitý v popisu předmětného vynálezu, znamená bez jakéhokoli omezování pouze na tyto skupiny furylovou skupinu, thienylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, 1,3,5-oxadiazolylovou skupinu, 1,2,4-oxadiazolylovou skupinu, 1,2,3-oxadiazolylovou skupinu, 1,3,5-thiadiazolylovou skupinu, 1,2,3-thiadiazolylovou skupinu, 1,2,4-thiadiazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, 1,2,4-triazinylovou skupinu, 1,2,3-triazinylovou skupinu, 1,3,5-triazinylovou skupinu, pyrazolo[3,4-b]pyridinylovou skupinu, cinnolinylovou skupinu, pteridinylovou skupinu, purinylovou skupinu, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinylovou skupinu, benzo[b]thiofenylovou skupinu, 5, 6, 7, 8-tetrahydrochinolin-3-yl-ovou skupinu, benzoxazolylovou skupinu, benzothiazolylovou skupinu, benzisothiazolylovou skupinu, benzisoxazolylovou skupinu,

benzimidazolylovou skupinu, thianaftenylovou skupinu, isothianaftenylovou skupinu, benzofuranylovou skupinu, isobenzofuranylovou skupinu, isoindolylovou skupinu, indolylovou skupinu, indolizinylovou skupinu, indazolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, chinolylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu a benzoxazinylovou skupinu, přičemž tyto skupiny mohou být případně substituovány jedním až třemi substituenty navzájem na sobě nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující H-, HO-, halogen-, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu alkyl-O-, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina může být případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, dále skupinu HO-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu NC-, skupinu H₂N-, skupinu H₂N-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu HO-(C=O)-, skupinu alkyl-(C=O)- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-(C=O)-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-(C=O)-, skupinu H₂N-(C=O)-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂NSO₂-, skupinu alkyl-SO₂-NH- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž ovšem tímto není rozsah možných substituentů nijak omezen.

Termín arylová skupina, použitý v popisu předmětného vynálezu znamená fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, které mohou být případně substituovány jedním až třemi substituenty navzájem na sobě nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující H-, HO-, halogen, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu alkyl-O- obsahující v alkylové

části 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina může být případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu HO-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu NC-, skupinu H₂N-, skupinu H₂N-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu HO-(C=O)-, skupinu alkyl-(C=O)- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-(C=O)-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-(C=O)-, skupinu H₂N-(C=O)-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂NSO₂-, skupinu alkyl-SO₂-NH- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, čímž ovšem tímto není rozsah možných substituentů nijak omezen.

Do rozsahu sloučenin podle předmětného vynálezu patří všechny konformační isomery (to znamená *cis* a *trans* isomery) a všechny optické isomery sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I (to znamená enantiomery a diastereomery) a rovněž tak racemické, diastereomerní a další jiné směsi těchto isomerů.

Jako konkrétní příklad výhodných sloučenin podle předmětného vynálezu výše uvedeného obecného vzorce I je možno uvést následující sloučeniny:

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluor-benzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlor-benzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluor-benzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlor-benzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(4-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(3-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlor-benzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(4-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(3-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(2-chlor-6-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

- 3-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;
- 3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;
- 3-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;
- (2-brom-6-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-methansulfonová kyselina;
- (5-chlor-2-{2-[2E-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;
- 3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)propan-1-sulfonová kyselina;
- 2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;
- 3-(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;
- 2-(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;
- 3-(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;
- 3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-propan-1-sulfonová kyselina;
- (5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-methansulfonová kyselina;
- 3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-ethansulfonová kyselina;

3-(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-methyl-fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

- (5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;
- (5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;
- 3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-propan-1-sulfonová kyselina;
- 2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-2-sulfonová kyselina;
- 2-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-2-sulfonová kyselina;
- 2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-2-methylpropan-1-sulfonová kyselina;
- 2-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-2-methylpropan-1-sulfonová kyselina;
- 1-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-2-methylpropan-2-sulfonová kyselina;
- (2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-trifluormethylfenyl)methansulfonová kyselina;
- (2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-trifluormethyl-fenyl)methansulfonová kyselina;
- (2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-methylfenyl)methansulfonová kyselina;
- (5-chlor-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;
- (5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

1-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-2-methylpropan-2-sulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}fenyl)ethansulfonová kyselina a

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}fenyl)methansulfonová kyselina.

Předmětný vynález se také týká farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci nemocí nebo stavů vybraných ze skupiny, kterou tvoří autoimunní nemoci, revmatoidní artritida, diabetes typu I s časným začátkem, lupus, zánětlivá střevní onemocnění, zánět optického nervu, psoriáza, sclerosis multiplex, polymyalgia rheumatica, uveitida, vaskulitida, akutní a chronické zánětlivé stavy, osteoartritida, syndrom dechové tísně dospělých, syndrom dechové tísně u dětí, ischemické reperfuční poškození, glomerulonefritida, alergické chorobné stavy, astma, atopická dermatitida, infekce spojené se zánětem, virový zánět, chřipka, hepatitida, Guillainův-Barrého syndrom, chronická bronchitida, xenotransplantace, chronická a akutní rejekce tkáně po transplantaci, chronická a

akutní rejekce orgánu po transplantaci, ateroskleróza, restenóza (včetně, ale bez omezení, restenózy po inzerci balónkového katétru a/nebo stentu), HIV infekce (použití ko-receptoru) a granulomatózní choroby (včetně sarkoidózy, lepry a tuberkulózy) a následky spojované s určitými karcinomy, jako je například mnohonásobný myelom. Sloučeniny podle vynálezu mohou být také užitečné pro prevenci metastáz karcinomů. Sloučeniny podle vynálezu mohou také omezovat produkci cytokinů v místě zánětu, například TNF a IL-1 (aniž by tento výčet byl omezující), jako důsledek snížené infiltrace buněk, což by bylo prospěšné u nemocí spojených s TNF a IL-1, kam patří například městnavé srdeční selhání, plicní emfyzém nebo dušnost s ním spojenou, emfyzém, infekce HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirová (CMV), adenovirová infekce a infekce herpetickými viry (*Herpes zoster* a *Herpes simplex*). Mohou být také užitečné pro následky spojované s infekcemi, kde taková infekce indukuje tvorbu škodlivého zánětlivého cytokinu jako například TNF, například mykotická meningitida, poškození tkání kloubu, hyperplázie, tvorba pannu a resorpce kosti, psoriatická artritida, selhání jater, bakteriální meningitida, Kawasakiho syndrom, infarkt myokardu, akutní selhání jater, Lymeská borrelióza, septický šok, karcinomy, traumata a malárie. Farmaceutický prostředek podle předmětného vynálezu pro léčení savce, výhodně člověka, obsahuje podíl sloučeniny obecného vzorce I, definované výše, nebo její farmaceuticky přijatelné soli účinné při léčení nebo prevenci výše uvedených onemocnění nebo stavů a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

Předkládaný vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci onemocnění nebo stavů, které mohou být léčeny nebo je možno jím předejít inhibicí vazby chemokinu k receptoru CCR1 u savce, výhodně člověka,

příčemž tento prostředek obsahuje podíl sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, které je účinné při léčení nebo prevenci výše uvedených onemocnění nebo stavů, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku. Příklady takových onemocnění a chorobných stavů byly vyjmenovány v předchozím odstavci.

Předmětný vynález se také týká způsobu léčení nebo prevence nemoci nebo stavu vybraného ze skupiny, kterou tvoří autoimunní nemoci, revmatoidní artritida, diabetes typu I s časným začátkem, lupus, zánětlivá střevní onemocnění, zánět optického nervu, psoriáza, sclerosis multiplex, polymyalgia rheumatica, uveitida, vaskulitida, akutní a chronické zánětlivé stavy, osteoartritida, syndrom dechové tísně dospělých, syndrom dechové tísně u dětí, ischemické reperfuze poškození, glomerulonefritida, alergické chorobné stavy, astma, atopická dermatitida, infekce spojené se zánětem, virový zánět, chřipka, hepatitida, Guillainův-Barrého syndrom, chronická bronchitida, xenotransplantace, chronická a akutní rejekce tkáně po transplantaci, chronická a akutní rejekce orgánu po transplantaci, ateroskleróza, restenóza (včetně, ale bez omezení, restenózy po inzerci balónkového katétru a/nebo stentu), HIV infekce (použití ko-receptoru) a granulomatózní choroby (včetně sarkoidózy, lepry a tuberkulózy) a následky spojované s určitými karcinomy, jako je například mnohonásobný myelom. Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro prevenci metastáz karcinomů. Sloučeniny podle vynálezu mohou také limitovat produkci cytokinů v místech zánětu, včetně, ale bez omezení, TNF a IL-1, jako důsledek snižující se buněčné infiltrace, poskytující prospěch nemocem spojeným s TNF a IL-1, které zahrnují městnavé srdeční selhání, plicní emfyzém nebo dušnost s ním spojenou, emfyzém, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviry, herpetické viry (Herpes

zoster a Herpes simplex). Mohou také být užitečné u následků spojovaných s infekcemi, kdy takové infekce indukují produkci škodlivých zánětlivých cytokinů jako je TNF, například mykotická meningitida, poškození tkání kloubu, hyperplázie, tvorba pannu a resorpce kosti, psoriatická artritida, selhání jater, bakteriální meningitida, Kawasakiho syndrom, infarkt myokardu, akutní selhání jater, Lymeská borrelióza, septický šok, karcinomy, traumata a malárie u savce, výhodně člověka, kterýžto způsob zahrnuje podávání savci, který takovou léčbu nebo prevenci potřebuje, podílu sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, který je účinný při léčení nebo prevenci takového onemocnění nebo stavu.

Předkládaný vynález se také týká způsobu léčení nebo prevence onemocnění nebo stavů, které mohou být léčeny nebo jim může být předcházeno tím, že se antagonizuje receptor CCR1 u savce, výhodně člověka, zahrnující podávání savci, který potřebuje takovou léčbu nebo prevenci, množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, které je účinné pro léčení nebo prevenci takových onemocnění nebo stavů.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci onemocnění nebo stavu vybraného ze skupiny, kterou tvoří autoimunní nemoci, revmatoidní artritida, diabetes typu I s časným začátkem, lupus, zánětlivá střevní onemocnění, zánět optického nervu, psoriáza, sclerosis multiplex, polymyalgia rheumatica, uveitida, vaskulitida, akutní a chronické zánětlivé stavy, osteoartritida, syndrom dechové tísně dospělých, syndrom dechové tísně u dětí, ischemické reperfuze poškození, glomerulonefritida, alergické chorobné stavy, astma, atopická dermatitida, infekce spojené se zánětem, virový zánět, chřipka, hepatitida, Guillainův-Barrého syndrom, chronická

bronchitida, xenotransplantace, chronická a akutní rejekce tkáně po transplantaci, chronická a akutní rejekce orgánu po transplantaci, ateroskleróza, restenóza (včetně, ale bez omezení, restenózy po inzerci balónkového katétru a/nebo stentu), HIV infekce (použití ko-receptoru) a granulomatózní choroby (včetně sarkoidózy, lepry a tuberkulózy) a následky spojované s určitými karcinomy, jako je například mnohonásobný myelom. Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro prevenci metastáz karcinomů. Sloučeniny podle vynálezu mohou také limitovat produkci cytokinů v místech zánětu, včetně, ale bez omezení, TNF a IL-1, jako důsledek snižující se buněčné infiltrace, poskytující prospěch nemocem spojeným s TNF a IL-1, které zahrnují městnavé srdeční selhání, plicní emfyzém nebo dušnost s ním spojenou, emfyzém, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviry, herpetické viry (Herpes zoster a Herpes simplex). Mohou také být užitečné u následků spojovaných s infekcemi, kdy takové infekce indukují produkci škodlivých zánětlivých cytokinů jako je TNF, například mykotická meningitida, poškození tkání kloubu, hyperplázie, tvorba pannu a resorpce kostí, psoriatická artritida, selhání jater, bakteriální meningitida, Kawasakiho syndrom, infarkt myokardu, akutní selhání jater, Lymeská borrelióza, septický šok, karcinomy, traumata a malárie u savce, výhodně člověka, obsahující CCR1 receptor antagonizující účinné množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, a farmaceuticky přijatelný nosič.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci onemocnění nebo stavů, které mohou být léčeny nebo je možno jím předejít tím, že se antagonizuje receptor CCR1 u savce, výhodně člověka, který obsahuje podíl sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, který je účinný pro

antagonizaci CCR1 receptoru.

