



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 21 275 T2** 2008.05.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 453 514 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 21 275.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/13217**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 787 795.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/045393**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.11.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **05.06.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **18.07.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.05.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/496** (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

C07D 333/22 (2006.01)

C07D 295/02 (2006.01)

C07D 307/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

334655 P 30.11.2001 US

(73) Patentinhaber:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

DU BOIS, Daisy Joe, Palo Alto, CA 94304, US;
KERTESZ, Denis John, Mountain View, CA 94043, US;
SJOGREN, Eric Brian, Mountain View, CA 94043, US;
SMITH, David Bernard, San Mateo, CA 94403, US;
WANG, Bei Han, Santa Clara, CA 95051, US

(54) Bezeichnung: **PIPERAZIN-DERIVATE ZUR VERWENDUNG ALS CCR-3 REZEPTOR ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON ASTHMA**

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Piperazinderivate, die CCR-3-Rezeptorantagonisten sind, Arzneimittel, welche diese enthalten, ihre Verwendung zur Behandlung von CCR-3-vermittelten Erkrankungen wie Asthma und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

[0002] Gewebe-Eosinophilie ist ein Merkmal einer Anzahl pathologischer Zustände wie Asthma, Rhinitis, Ekzem und parasitären Infektionen (siehe Bousquet, J. et al., N. Eng. J. Med. 323: 1033-1039 (1990) und Kay, A.B. und Corrigan, C.J., Br. Med. Bull. 48: 51-64 (1992)). Bei Asthma geht die eosinophile Akkumulation und Aktivierung mit Schäden am Bronchialepithel und Hyperreaktivität auf Konstriktor-Mediatoren einher. Chemokine wie RANTES, Eotaxin und MCP-3 sind bekannt dafür, Eosinophile zu aktivieren (siehe Baggiolini, M. und Dahinden, C.A., Immunol. Today, 15: 127-133 (1994), Rot, A.M. et al., J. Exp. Med. 176, 1489-1495 (1992) und Ponath, P.D. et al., J. Clin. Invest., Bd. 97, Nr. 3, 604-612 (1996)). Jedoch ist Eotaxin im Unterschied zu RANTES und MCP-3, welche auch die Migration von anderen Leukozyt-Zelltypen induzieren, für Eosinophile selektiv chemotaktisch (siehe Griffith-Johnson, D.A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 197: 1167 (1993) und Jose, P.J. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 207, 788 (1994)). Es wurde eine spezielle Akkumulation von Eosinophilen am Ort der Verabreichung von Eotaxin beobachtet, ob durch intradermale oder intraperitoneale Injektion oder Aerosol-Inhalation (siehe Griffith-Johnson, D.A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 197: 1167 (1993); Jose, P.J. et al., J. Exp. Med. 179, 881-887 (1994); Rothenberg, M.E. et al., J. Exp. Med. 181, 1211 (1995) und Ponath, P.D., J. Clin. Invest., Bd. 97, Nr. 3, 604-612 (1996)).

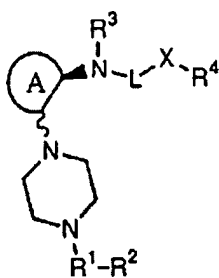
[0003] Glucocorticoide wie Dexamethason, Methprednisolon und Hydrocortison sind zur Behandlung vieler eosinophilbedingter Störungen, einschließlich Bronchialasthma, verwendet worden (R.P. Schleimer et al., Am. Rev. Respir. Dis. 141, 559 (1990)). Man nimmt an, dass Glucocorticoide das durch IL-5 und IL-3 vermittelte Überleben der Eosinophilen hemmen. Jedoch kann die längerfristige Anwendung von Glucocorticoiden zu Nebenwirkungen wie Glaukom, Osteoporose und Wachstumsretardierung bei den Patienten führen (siehe Hanaia, N.A. et al., J. Allergy and Clin. Immunol., Bd. 96, 571-579 (1995) und Saha, M.T. et al., Acta Paediatrica, Bd. 86, Nr. 2, 138-142 (1997)). Es ist deshalb wünschenswert, ein alternatives Mittel zur Behandlung von eosinophilbedingten Erkrankungen zu haben, ohne diese unerwünschten Nebenwirkungen zu erleiden.