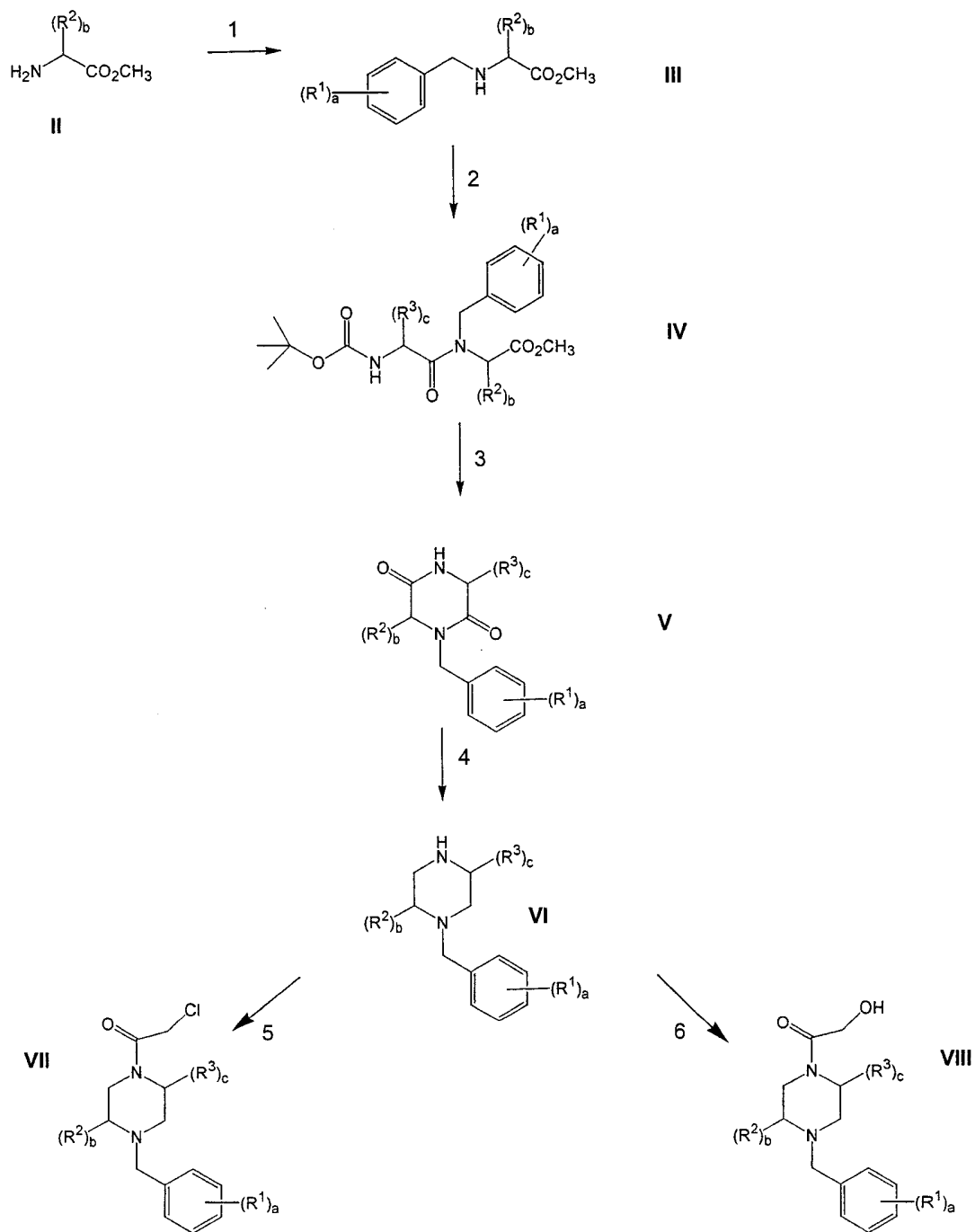
Předkládaný vynález se také týká způsobu léčení nebo prevence nemocí nebo stavů vybraných ze skupiny, kterou tvoří autoimunní nemoci, revmatoidní artritida, diabetes typu I s časným začátkem, lupus, zánětlivá střevní onemocnění, zánět optického nervu, psoriáza, sclerosis multiplex, polymyalgia rheumatica, uveitida, vaskulitida, akutní a chronické zánětlivé stavy, osteoartritida, syndrom dechové tísně dospělých, syndrom dechové tísně u dětí, ischemické reperfuze poškození, glomerulonefritida, alergické chorobné stavy, astma, atopická dermatitida, infekce spojené se zánětem, virový zánět, chřipka, hepatitida, Guillainův-Barrého syndrom, chronická bronchitida, xenotransplantace, chronická a akutní rejekce tkáně po transplantaci, chronická a akutní rejekce orgánu po transplantaci, ateroskleróza, restenóza (včetně, ale bez omezení, restenózy po inzerci balónkového katétru a/nebo stentu), HIV infekce (použití ko-receptoru) a granulomatózní choroby (včetně sarkoidózy, lepry a tuberkulózy) a následky spojované s určitými karcinomy, jako je například mnohonásobný myelom. Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro prevenci metastáz karcinomů. Sloučeniny podle vynálezu mohou také limitovat produkci cytokinů v místech zánětu, včetně, ale bez omezení, TNF a IL-1, jako důsledek snižující se buněčné infiltrace, poskytující prospěch nemocem spojeným s TNF a IL-1, které zahrnují městnavé srdeční selhání, plicní emfyzém nebo dušnost s ním spojenou, emfyzém, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviry, herpetické viry (Herpes zoster a Herpes simplex). Mohou také být užitečné u následků spojovaných s infekcemi, kdy takové infekce indukují produkci škodlivých zánětlivých cytokinů jako je TNF, například mykotická meningitida, poškození tkání kloubu, hyperplázie, tvorba pannu a resorpce kosti, psoriatická artritida, selhání

jater, bakteriální meningitida, Kawasakiho syndrom, infarkt myokardu, akutní selhání jater, Lymeská borrelióza, septický šok, karcinomy, traumata a malárie, u savce, výhodně člověka, zahrnujícího podávání savci, který potřebuje tuto léčbu nebo prevenci, množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, které je účinné pro antagonizaci CCR1 receptoru.

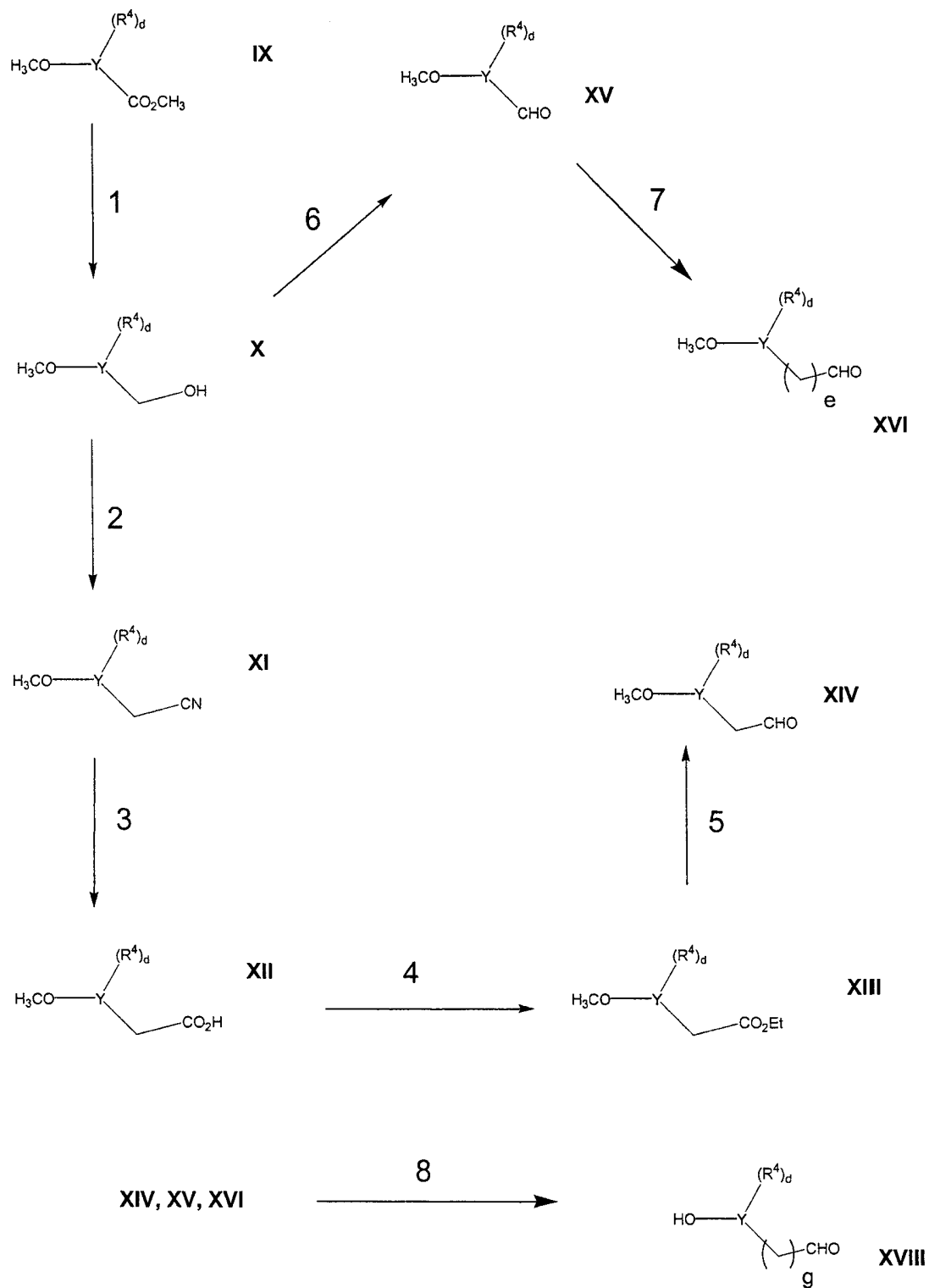
V následujících reakčních schemech je ilustrován postup přípravy sloučenin podle předmětného vynálezu. Pokud nebude výslovně uvedeno jinak, potom a, b, c, d a R^1 až R^5 mají stejný význam jako bylo definováno shora, stejně jako strukturní vzorec I a stejné významy platí pro následující diskuzi.

Reakce uvedené v následujících Přípravách a Schemech jsou popsány v současně podaných přechodných přihláškách Spojených států amerických č. 60/193789, podaná 31.března 2000, č. 60/241084, podaná 19.října 2000 a č. 09/821322, podané 29.března 2001, jejichž obsah je zde uveden jako odkazový materiál.

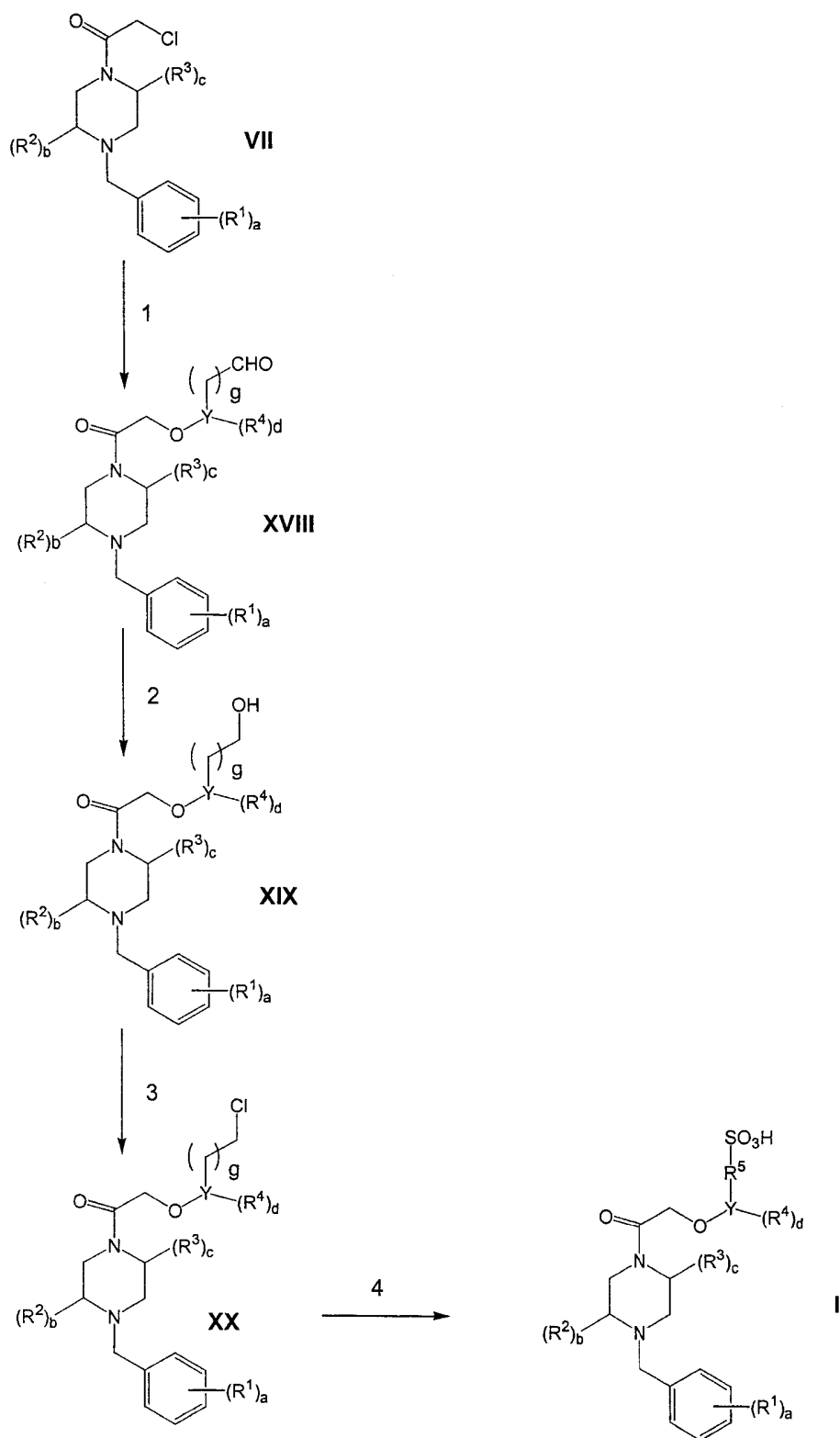
P ř í p r a v a A



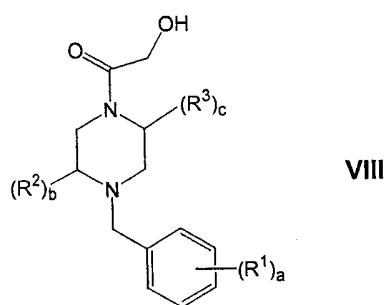
P ř í p r a v a B



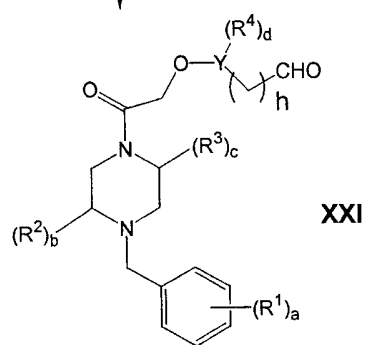
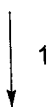
S c h e m a 1



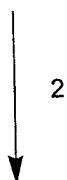
S c h e m a 2



VIII

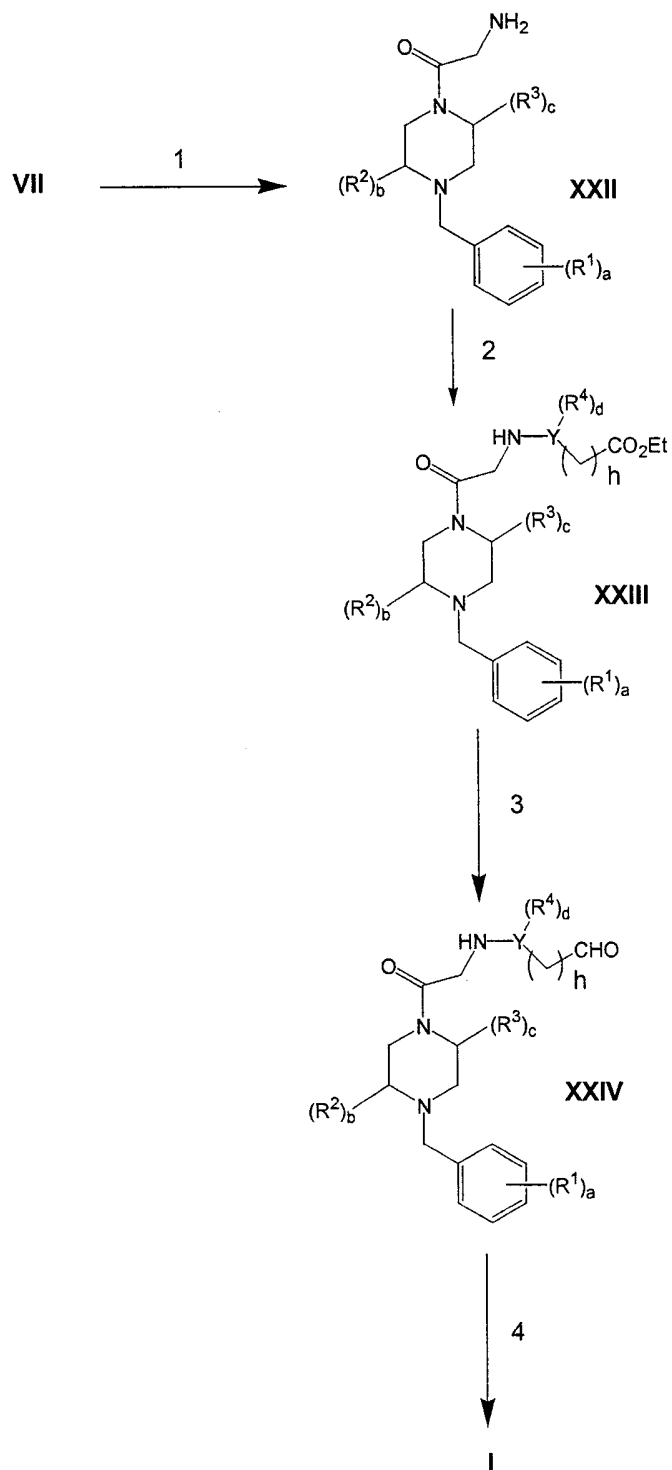


XXI

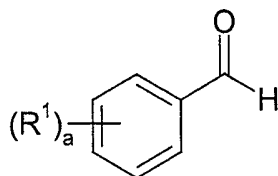


I

S c h e m a 3

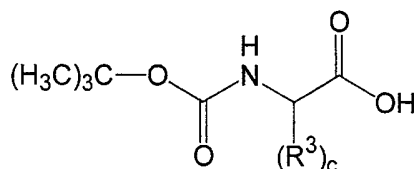


Při provádění reakce 1 podle Přípravy A se sloučenina obecného vzorce II, ve které b je 0, 1 nebo 2, převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce III reakcí s benzaldehydovou sloučeninou obecného vzorce:



v přítomnosti bazické látky, jako je například triethylamin, a s redukčním činidlem, jako je například triacetoxyborohydrid sodný, v aprotickém rozpouštědle, jako je například 1,2-dichlorethan. Tato reakční směs se potom promíchává při teplotě místnosti po dobu v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 4 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 2 hodin.

Při provádění reakce 2 podle Přípravy A se sloučenina obecného vzorce III převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce IV tak, že se nejdříve uvede do reakce sloučenina obecného vzorce :



ve kterém c je 0, 1 nebo 2, se 4-methylmorfolinem a isobutylchlormravenčanem v přítomnosti polárního aprotického rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran, přičemž potom následuje reakce takto získaného meziprojektu se sloučeninou obecného vzorce III. Takto vytvořená reakční směs se potom promíchává po dobu přes noc při teplotě okolí.

Při provádění reakce 3 podle přípravy A se sloučenina obecného vzorce IV převede na odpovídající piperazin-2,5-

dionovou sloučeninu obecného vzorce V zpracováním sloučeniny obecného vzorce IV kyselinou trifluoroctovou v přítomnosti polárního aprotického rozpouštědla, jako je například methylenchlorid. Takto získaná reakční směs se promíchává při teplotě místnosti po dobu pohybující se v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 4 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 2 hodin.

Při provádění reakce 4 podle přípravy A se sloučenina obecného vzorce V převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce VI redukcí sloučeniny obecného vzorce V redukčním činidlem, jako je například lithiualuminiumhydrid. Tato reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od asi -10°C do asi 10°C , ve výhodném provedení při teplotě asi 0°C , a tato reakce se provádí po dobu pohybující se v rozmezí od asi 10 minut do asi 90 minut, ve výhodném provedení po dobu asi 40 minut.

Při provádění reakce 5 podle Přípravy A se sloučenina obecného vzorce VI převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce VII reakcí sloučeniny obecného vzorce VI se chloracetylchloridem v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například triethylamin, v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například methylenchlorid, při teplotě okolí a tato reakce probíhá po dobu pohybující se v rozmezí od 15 minut do 3 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 30 minut.

Při provádění reakce 6 podle Přípravy A se sloučenina obecného vzorce VI převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce VIII reakcí sloučeniny obecného vzorce VI s acetoxyacetylchloridem v přítomnosti bazické látky, jako je například triethylamin, v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například methylenchlorid, při teplotě okolí a podobu pohybující se v rozmezí od 15 minut do 4 hodin, ve výhodném

provedení se tato reakce provádí po dobu asi 1 hodiny. Takto získaný výsledný alkohol s chráněnou acetylovou skupinou se potom uvede do reakce s hydrátem hydroxidu litného, přičemž tato reakce se provádí v rozpouštědlové směsi obsahující vodu, tetrahydrofuran a methanol při teplotě okolí a po dobu pohybující se v rozmezí od 1 hodiny do 8 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 2 hodin.

Při provádění reakce 1 podle Přípravy B se sloučenina obecného vzorce IX převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce X zpracováním této sloučeniny obecného vzorce IX redukčním činidlem, jako je například lithiualuminiumhydrid, v aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran. Takto získaná reakční směs se potom zahřívá při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu pohybující se v rozmezí od 1 hodiny do 6 hodin, ve výhodném provedení po dobu přibližně 2 hodin.