[0004] Kürzlich wurde der CCR-3-Rezeptor als ein hauptsächlicher Chemokinrezeptor identifiziert, den Eosinophile für ihre Reaktion auf Eotaxin, RANTES und MCP-3 verwenden. Wenn in eine murine Prä-Beta-Lymphom-Linie transfiziert, übertrugen CCR-3-gebundenes Eotaxin, RANTES und MCP-3 chemotaktische Reaktionen auf diese Zellen auf Eotaxin, RANTES und MCP-3 (siehe Ponath, P.D. et al., J. Exp. Med. 183, 2437-2448 (1996)). Der CCR-3-Rezeptor wird an der Oberfläche von Eosinophilen, T-Zellen (Subtyp Th-2), Basophilen und Mastzellen exprimiert und ist für Eotaxin hoch selektiv. Studien haben gezeigt, dass die Vorbehandlung von Eosinophilen mit einem Anti-CCR-3-mAb die Chemotaxis der Eosinophilen auf Eotaxin, RANTES und MCP-3 vollständig hemmt (siehe Heath, H. et al., J. Clin. Invest., Bd. 99, Nr. 2, 178-184 (1997)). Die den Anmeldern erteilten US-Patente US-Patent Nr. 6,140,344 und Nr. 6,166,015 und die veröffentlichte EP-Anmeldung EP903349, veröffentlicht am 24. März 1999, offenbaren CCR-3-Antagonisten, welche die Rekrutierung der Eosinophilen durch Chemokine wie Eotaxin hemmen.

[0005] Deshalb sollte, indem die Fähigkeit des CCR-3-Rezeptors, RANTES, MCP-3 und Eotaxin zu binden, blockiert wird und indem dadurch der Rekrutierung von Eosinophilen vorgebeugt wird, die Behandlung von eosinophilvermittelten entzündlichen Erkrankungen gewährleistet sein.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Piperazinderivate, die fähig sind, das Binden von Eotaxin an den CCR-3-Rezeptor zu hemmen und dadurch ein Mittel zum Bekämpfen eosinophilinduzierter Erkrankungen wie Asthma bereitzustellen. EP-A-0903349 beschreibt bestimmte cyclische Aminderivate mit dieser Wirksamkeit.

[0007] In einer ersten Ausführungsform stellt diese Erfindung eine Verbindung der Formel (I) bereit:



wobei:

R^1 (C_1 - C_2)-Alkylen ist;

R^2 gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist;

R^3 Wasserstoff, Alkyl, Acyl, Aryl oder Arylalkyl ist;

der Ring A ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist;

L die Bedeutung $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R_a)-$, $-C(=S)N(R_a)-$, $-SO_2N(R_a)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=S)O-$, $-S(=O)_2O-$ hat;

wobei R_a Wasserstoff, Alkyl, Acyl, Aryl, Arylalkyl, Alkoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl ist;

X abwesend, $-(CR'R'')O-$, $-(CR'R'')S-$, $-(CR'R'')NR_b-$ oder Alkylen ist;

wobei R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind und R_b Wasserstoff oder Alkyl ist; und

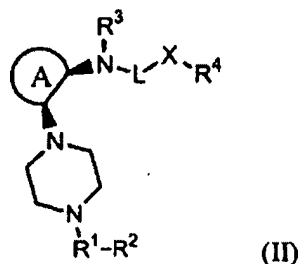
R^4 Aryl oder Heteroaryl ist;

mit der Maßgabe, dass wenn der Ring A Phenyl ist, dann R^2 substituiertes Phenyl ist;

und Prodrugs, einzelne Stereoisomere, racemische und nicht racemische Gemische von Stereoisomeren, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

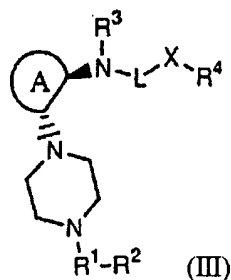
[0008] Auch sind innerhalb der Verbindungen wie vorstehend definiert (auf sie wird im Folgenden unter (i) Bezug genommen) die folgenden Verbindungen bevorzugt:

(ii) Die Verbindung von (i), welche eine Verbindung der Formel (II) ist:



wobei R^1 - R^4 , A, L und X wie in (i) definiert sind.

(iii) Die Verbindung von (i), welche eine Verbindung der Formel (III) ist:



wobei R^1 - R^4 , A, L und X wie vorstehend in (i) definiert sind.