Při provádění reakce 2 podle Přípravy B se sloučenina obecného vzorce X převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XI tak, že se nejdříve převede hydroxylová skupina na chlorovou skupinu reakcí sloučeniny obecného vzorce X s thionylchloridem, což se provádí v přítomnosti aprotického rozpouštědla, jako je například methylenchlorid. Takto získaná reakční směs se potom zahřívá při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu pohybující se v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 10 hodin, ve výhodném provedení po dobu přibližně 3 hodiny. Takto získaný výsledný alkylchlorid se potom zpracuje látkou představující zdroj kyanidové skupiny, jako je například kyanid draselný, přičemž tato reakce se provádí v přítomnosti aprotického rozpouštědla, jako je například acetonitril a korunový ether, jako je například 18-koruna-6. Takto získaná reakční směs se potom promíchává při teplotě okolí po dobu pohybující se v rozmezí

od asi 1 hodiny do asi 10 hodin, ve výhodném provedení po dobu přibližně 3 hodiny.

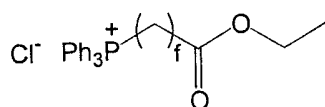
Při provádění reakce 3 podle Přípravy B se sloučenina obecného vzorce XI převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XII tak, že se nejdříve tato sloučenina obecného vzorce XI zpracuje zdrojem hydroxidové skupiny, jako je například hydroxid draselný, přičemž tato reakce se provádí ve směsi obsahující ethanol a vodu. Tato reakční směs se potom zahřívá při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu pohybující se v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 10 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 8 hodin.

Při provádění reakce 4 podle Přípravy B se sloučenina obecného vzorce XII převede na sloučeninu obecného vzorce XIII zpracováním ethanolem v přítomnosti kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, přičemž tato reakce se provádí při teplotě okolí a po dobu pohybující se v rozmezí od asi 8 hodin do asi 16 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 12 hodin.

Při provádění reakce 5 podle Přípravy B se sloučenina obecného vzorce XIII převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XIV tak, že se nejdříve zpracuje sloučenina obecného vzorce XIII redukčním činidlem, podobně jako tomu bylo v případě reakce 1 podle Přípravy B. Takto získaný výsledný alkohol se potom převede na sloučeninu obecného vzorce XIV za pomoci oxidačního činidla, jako je například Dess-Martinův periodinan, přičemž tato reakce se provádí v přítomnosti aprotického rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran, při teplotě okolí a po dobu pohybující se v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 16 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 4 hodiny.

Při provádění reakce 6 podle Přípravy B se sloučenina obecného vzorce X převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XV tak, že se nejdříve zpracuje tato sloučenina obecného vzorce X oxidačním činidlem, jako je například Dess-Martinův periodinan, přičemž se tato reakce provádí v přítomnosti aprotického rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran, při teplotě okolí a po dobu pohybující se v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 16 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 4 hodin.

Při provádění reakce 7 podle Přípravy B se sloučenina obecného vzorce XV převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XVI, ve kterém e může nabývat hodnot od 2 do 7, tak, že se nejdříve zpracuje tato sloučenina obecného vzorce XV fosfoniumylidovým derivátem odvozeným od fosfoniové soli vzorce:



ve kterém f může znamenat alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina byla již definována výše, přičemž tato reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran. Uvedená reakce se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od -78°C do teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem, ve výhodném provedení se tato teplota zvolí podle toho, jaký fosfoniumylid se použije, přičemž tato reakce se provádí po dobu pohybující se v rozmezí od asi 4 hodin do asi 16 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 10 hodin (podobné transformace jsou popsány například v publikaci : *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 217). Takto získaný výsledný ester se potom hydrogenuje protřepáváním za přetlaku vodíku v přítomnosti katalyzátoru, jako je například oxid platičitý, přičemž tato

reakce se provádí v přítomnosti aprotického rozpouštědla, jako je například ethylacetát. Takto získaný ester se potom redukuje, načež se opět provede oxidace, přičemž se postupuje stejným způsobem jako je popsáno shora v souvislosti s reakcí 5 podle Přípravy B, a tímto způsobem se připraví sloučenina obecného vzorce XVI.

Při provádění reakce 8 podle Přípravy C se sloučeniny obecného vzorce XIV, XV nebo XVI převedou na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XVIII, ve které g je 2 až 7, což se provede demethylací methyletheru za pomoci kyseliny, jako je například 47% vodný roztok bromovodíku. Tato reakční směs se zahřívá při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu pohybující se v rozmezí od asi 10 hodin do asi 30 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 24 hodin.

Při provádění reakce 1 podle reakčního schématu 1 se sloučenina obecného vzorce VII převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XVIII, ve kterém g je 0 až 7, přičemž se tato sloučenina obecného vzorce VII uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce XVII v přítomnosti uhličitanu draselného, jodidu draselného a aprotického rozpouštědla, jako je například dimethylformamid. Tato reakční směs se potom zahřívá při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu pohybující se v rozmezí od asi 4 hodin do asi 8 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 6 hodin.

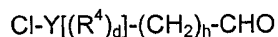
Při provádění reakce 2 podle reakčního schématu 1 se sloučenina obecného vzorce XVIII převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XIX, ve kterém g je 0 až 7, tak, že se do reakce uvede tato sloučenina obecného vzorce XVIII s redukčním činidlem, jako je například borohydrid sodný, přičemž tato reakce se provede v aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, při teplotě pohybující se

v rozmezí od asi -10°C do teploty okolí, ve výhodném provedení se tato reakce provede při teplotě okolí, a po dobu pohybující se v rozmezí od 15 minut do 90 minut, ve výhodném provedení po dobu 60 minut.

Při provádění reakce 3 podle reakčního schématu 1 se sloučenina obecného vzorce XIX převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XX, ve kterém g je 0 až 7, přičemž se postupuje stejným způsobem jako bylo uvedeno v souvislosti s reakcí 2 podle Přípravy B.

Při provádění reakce 4 podle reakčního schématu 1 se sloučenina obecného vzorce XX převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I tak, že se do reakce uvede tato sloučenina obecného vzorce XX se siřičitanem sodným ve vodě, přičemž se tato reakce provádí při teplotě v rozmezí od 70°C do 100°C a po dobu v rozmezí od 1 hodiny do 5 hodin, ve výhodném provedení po dobu přibližně 1 hodiny. Při provádění této reakce je výhodný přídavek jodidu sodného jako katalyzátoru.

Při provádění reakce 1 podle reakčního schématu 2 se sloučenina obecného vzorce VIII převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XXI reakcí této sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce:



ve kterém:

Y znamená heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, ve kterém atom chloru je připojen na uhlíkový atom, který sousedí s heteroatomem (například 2-pyridylová skupina), a

h je 0 až 7.

Tyto reakční složky se promíchávají v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například acetonitril, a v přítomnosti bazické látky, jako je například triethylamin, při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu v rozmezí od asi 4 hodin do asi 24 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 12 hodin.

Při provádění reakce 2 podle reakčního schématu 2 je možno sloučeninu obecného vzorce XXI, ve kterém Y znamená heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, převést na sloučeninu obecného vzorce I za použití stejné metody, jako bylo popsáno v souvislosti s reakčním schématem 1.

Při provádění reakce 1 podle reakčního schématu 3 se sloučenina obecného vzorce VII převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XXII, ve kterém Y znamená heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, reakcí této sloučeniny obecného vzorce VII s terc-butoxykarbonyl-aminoctovou kyselinou, přičemž se tato reakce provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je například methylenchlorid, a s karbodiimidem, jako je například dicyklohexylkarbodiimid, v přítomnosti bazické látky, jako je například triethylamin, při teplotě místnosti a po dobu pohybující se v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 24 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 3 hodin. Tuto sloučeninu obecného vzorce XXII je možno v následující fázi potom oddělit z tohoto karbamátu reakcí s kyselinou trifluorooctovou při teplotě místnosti, přičemž se tento postup provádí po dobu pohybující se v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 12 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 4 hodin.

Při provádění reakce 2 podle reakčního schématu 3 se sloučenina obecného vzorce XXII převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XXIII, ve kterém Y znamená

heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku tak, že se použije stejné metody jako bylo uvedeno v souvislosti s reakcí 1 podle reakčního schématu 2.

Při provádění reakce 3 podle reakčního schématu 3 se sloučenina obecného vzorce XXIII převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XXIV, ve kterém Y znamená heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku tak, že se nejdříve redukuje esterová část na odpovídající alkohol za použití redukčního činidla, jako je například borohydrid sodný, přičemž se tato reakce provede v terc-butanolu a methanolu při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 20°C do teploty varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem, ve výhodném provedení při teplotě varu pod zpětným chladičem, po dobu v rozmezí od asi 1 hodiny do 6 hodin, ve výhodném provedení po dobu 1 hodiny. Výsledný alkohol se potom převede na sloučeninu obecného vzorce XXIV zpracováním s oxidačním činidlem, jako je například Dess-Martinův periodinan, přičemž se tato reakce provádí v přítomnosti aprotického rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran, při teplotě okolí a po dobu pohybující se v rozmezí od asi 1 hodiny do asi 16 hodin, ve výhodném provedení po dobu asi 4 hodin.

Při provádění reakce 4 podle reakčního schématu 3 se sloučenina obecného vzorce XXIV, ve kterém Y znamená heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, převede na sloučeninu obecného vzorce I, přičemž se použije stejné metody jako v případě výše uvedeného reakčního schématu 1.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, potom tlak v případě všech výše uvedených popsanych reakcí nepředstavuje kritický parametr. Obecně je možno uvést, že se tyto reakce provádí při tlaku pohybujícího se od přibližně jedné atmosféry (přibližně 0,1 MPa) do asi tří atmosfér (přibližně 0,3 MPa), ve výhodném

provedení se tyto reakce provádí při tlaku okolí (asi jedna atmosféra).

Sloučeniny obecného vzorce I podle předmětného vynálezu jsou svojí povahou bazické a proto jsou schopné tvořit řadu různých solí s nejrůznějšími anorganickými nebo organickými kyselinami. Vzhledem k tomu, že tyto soli musí být farmaceuticky přijatelné pro podávání zvířatům, je mnohdy z praktického hlediska vhodné nejdříve izolovat z reakční směsi sloučeninu obecného vzorce I, která představuje farmaceuticky nepřijatelnou sůl, a potom jednoduše převést tuto sloučeninu zpět na volnou bazickou sloučeninu zpracováním s alkalickým reakčním činidlem a v následující fázi převést tuto volnou bazickou sloučeninu na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou. Tato adiční sůl s kyselinou odvozená od bazické sloučeniny se snadno připraví zpracováním této bazické sloučeniny se v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědlovém prostředí nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například methanol nebo ethanol. Po opatrném odpaření rozpouštědla se získá sůl v pevné formě.

Mezi kyseliny, které se používají pro přípravu těchto farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami odvozených od bazických sloučenin podle předmětného vynálezu, patří takové kyseliny, které tvoří netoxické adiční soli, to znamená soli obsahující farmakologicky přijatelné anionty, jako jsou například hydrochloridové soli, hydrobromidové soli, hydrojodidové soli, dusičnanové soli, síranové soli nebo hydrogensíranové soli, dále fosforečnanové soli nebo hydrogenfosforečnanové soli, acetátové soli, mléčnanové soli, citronanové soli nebo hydrogencitronanové soli, vínánové soli nebo hydrogenvínánové soli, sukcinátové soli, maleátové soli, fumarátové soli, glukonátové soli, sacharátové soli,

benzoátové soli, methansulfonátové soli a pamoátové soli (to znamená 1,1'-methylen-bis(2-hydroxy-3-naftoát)).

Sloučeniny obecného vzorce I podle předmětného vynálezu, které jsou svojí povahou rovněž acidické, jsou schopné tvořit soli s bazickými látkami obsahujícími různé farmakologicky přijatelné kationty. Jako příklad těchto solí je možno uvést soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin, a zejména sodné soli a draselné soli. Všechny tyto soli je možno připravit metodami běžně známými a komerčně používanými z dosavadního stavu techniky. Těmito chemickými bazickými látkami, které se používají jako reakční činidla k přípravě uvedených farmaceuticky přijatelných solí s bázemi sloučenin podle předmětného vynálezu, jsou takové látky, které tvoří netoxické bazické soli s těmito výše popsány acidickými sloučeninami obecného vzorce I podle předmětného vynálezu. Mezi tyto netoxické bazické soli patří takové látky, které jsou odvozeny od farmakologicky přijatelných kationtů, jako je například sodík, draslík, vápník a hořčík, atd. Tyto soli je možno snadno připravit zpracováním odpovídajících acidických sloučenin vodným roztokem obsahujícím požadované farmakologicky přijatelné kationty, přičemž potom následuje odpaření výsledného roztoku do sucha, ve výhodném provedení za sníženého tlaku. V alternativním provedení je možno tyto sloučeniny rovněž připravit společným mícháním roztoků těchto acidických sloučenin v nižším alkanolu a požadovaného alkoxidu alkalického kovu a potom odpařením výsledného roztoku do sucha, což je možno provést stejným způsobem jako bylo uvedeno shora. V každém případě je výhodné použít stechiometrických množství použitých reakčních látek aby se zajistilo úplné provedení reakce a maximální výtěžek produktu.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předmětného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli (dále v tomto textu

nazývané souhrnně "účinné sloučeniny") jsou silnými antagonisty receptoru CCR1. Tyto účinné sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro léčení nebo prevenci nemocí vybraných ze skupiny, kterou tvoří autoimunní nemoci (jako například revmatoidní artritida, typ I diabetes (časný začátek), lupus, zánětlivá střevní onemocnění, zánět optického nervu, psoriáza, sclerosis multiplex, polymyalgia rheumatica, uveitida a vaskulitida), akutní a chronické zánětlivé stavy (jako například osteoartritida, syndrom dechové tísně dospělých, syndrom dechové tísně u dětí, ischemické reperfuze poškození, glomerulonefritida a chronická obstrukční choroba plicní (COPD)), alergické chorobné stavy (jako například astma a atopická dermatitida), zánět spojený s infekcí (jako například virový zánět (včetně chřipky, hepatitidy a Guillainova-Barrého syndromu), chronická bronchitida, chronická a akutní rejekce tkáně, buněk a celých orgánů po transplantaci (včetně xenotransplantace), ateroskleróza, restenóza, HIV infekce (použití ko-receptoru) a granulomatózní choroby (včetně sarkoidózy, lepry a tuberkulózy) a následky spojované s určitými karcinomy, jako je například mnohonásobný myelom. Sloučeniny podle vynálezu jsou také použitelné pro prevenci metastáz karcinomů, a také restenózy po inzerci balónkového katétru a/nebo stentu. Sloučeniny podle vynálezu mohou také limitovat produkci cytokinů v místech zánětu, včetně, ale bez omezení, TNF a IL-1, jako důsledek snižující se buněčné infiltrace, poskytující prospěch nemocem spojeným s TNF a IL-1 které zahrnují městnavé srdeční selhání, plicní emfyzém nebo dušnost s ním spojenou, emfyzém, HIV-1, HIV-2, HIV-3, cytomegalovirus (CMV), adenoviry, herpetické viry (Herpes zoster a Herpes simplex). Mohou také být užitečné u následků spojovaných s infekcemi, kdy takové infekce indukují produkci škodlivých zánětlivých cytokinů jako je TNF, např. mykotická meningitida, poškození tkání kloubu, hyperplázie,

tvorba pannu a resorpce kosti, psoriatická artritida, selhání jater, bakteriální meningitida, Kawasakiho syndrom, infarkt myokardu, akutní selhání jater, Lymeská borelióza, septický šok, karcinomy, traumata a malárie, apod.

Účinnost sloučenin podle předmětného vynálezu může být vyhodnocena postupy, které jsou odborníkům pracujícím v tomto oboru z dosavadního stavu techniky známy. Příklady uznávaných metod pro určení CCR1 indukované migrace mohou být nalezeny například v publikaci: Coligan, J. E., Kruisbeek, A. M., Margulies, D. H., Shevach, E. M., Strober, W. editors: Current Protocols In Immunology 6.12.1-6.12.3. (John Wiley and Sons, NY, 1991). Jeden ze specifických příkladů toho, jak určovat účinnost sloučeniny na inhibici migrace je popsán podrobně níže.

Chemotaktický test

Schopnost sloučeniny inhibovat chemotaxi k různým chemokinům může být vyhodnocována s použitím standardní 48-nebo 96-jamkové Boydenovy komory s 5 μ m polykarbonátovým filtrem. Všechna činidla a buňky mohou být připraveny ve standardním RPMI (BioWhittaker Inc.) tkáňovém kultivačním médiu s přidavkem 1 mg/ml bovinního sérového albuminu. Krátce shrnuto, MIP-1 α (Peprtech, Inc., P. O. Box 275, Rocky Hill NJ) nebo další testované agonisté, se nanášejí do spodní komory Boydenovy komory. Pak se položí polykarbonátový filtr a upevní se horní komora. Množství agonisty je zvoleno tak, aby vyvolalo v daném systému maximální chemotaxi (např. 1 nM pro MIP-1 α by měl být adekvátní).

THP-1 buňky (ATCC TIB-202), primární lidské monocyty nebo primární lymfocyty, které byly izolovány standardními postupy, mohou pak být přidány do horních komůrek ve třech opakováních společně s různými koncentracemi testované sloučeniny. Ředění

sloučeniny mohou být připravena standardními sérologickými technikami a jsou pak míchána s buňkami před přidáním do komory.

Po vhodné inkubační době při teplotě 37°C (například 3,5 hodiny pro THP-1 buňky, 90 minut pro primární monocyty) je komora demontována, buňky v horní komůrce odsáty a horní část filtru otřena, přičemž počet migrujících buněk může být určen následujícím způsobem.

Pro THP-1 buňky, se komora (druh s 96 jamkami vyráběný firmou Neuroprobe) zapustí do odstředivky tak, aby se buňky vytlačily mimo dolní komoru, přičemž se počet buněk kvantifikuje pomocí kalibrační křivky na základě změny barvy diacetátu fluoroceinu.

Pro primární humánní monocyty nebo lymfocyty může být filtr obarven barvivem Dif Quik® (American Scientific Products) a počet migrujících buněk může být určen mikroskopicky.

Počet buněk migrujících v přítomnosti sloučeniny je vydělen počtem buněk migrujících v kontrolních jamkách (bez sloučeniny). Výsledkem je % inhibice pro sloučeninu, které pak může být vyneseno do grafu s použitím standardní grafické techniky proti koncentraci použité sloučeniny. Bod 50% inhibice je pak určen s použitím lineární regresní analýzy pro všechny testované koncentrace. Aby byl test považován za platný, korelační koeficient (R na druhou) pro všechny datové body musí být $> 90 \%$.

Všechny sloučeniny podle vynálezu znázorněné v následujících příkladech měly v chemotaktickém testu hodnoty IC_{50} menší než 10μ .

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být

formulovány obvyklými způsoby s použitím jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů. Takže účinné sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány pro perorální, bukální, intranazální, parenterální (například intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní) nebo rektální podávání nebo ve formě vhodné k podávání inhalací nebo insuflací. Účinné sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány do forem s prodlouženým (modifikovaným) uvolňováním léčiva.

Pro perorální podávání mohou být farmaceutické prostředky formulované například jako tablety nebo tobolky připraveny obvyklým způsobem v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými excipienty, jako jsou například pojidla (například předem želatinovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylelulóza), plnidla (například laktóza, mikrokryсталická celulóza nebo fosforečnan vápenatý), lubrikanty (například stearát hořečnatý, talek nebo oxid křemičitý), dezintegrační činidla (rozvolňovadla) (například bramborový škrob nebo sodná sůl glykolátu škrobu) nebo smáčedla (například laurylsulfát sodný). Tablety mohou být potaženy (obaleny) metodami běžně známými a používanými v tomto oboru. Tekuté preparáty pro perorální podávání mohou mít formu, jako je například roztok, sirup nebo suspenze, nebo mohou být prezentovány jako suchý produkt pro rekonstituci vodou nebo dalším vhodným vehikulem bezprostředně před použitím. Tekuté preparáty mohou být připraveny obvyklými způsoby s farmaceuticky přijatelnými aditivy jako jsou například suspenzační činidla (například sorbitolový sirup, methylelulóza nebo hydrogenované jedlé tuky), emulgační činidla (lecitin nebo arabská guma), nevodná vehikula (například mandlový olej, olejové estery nebo ethylalkohol) a konzervační činidla (methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová).

Pro bukální podávání může mít přípravek formu (bukálních) tablet nebo pastilek připravených obvyklým způsobem.

Účinné sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou být formulovány pro parenterální podávání injekcí, včetně obvyklých kateterizačních technik nebo infúze. Formulace pro injekci mohou být prezentovány v jednotkové lékové formě, například v ampulkách nebo ve vícedávkových nádobkách, s přídavkem konzervačního činidla. Přípravky mohou být v takové formě jako je suspenze, roztoky nebo emulze v olejovém nebo vodném vehikulu, a mohou obsahovat pomocná činidla jako například suspendační činidla, stabilizátory a/nebo dispergační činidla. Alternativně může být účinná složka ve formě prášku pro rekonstituci vhodným vehikulem, například sterilní apyrogenní vodou bezprostředně před použitím.

Účinné sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou být formulovány jako rektální přípravky, například jako čípky nebo retenční enema (klystýr), obsahující obvyklé čípkové báze jako je například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Pro intranazální podávání nebo podávání inhalací jsou účinné sloučeniny podle předmětného vynálezu příhodně podávány ve formě roztoku nebo suspenze z nádoby s pumpičkovým sprejem, která je stlačována pacientem, nebo ve formě aerosolu z tlakové nádoby nebo nebulizéru, s použitím vhodného propelentu (hnacího plynu), jako je například dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, oxid uhličitý nebo jiný vhodný plyn. V případě tlakové aerosolové nádoby může být jednotková léková dávka určena pomocí dávkovacího ventilu, který poskytuje odměřené množství. Tlaková nádoba nebo nebulizér mohou obsahovat roztok nebo suspenzi účinné sloučeniny. Tobolky a pouzdra (vytvořené například ze želatiny) pro použití

v inhalátoru nebo insuflátoru mohou být formulovány tak, že obsahují práškovou směs sloučeniny podle vynálezu a vhodné práškové báze, jako je například laktóza nebo škrob.

Navrhovaná dávka účinné sloučeniny podle předmětného vynálezu pro perorální, parenterální nebo bukalní podávání průměrnému dospělému člověku pro léčení nemocí uvedených výše (například revmatoidní artritidy) se pohybuje v rozmezí od 0,1 do 1000 miligramů účinné složky na jednotkovou lékovou formu (dávku), která může být podávána například 1 až 4 krát za den.

Aerosolové formulace pro léčení nemocí uvedených výše (například revmatoidní artritidy) u průměrného dospělého člověka jsou výhodně formulovány tak, že každá odměřená dávka nebo „vdech“ aerosolu obsahuje 20 µg až 1000 µg sloučeniny podle vynálezu. Celková denní dávka při použití aerosolu se pohybuje v rozsahu od 0,1 miligramu do 1000 miligramů. Podávání může být uskutečněno několikrát denně, například 2x, 3x, 4x nebo 8x, například vždy 1, 2 nebo 3 dávky.

Účinné přípravky mohou být formulovány pro prodloužené (modifikované) uvolňování způsoby, které jsou odborníkům pracujícím v daném oboru z dosavadního stavu techniky běžně známy. Příklady takových formulací mohou být nalezeny například v patentech Spojených Států č. 3 538 214, 4 060 598, 4 173 626, 3 119 742 a 3 492 397.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž použity v kombinační léčbě s imunosupresivními činidly, jako je například (aniž by byl tento výčet limitující) rapamycin, cyklosporin A, FK-506, Cellcept®, azathioprin a protilátky inhibující IL-2R, nebo s klasickými protizánětlivými činidly (například inhibitory cyklooxygenázy/lipoxxygenázy), jako je například (aniž by byl tento výčet limitující) aspirin,

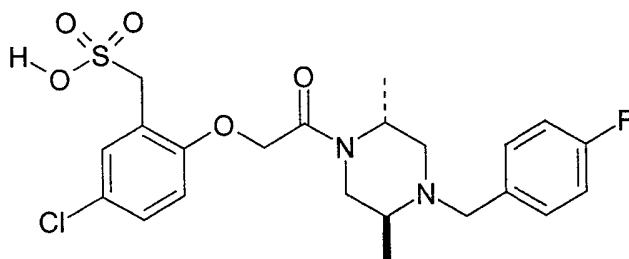
acetaminofen, naproxen a piroxicam, nebo s agens inhibujícími cytokiny, jako je například ENBREL (aniž by byl tento výčet limitující).

Příklady provedení vynálezu

Postup přípravy sloučenin podle předmětného vynálezu je blíže ilustrován pomocí následujících příkladů, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu. Běžná komerčně dostupná činidla byla použita bez dalšího čištění. Termín chromatografický postup znamená, že byl tento postup proveden v chromatografické koloně za použití silikagelu o rozměru částic v rozmezí 32 milimetrů až 63 milimetrů pod tlakem dusíku (mžiková chromatografie). Hmotové spektrum („Particle Beam Mass Spectrum“) bylo zaznamenáváno buďto na přístroji Hewlett Packard 5989[®] za použití chemické ionizace (amoniak) nebo chemické ionizace za atmosférického tlaku Fisons (nebo MicroMass) Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI), přičemž bylo použito směsi acetonitril/voda v poměru 50/50. Teplotou místnosti nebo teplotou okolí se míní teplota v rozmezí od 20 do 25°C. Všechny reakce prováděné v nevodném prostředí byly prováděny pod atmosférou dusíku z důvodu výhodnosti a dosažení maximálního výtěžku. Zkoncentrováním ve vakuu se míní to, že byl použit rotační odpařovák. Název sloučenin podle předmětného vynálezu byl vytvořen podle *Autonom 2.0 PC-batch version*, Bellstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4).

P ř í k l a d 1

(5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R, 5S)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina.



Methylester kyseliny (S)-2-(4-fluorbenzylamino)propionové.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující hydrochlorid methylesteru kyseliny (S)-2-aminopropionové (v množství 25 gramů, 179 mmol) a 4-fluorbenzaldehyd (23 mililitrů, 215 mmol) ve 1,2-dichlorethanu (200 mililitrů), přičemž do tohoto roztoku byl přidán triethylamin (25 mililitrů, 179 mmol). Takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána po dobu dvou hodin při teplotě okolí, načež následoval přidavek triacetoxyborohydridu sodného (57 gramů, 268 mmol) ve formě čtyř podílů. Výsledná reakční směs byla potom promíchávána po dobu přes noc při teplotě okolí. Tato reakční směs byla potom neutralizována zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahována dichlormethanem. Organická vrstva byla usušena za pomoci síranu hořečnatého, načež byl tento podíl zfiltrován a zkoncentrován ve vakuu. Zpracováním chromatografickou metodou na silikagelu byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 34,4 gramu.

Methylester kyseliny (2S)-2-[(2R)-(2-terc-butoxykarbonylamino-propionyl)-(4-fluorbenzyl)amino]propionové.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující (R)-2-terc-butoxykarbonylaminopropionovou kyselinu (37 gramů, 195 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (250 mililitrů) o teplotě 0°C, do kterého byl přidán 4-methylmorfolin (21,5 mililitru, 195 mmol), načež potom následoval přidavek isobutylchlormravenčanu (25,3 mililitru, 195 mmol). Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu okolí a potom byla promíchávána po dobu dvou hodin. Potom byl přidán methylester kyseliny (S)-2-(4-fluorbenzylamino)propionové kyseliny (34,4 gramu, 162 mmol). Výsledná reakční směs byla potom promíchávána po dobu přes noc při teplotě okolí. Takto získaná reakční směs byla potom zfiltrována přes vrstvu celitu a filtrační koláč byl promyt ethylacetátem. Filtrát byl potom zkoncentrován ve vakuu, načež byl tento podíl zředěn ethylacetátem a promyt vodou a solankou. Organická vrstva byla potom usušena síranem hořečnatým, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zpracováním chromatografickou metodou na silikagelu byla získána požadovaná titulní sloučenina. Výtěžek : 43,2 gramu.

(3R,6S)-1-(4-Fluorbenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující methylester kyseliny (2S)-2-[(2R)-(2-terc-butoxycarbonylamino-propionyl)-(4-fluorbenzyl)amino]propionové (43 gramů, 382 mmol) v dichlormethanu (120 mililitrů) o teplotě 0°C, do kterého byla přidána kyselina trifluoroctové (60 mililitrů). Tato reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu okolí, načež byla promíchávána po dobu 2 hodin. Získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu 0°C a potom byla pomalu zpracovávána přidáváním 3 N roztoku hydroxidu sodného až do

zásaditého stavu. Výsledná reakční směs byla potom extrahována dichlormethanem. Organická vrstva byla potom usušena síranem hořečnatým, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 22 gramů.

(2R,5S)-1-(4-Fluorbenzyl)-2,5-dimethylpiperazin.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující (3R,6S)-1-(4-fluorbenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion (22 gramů, 87,9 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (160 mililitrů) o teplotě 0°C, do kterého byl přidán roztok lithiualuminiumhydridu (1 M roztok v tetrahydrofuranu, 373 mililitrů, 373 mmol), přičemž tento přídavek byl prováděn po kapkách během intervalu 40 minut. Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin, načež byla ochlazena na teplotu okolí a potom byla pomalu zpracována vodou. Výsledná reakční směs byla zfiltrována přes vrstvu celitu a filtrační koláč byl promyt ethylacetátem. Získaný filtrát byl potom zkoncentrován, zředěn ethylacetátem a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla potom oddělena, usušena síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina. Výtěžek : 17,7 gramu.

2-Chlor-1-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující (2R,5S)-1-(4-fluorbenzyl)-2,5-dimethylpiperazin (2,5 gramu, 11,2 mmol) v suchém dichlormethanu (11 mililitrů) o teplotě 0°C, do kterého byl přidán triethylamin (1,57 mililitru, 11,2 mmol), načež potom následoval přídavek chloracetylchloridu (0,86 mililitru, 11,2 mmol). Výsledná reakční směs byla potom

promíchávána po dobu 30 minut. Tato reakční směs byla potom zfiltrována přes vrstvu celitu, promyta dichlormethanem a výsledný filtrát byl potom zkoncentrován. Chromatografickým zpracováním na silikagelu byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 2,84 gramu.

5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}benzaldehyd.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující 2-chlor-1-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon (2,87 gramu, 9,6 mmol) v dimethylformamidu (20 mililitrů), do kterého byl potom přidán 5-chlorsalicylaldehyd (1,65 gramu, 10,5 mmol), uhličitán draselný (2,64 gramu, 19,2 mmol) a jodid draselný (1,59 gramu, 9,6 mmol). Výsledná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 100°C po dobu 12 hodin. Tato reakční směs byla potom ochlazená, zředěna nasyceným vodným roztokem solanky a extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla potom usušena za pomoci síranu hořečnatého a zfiltrována. Získaný filtrát byl potom zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán surový produkt. Přечиštěním tohoto produktu chromatografickou metodou na silikagelu byla získána požadovaná titulní sloučenina. Výtěžek : 3,40 gramu.

2-(4-Chlor-2-hydroxymethylfenoxy)-1-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující 5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}benzaldehyd (0,99 gramu, 2,36 mmol) v suchém methanolu (25 mililitrů), přičemž do tohoto roztoku byl přidán borohydrid sodný (0,19 gramu, 4,92 mmol). Po jedné hodině byla tato reakční směs okyselena na hodnotu

pH 2 přidavkem 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po 5 minutách byla takto získaná reakční směs neutralizována 1 N roztokem hydroxidu sodného, přičemž použitý methanol byl odstraněn odpařením. Výsledná vodná suspenze byla potom extrahována ethylacetátem. organická vrstva byla promyta solankou, načež byl tento podíl usušen za pomoci síranu hořečnatého, zfiltrován a odpařen, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,98 gramu.

2-(4-Chlor-2-chlormethylfenoxy)-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující 2-(4-chlor-2-hydroxymethylfenoxy)-1-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon (v množství 0,55 gramu, 1,3 mmol) v methylenchloridu (6 mililitrů), přičemž do tohoto roztoku byl přidán thionylchlorid (0,26 mililitru, 3,58 mmol). Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. po ochlazení této reakční směsi byla tato reakční směs zpracována přidavkem vody. Organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, načež následovalo promytí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla potom zkoncentrována, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 0,52 gramu.

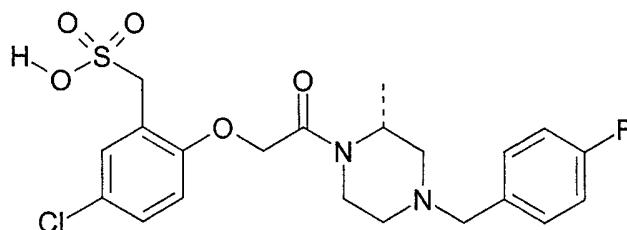
5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R, 5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující 2-(4-chlor-2-chlormethylfenoxy)-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon (0,52 gramu, 1,2 mmol) ve směsi ethanolu a vody v poměru 1:1 (6 mililitrů), přičemž do tohoto

roztoku byl potom přidán siřičitan sodný (0,75 gramu, 5,97 mmol). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Po ochlazení této reakční směsi byla tato reakční směs zkoncentrována a přečištěna chromatografickou metodou na silikagelu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě sodné soli. Výtěžek : 0,39 gramu.

P ř í k l a d 2

(5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina.



(3R)-1-(4-Fluorbenzyl)-3-methylpiperazin.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující (2R)-2-methylpiperazin (4,5 gramu, 45 mmol) v ethanolu (80 mililitrů), do kterého byl přidán 4-fluorbenzylchlorid (5,38 mililitru, 45,0 mmol) a hydrogenuhličitan sodný (11,3 gramu, 135 mmol). Takto připravená reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu přes noc, načež byla ochlazená a zkoncentrována. Zbývajících zbytek byl potom zředěn dichlormethanem a promyt vodou. Organická vrstva byla potom oddělena a zkoncentrována, čímž byl získán čirý olej. Chromatickým zpracováním tohoto produktu na silikagelu byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 5,0 gramů.

2-Chlor-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]ethanon.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující (3R)-1-(4-fluorbenzyl)-3-methylpiperazin (3 gramy, 14,4 mmol) v dichlormethanu (40 mililitrů), přičemž do tohoto roztoku byl přidán triethylamin (2,0 mililitry, 14,4 mmol). Tato reakční směs byla potom ochlazena na teplotu 0°C a potom byl přidán chloracetylchlorid (1,1 mililitru, 14,4 mmol). Tato reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu okolí, načež byla promíchávána po dobu 2 hodin. Takto připravená reakční směs byla zředěna dichlormethanem a potom byla promyta 10% roztokem kyseliny citronové. Organická vrstva byla oddělena, usušena síranem hořečnatým, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Chromatografickým zpracováním na silikagelu byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 3,9 gramu.

5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}benzaldehyd.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující 2-chlor-1-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon (0,1 gramu, 0,352 mmol) v dimethylformamidu (5 mililitrů), přičemž do tohoto roztoku byl přidán 5-chlorsalicylaldehyd (60 miligramů, 0,387 mmol), uhličitán draselný (97 miligramů, 0,704 mmol) a jodid draselný (58 miligramů, 0,352 mmol). Takto získaná výsledná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 65°C po dobu 2 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena a použitý dimethylformamid byl odstraněn za použití vakua. Tato surová reakční směs byla potom zředěna ethylacetátem, promyta nasyceným vodným roztokem a organická vrstva byla potom usušena síranem hořečnatým a zfiltrována. Získaný filtrát byl potom zkoncentrován ve vakuu a tímto způsobem byla připravena

požadovaná titulní sloučenina, která byla potom bezprostředně použita k provedení dalšího stupně.

Výtěžek : 140 miligramů.

(5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina.

Podle tohoto postupu bylo použito roztoku obsahujícího 5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}benzaldehyd (90 miligramů, 0,223 mmol) v tetrahydrofuranu (2 mililitry), přičemž do tohoto roztoku byl přidán borohydrid sodný (25 miligramů, 0,667 mmol). Po jedné hodině byla tato reakční směs zředěna ethylacetátem a promyta vodou a potom solankou. Organická vrstva byla potom usušena síranem hořečnatým, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu, přičemž tímto způsobem byl získán odpovídající alkohol, který byl potom použit pro další stupeň.

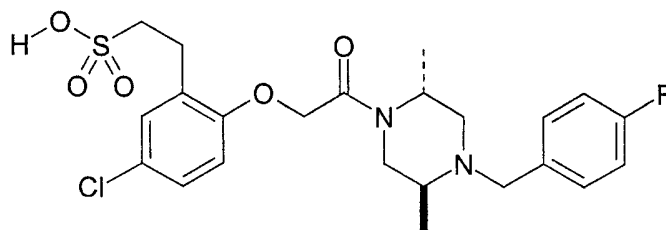
Ke 2-(4-chlor-2-hydroxymethylfenoxy)-1-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2R-methylpiperazin-1-yl]ethanonu (0,223 mmol) v methylenchloridu (3 mililitry) byl přidán thionylchlorid (0,04 mililitru, 0,558 mmol). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Po ochlazení byla tato reakční směs zředěna dalším přídavkem methylenchloridu, načež byla promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitánu sodného a potom solankou. Organická vrstva byla potom usušena za pomoci síranu hořečnatého a zkoncentrována ve vakuu, přičemž tímto způsobem byl získán odpovídající chlorid ve formě žlutého oleje, který byl použit pro další stupeň.

Ke 2-(4-chlor-2-chlormethylfenoxy)-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]ethanonu (0,223 mmol) ve směsi ethanolu a vody v poměru 1:1 (2 mililitry) byl přidán siřičitan sodný (0,75 gramu, 5,97 mmol). Tato reakční směs

byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. po ochlazení byla tato reakční směs zkoncentrována ve vakuu a přečištěna chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina (příklad 2) ve formě sodné soli.
Výtěžek : 10 miligramů.

P ř í k l a d 3

2-(5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina.



(5-Chlor-2-methoxyfenyl)methanol.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující methylester kyseliny 5-chlor-2-methoxybenzoové (20 gramů, 9,97 mmol) v THF (100 mililitrů) o teplotě 0°C, přičemž do tohoto roztoku byl potom po kapkách přidáván roztok lithiualuminiumhydridu (210 mililitrů, 210 mmol, 1 M roztok v THF). Takto získaný roztok byl potom zahříván při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Takto získaná reakční směs byla ochlazená na teplotu 0°C a potom byla opatrným způsobem zpracovávána přidáváním chladné vody. Takto získaná reakční směs byla zfiltrována přes celit a filtrační koláč byl promyt diethyleterem. Získaný filtrát byl promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom byl usušen za pomoci síranu

hořečnatého. Zkoncentrováním ve vakuu byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 17,2 gramu.

(5-Chlor-2-methoxyfenyl)acetonitril.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující (5-chlor-2-methoxyfenyl)methanol (17,1 gramu, 99,1 mmol) v methylenchloridu (100 mililitrů), přičemž do tohoto roztoku byl přidán thionylchlorid (14,5 mililitru, 198 mmol). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, načež byla ochlazená na teplotu místnosti a zkoncentrována ve vakuu. Takto získaný surový produkt byl potom rozpuštěn v methylenchloridu a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, načež byl usušen za pomoci síranu sodného. Zkoncentrováním ve vakuu byl získán 4-chlor-2-chlormethyl-1-methoxybenzen (výtěžek 18,4 gramu). Do roztoku tohoto 4-chlor-2-chlormethyl-1-methoxybenzenu (18,4 gramu, 96,4 mmol) v acetonitrilu (100 mililitrů) byl přidán kyanid draselný (12,5 gramu, 193 mmol) a 18-koruna-6 (2,54 gramu, 9,64 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 12 hodin při teplotě okolí, načež byla zředěna ethylacetátem a promyta vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla potom usušena síranem hořečnatým a zkoncentrována ve vakuu. Takto získaný surový produkt byl potom přečištěn vedením vrstvou silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito methylenchloridu, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 17,2 gramu.

(5-Chlor-2-methoxyfenyl)octová kyselina.

Podle tohoto postupu bylo použito roztoku obsahujícího (5-chlor-2-methoxyfenyl)acetonitril (17,2 gramu, 96,3 mmol)

v ethanolu (200 mililitrů) a vodě (20 mililitrů), přičemž do tohoto roztoku byl přidán hydroxid draselný (27 gramů, 481 mmol). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin, načež byla ochlazená a použitý ethanol byl odstraněn zkoncentrováním ve vakuu. Zbývající roztok byl okyselen vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (3 M roztok) a extrahován diethyleterem. Organická vrstva byla potom usušena za pomoci síranu hořečnatého a zkoncentrována ve vakuu, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina. Výtěžek : 15,6 gramu.

Ethylester kyseliny (5-chlor-2-hydroxyfenyl)octové.)

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující kyselinu (5-chlor-2-methoxyfenyl)octovou (15,5 gramu, 77,5 mmol) ve 48% vodném roztoku bromovodíku, přičemž tento roztok byl zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Získaný roztok byl ochlazen, zředěn vodou a extrahován diethyleterem. Organická vrstva byla potom usušena síranem hořečnatým, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Získaný surový produkt byl potom přečištěn triturací ve směsi methylenchlorid/hexany v poměru 2:1, přičemž tímto způsobem byla získána kyselina (5-chlor-2-hydroxyfenyl)octová (12,8 gramu). Tento produkt byl potom rozpuštěn v roztoku ethanolu nasyceném kyselinou chlorovodíkovou a potom byl tento roztok promícháván po dobu 12 hodin. Získaná reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu, načež byl získaný surový produkt rozpuštěn v diethyleteru a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla usušena za pomoci síranu hořečnatého, načež byla zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina. Výtěžek : 12,7 gramu.

Ethylester kyseliny 5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)octové.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující 2-chlor-1-[4-(4-fluorbenzyl)-(2R,5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon (3,3 gramu, 11,0 mmol) ve 2-butanonu (100 mililitrů), přičemž do tohoto roztoku byl přidán ethylester kyseliny (5-chlor-2-hydroxyfenyl)octové (2,3 gramu, 11,0 mmol), uhličitan draselný (3,05 gramu, 22,1 mmol) a jodid draselný (1,83 gramu, 11,0 mmol). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 48 hodin. Takto získaný roztok byl potom ochlazen, zředěn ethylacetátem a promyt solankou. Organická vrstva byla potom usušena za použití síranu hořečnatého, načež byl tento produkt zfiltrován a zkoncentrován ve vakuu. Získaný surový produkt byl potom přečištěn rozpuštěním v dichlormethanu a vedením vrstvou silikagelu. Zkoncentrováním ve vakuu byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 5,13 gramu.

2-[4-Chlor-2-(2-hydroxyethyl)fenoxy]-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující ethylester kyseliny (5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)octové (0,05 gramu, 0,1 mmol) v terc-butanolu (1 mililitr), do kterého byl přidán borohydrid litný (0,01 gramu, 0,26 mmol). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem, načež byl potom přidáván methanol (0,2 mililitru) v intervalu jedné hodiny. Po jedné hodině byla tato reakční směs zředěna ethylacetátem. Organická vrstva byla promyta solankou a potom usušena za použití síranu hořečnatého. Tento podíl byl zfiltrován a zkoncentrován ve vakuu a potom byl získaný

produkt přečištěn gelovou chromatografickou metodou, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,04 gramu.

2-(5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina.

Podle tohoto postupu byl použit 2-[4-chlor-2-(2-hydroxyethyl)fenoxy]-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon (0,072 gramu, 0,66 mmol) v methylenchloridu (2 mililitry) do kterého byl přidán thionylchlorid (0,1 mililitru, 0,83 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 14 hodin a potom byla zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Po ochlazení byla takto získaná reakční směs zpracována přidavkem vody a zředěna dalším podílem methylenchloridu. organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla zkoncentrována, čímž byl získán odpovídající chlorid ve formě hnědého oleje.

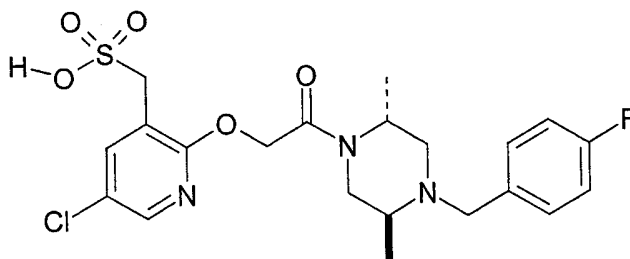
Výtěžek : 0,075 gramu.

Ke 2-[4-chlor-2-(2-chlorethyl)fenoxy]-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]ethanonu (0,075 gramu, 0,166 mmol) ve směsi ethanolu a vody v poměru 1:1 (5 mililitrů) byl přidán siřičitan sodný (0,1 gramu, 0,79 mmol) v jodid sodný (0,024 gramu, 0,16 mol). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Po ochlazení byla získaná reakční směs zkoncentrována a přečištěna chromatografickou metodou na silikagelu a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě sodné soli.

Výtěžek : 6,0 gramů.

P ř í k l a d 4

(5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina.



2-[4-(4-Fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester kyseliny octové.

Podle tohoto postupu byl ke 1-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazinu (2 gramy, 9 mmol) v methylenchloridu (45 mililitrů) o teplotě 0°C přidán triethylamin (1,36 mililitru, 9,9 mmol), přičemž potom následoval přidavek chlorkarbonylmethylesteru kyseliny octové (1,06 mililitru, 9,9 mmol). Po třech hodinách byla takto získaná reakční směs promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla potom usušena za pomoci síranu hořečnatého, načež byl tento podíl zfiltrován, zkoncentrován a vyčištěn chromatografickou metodou na silikagelu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.
Výtěžek : 2,6 gramu.

1-[4-(4-Fluorbenzyl)-(2R,5S)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-hydroxyethanon.

Podle tohoto postupu byl použit 2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester kyseliny octové (2,6 gramu, 8 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/methanol/voda (v poměru 2:2:1, 40 mililitrů),

přičemž do tohoto roztoku byl přidán hydrát hydroxidu litného (0,5 gramu, 12 mmol). Po dvou hodinách byla takto získaná reakční směs zkoncentrována do sucha a potom byla vložena do ethylacetátu. Organická vrstva byla potom promyta nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, načež byl tento podíl usušen za pomoci síranu hořečnatého, zfiltrován a zkoncentrován, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 2,12 gramu.

Methylester kyseliny 5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}nikotinové.

Podle tohoto postupu byl použit roztok 1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-hydroxyethanonu (0,05 gramu, 0,178 mmol) v tetrahydrofuranu (1 mililitr) o teplotě 0°C, přičemž do tohoto roztoku byl přidán hydrid sodný (11 miligramů, 0,275 mmol), načež potom následoval přídavek 18-koruna-6 (26 miligramů, 0,10 mmol). Po 15 minutách byla tato reakční směs ponechána ohřát na teplotu okolí, načež byl pomalu přidáván roztok methylesteru 2,5-dichlornikotinové kyseliny (55 miligramů, 0,267 mmol) (modifikovaný postup podle *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2674) v tetrahydrofuranu (0,25 mililitru). Po dvou hodinách byla takto získaná reakční směs zpracována nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahována třikrát ethylacetátem. Jednotlivé organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt solankou, usušen síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován ve vakuu. Chromatografickým přečištěním na silikagelu byla potom získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 25 miligramů.

2-(5-Chlor-3-hydroxymethylpyridin-2-yloxy)-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující methylester kyseliny 5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}nikotinové (24 miligramů, 0,053 mmol) a borohydrid sodný (5 miligramů, 0,132 mmol) v terc-butanolu (1 mililitr), přičemž do tohoto roztoku byl při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem přidán methanol (0,04 mililitru, 1,06 mmol). Po 90 minutách byla takto získaná reakční směs ochlazená na teplotu okolí a použité rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Takto získaná reakční směs byla potom vložena do vody a extrahována třikrát methylenchloridem. Jednotlivé organické vrstvy byly potom spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou, potom byl usušen síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován ve vakuu. chromatografickým zpracováním na silikagelu byla připravena požadovaná titulní sloučenina.
Výtěžek : 22 miligramů.

(5-Chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina.

Podle tohoto postupu byl do roztoku obsahujícího 2-(5-chlor-3-hydroxymethylpyridin-2-yloxy)-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]ethanon (0,067 gramu, 0,159 mmol) v methylenchloridu (1,5 mililitru) přidán thionylchlorid (0,04 mililitru, 0,49 mmol). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Tato reakční směs byla potom zpracována přidávkem vody a potom byla zředěna dalším podílem methylenchloridu. Organická vrstvy byla potom promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a usušena síranem hořečnatým. Organická vrstva byla potom zkoncentrována, čímž

byl získán odpovídající chlorid ve formě hnědého oleje.
Výtěžek : 0,07 gramu.

Do roztoku obsahujícího 2-(5-chlor-3-chlormethylpyridin-2-yloxy)-1-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-ethanon (0,05 gramu, 0,161 mmol) ve směsi ethanol:voda (v poměru 1:1, 1 mililitr) byl přidán siřičitan sodný (0,07 gramu, 0,58 mmol). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Po ochlazení byla získaná reakční směs zkoncentrována a přečištěna chromatografickou metodou na silikagelu a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě sodné soli.
Výtěžek : 46 miligramů.

P ř í k l a d y 1 a ž 5

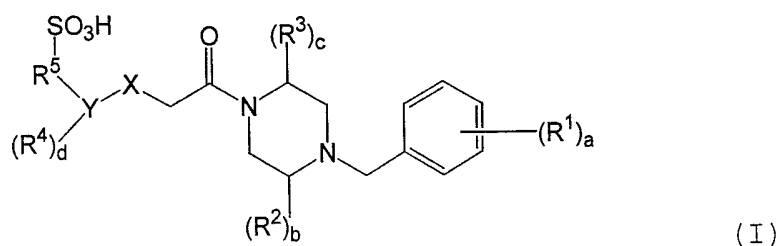
Podle těchto příkladů byly připraveny další sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce č. 1, přičemž postup jejich přípravy byl stejný jako bylo popsáno shora.

T A B U L K A č. 1

Příklad č.	Nomenklatura IUPAC	LRMS
1	(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)- 2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo- ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina	485,3
2	(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R- methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}- fenyl)methansulfonová kyselina	469,1
3	2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)- 2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo- ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina	499,4
4	(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)- 2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo- ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina	486,4
5	(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)- 2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo- ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina	529,1
6	(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R- methylpiperazin-1-yl]-2-ethoxy}- fenyl)methansulfonová kyselina	513,2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I:



nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin a
prekurzory léčiv těchto sloučenin,

ve kterém:

a je 0 až 5,

b je 0 až 2,

c je 0 až 2,

d je 0 až 4,

X je skupina -O-, -S-, -CH₂-, nebo skupina -NR⁶-,

Y znamená arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů
uhlíku, nebo heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů
uhlíku,

R¹ každý jednotlivě navzájem na sobě nezávisle jsou
vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, skupinu HO-, atom
halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,
která je případně substituována jedním až třemi fluorovými
atomy, alkyl-O- skupinu obsahující v alkylové části 1 až 8

atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu HO-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu NC-, skupinu H₂N-, skupinu H₂N-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu HO-(C=O)-, skupinu alkyl-(C=O)- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-(C=O)-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-(C=O)-, a skupinu H₂N-(C=O)-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku;

R² a R³ každý jednotlivě navzájem na sobě nezávisle je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku, oxoskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupinu aryl-alkyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu HO-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-O-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu (alkyl)₂N-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu heterocyklyl-alkyl- obsahující v heterocyklylové části 2 až 9 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-(C=O)-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-O-(C=O)-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-(C=O)-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-SO₂-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu heteroaryl-alkyl- obsahující v heteroarylové části 2 až 9 atomů uhlíku a v

alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, skupinu $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})\text{-alkyl-}$ obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku;

R^4 každý jednotlivě navzájem na sobě nezávisle je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku, skupinu HO- , halogeny, skupinu NC- , skupinu $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$, skupinu $\text{H}_2\text{N-}$, skupinu alkyl-NH- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $(\text{alkyl})_2\text{N-}$ obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu alkyl-O- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu HO-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-O-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $\text{H}_2\text{N-alkyl-}$ obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $(\text{alkyl})_2\text{N-alkyl-}$ obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-$ obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})\text{-alkyl-}$ obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, aryloxy-skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupinu $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, skupinu $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})\text{-alkyl-}$ obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $\text{alkyl-NH}-(\text{C}=\text{O})-$ obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $\text{alkyl-NH}-(\text{C}=\text{O})\text{-alkyl-}$ obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $(\text{alkyl})_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$ obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu $(\text{alkyl})_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})\text{-alkyl-}$ obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, cycloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů

uhlíku, skupinu alkyl-SO₂- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu NC-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-(C=O)-NH- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-(C=O)-NH-, a skupinu H₂N-(C=O)-NH-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku; a

R⁵ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R¹ je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku, skupinu HO-, halogeny, skupinu NC-, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, a skupinu alkyl-O- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které R² a R³ každý jednotlivě a navzájem na sobě nezávisle jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cycloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupinu cykloalkyl-alkyl- obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, skupinu aryl-alkyl- obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu HO-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu heterocyklyl-alkyl- obsahující v heterocyklylové části 2 až 9 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-O-(C=O)-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, H₂N-(C=O)-NH-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů

uhlíku, skupinu alkyl-SO₂-NH-alkyl- obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu heteroaryl-alkyl- obsahující v heteroarylové části 2 až 9 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu H₂N-(C=O)-, a skupinu H₂N-(C=O)-alkyl- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku.

4. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které X znamená -O- a Y znamená arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku nebo heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku.

5. Sloučenina podle nároku 1, 2 nebo 4, ve které R⁴ je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku, skupinu HO-, skupinu NC-, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-O- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu alkyl-(C=O)- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku a halogeny.

6. Sloučenina podle nároku 5, ve které v případě, že Y znamená arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, je R⁴ vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku, skupinu HO-, skupinu NC-, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu alkyl-O- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu alkyl-(C=O)- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku a halogeny, a v případě, že Y znamená heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku, je R⁴ vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku, skupinu HO-, skupinu NC-, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním až třemi atomy

fluoru, skupinu alkyl-O- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž tato alkylová skupina je případně substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupinu alkyl-(C=O)- obsahující v alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku a halogeny,

7. Sloučenina podle nároku 6, ve které R^5 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v případě, že Y znamená arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, a dále R^5 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v případě, že Y znamená heteroarylovou skupinu obsahující 2 až 9 atomů uhlíku.

8. Sloučenina podle nároku 1, která je zvolena ze skupiny zahrnující:

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(4-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(3-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(4-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(3-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(2-chlor-6-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methanesulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)propan-1-sulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)propan-1-sulfonová kyselina;

3-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)propan-1-sulfonová kyselina;

(2-brom-6-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[2E-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)propan-1-sulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)propan-1-sulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-ethansulfonová kyselina;

3-(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-methylfenyl)methansulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-1-sulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[4-(3,4-difluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[4-(4-chlorbenzyl)-2R-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)ethansulfonová kyselina;

3-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-pyridin-3-yl)-propan-1-sulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-2-sulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-propan-2-sulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-2-methylpropan-1-sulfonová kyselina;

2-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-2-methylpropan-1-sulfonová kyselina;

1-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-fenyl)-2-methylpropan-2-sulfonová kyselina;

(2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-trifluormethylfenyl)methansulfonová kyselina;

(2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-trifluormethylfenyl)methansulfonová kyselina;

(2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-5-methylfenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-5S-methyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)methansulfonová kyselina;

(5-chlor-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

(5-brom-2-{2-[2R-ethyl-4-(4-fluorbenzyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)ethansulfonová kyselina;

1-(5-brom-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}fenyl)-2-methylpropan-2-sulfonová kyselina;

2-(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}fenyl)ethansulfonová kyselina, a

(5-chlor-2-{2-[4-(4-fluorbenzyl)-2R,5S-dimethylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}fenyl)methansulfonová kyselina.

9. Farmaceutický prostředek pro léčení poruch nebo stavu vybraného ze skupiny zahrnující autoimunní nemoci, lupus, akutní a chronické zánětové stavy, alergické stavy, infekce spojené se zánětovými stavy, virová onemocnění, chronickou bronchitidu, xenotransplantace, rejekce tkáně při transplantaci, aterosklerózu, restenózu, HIV infekci a granulomatózní choroby u savců, **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1, v množství účinném při léčení nebo prevenci uvedených poruch nebo stavů, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

10. Farmaceutický prostředek pro léčení poruchy nebo stavu, které je možno léčit nebo jím předcházet inhibováním MIP-1 α a/nebo vazeb RANTES na receptor CCR1 u savců, **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1, v množství účinném při léčení nebo prevenci uvedených poruch nebo stavů, a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

11. Způsob léčení poruch nebo stavu vybraného ze skupiny zahrnující autoimunní nemoci, lupus, akutní a chronické zánětové stavy, alergické stavy, infekce spojené se zánětovými stavy, virová onemocnění, chronickou bronchitidu, xenotransplantace, rejekce tkáně při transplantaci, aterosklerózu, restenózu, HIV infekci a granulomatózní choroby u savců, **vyznačující se tím, že** se tomuto savci potřebujícími toto léčení nebo prevenci podává množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny, které je účinné pro léčení nebo prevenci této poruchy nebo stavu.

12. Způsob léčení poruchy nebo stavu, které je možno léčit nebo jím předcházet antagonizováním receptoru CCR1 u savců, **vyznačující se tím, že** se tomuto savci potřebujícími toto léčení nebo prevenci podává množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny, které je účinné pro léčení nebo prevenci této poruchy nebo stavu.

13. Farmaceutický prostředek pro léčení poruchy nebo stavu, které je možno léčit nebo jím předcházet antagonizováním receptoru CCR1 u savců, **vyznačující se tím, že** obsahuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny k antagonizování CCR1 receptoru a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

Zastupuje:

Dr. Pavel Zelený