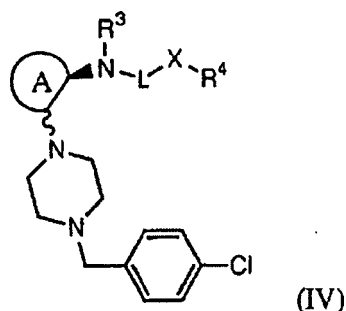
(iv) Die Verbindung eines jeden von (i) bis (iii), wobei R^1 Methylen ist.

(v) Die Verbindung eines jeden von (i) bis (iv), wobei R^2 4-Chlorphenyl oder 3,4-Dichlorphenyl ist.

(vi) Die Verbindung eines jeden von (i) bis (v), wobei R^3 Wasserstoff ist.

(vii) Die Verbindung eines jeden von (i) bis (vi), wobei L $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R_a)-$, $-C(=S)N(R_a)-$ oder $-C(=O)O-$ ist.

(viii) Die Verbindung von (i), welche eine Verbindung der Formel (IV) ist:



wobei R^3 , R^4 , A, L und X wie in (i) definiert sind.

(ix) Die Verbindung von (vii), wobei X abwesend, Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl oder 1,4-Butandiyl ist.

(x) Die Verbindung von (ix), wobei R^4 3,4-Dichlorphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 4-Methansulfonylphenyl, 3-Methansulfonylphenyl, 4-Methoxynaphthalin-2-yl, 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-yl, Phenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Ethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Nitrophenyl, 2-Methylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Chlor-3-nitrophenyl, 2-Nitrophenyl, 2-Nitro-4-trifluormethylphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3,5-Bistrifluormethylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 3-Cyanophenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Isopropylphenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 3-Acetylphenyl, 2-Methylphenyl, Indol-2-yl, 5-Methoxyindol-2-yl, 5-Chlorindol-2-yl, 2-Methoxycarbonylphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 1-Naphthyl, 3-Chlor-2-methylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Thienyl, 3-Ethoxyphenyl, 3-Isochinolyl, 2-Methylchinolin-6-yl, 3-Methylaminophenyl, 3-Chinolyl, 2-Chinolyl, 5-Hydroxynaphthalin-2-yl, 8-Hydroxychinolin-2-yl, 5,7-Dimethyl[1,8]naphthyridin-2-yl, 6-Chinolyl, 3-(Acetylamino)phenyl oder 2,3,4-Trimethoxyphenyl ist.

(xi) Die Verbindung von (x), wobei R^4 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 3-Methansulfonylphenyl oder 4-Methansulfonylphenyl ist.

(xii) Die Verbindung von (i), welche N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-thiophen-2-ylacetamid;

N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-3,4-difluorbenzamid;

1-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff;

4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}benzamid;

N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4-methylbenzolsulfonamid;

N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4-methylbenzamid;

oder ein Salz davon ist.

[0009] Stärker bevorzugt für die Verbindung der Formel I ist R^4 nicht Alkoxyphenyl, wenn R^1 Methylen ist; ist R^2 3,4-Dichlorphenyl, ist R^3 Wasserstoff; ist Ring A Cyclohexyl; ist L $C(=O)N(R_a)-$; ist X abwesend; und ist R_a Wasserstoff. Noch stärker bevorzugt für die Verbindung der Formel I ist A nicht Cyclohexyl, wenn L die Bedeutung von $C(=O)N(R_a)-$ hat; ist X abwesend; und ist R_a Wasserstoff.

[0010] In einer zweiten Ausführungsform stellt diese Erfindung Arzneimittel bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Exzipienten enthalten.

[0011] In einer dritten Ausführungsform stellt diese Erfindung hierin offenbarte Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) bereit.

[0012] In einer vierten Ausführungsform stellt diese Erfindung neue, hierin offenbarte Zwischenprodukte bereit, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nützlich sind.

[0013] In einer fünften Ausführungsform stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in der medizinischen Therapie oder Diagnose bereit, insbesondere zur Verwendung in der Behandlung von CCR-3-vermittelten Erkrankungen, einschließlich von Atemwegserkrankungen wie Asthma.

[0014] In einer sechsten Ausführungsform stellt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments, das zum Be-

handeln einer Erkrankung in einem Säuger, die durch Verabreichung eines CCR-3-Rezeptorantagonisten behandelbar ist (z. B. Asthma), bereit.

[0015] Wenn nicht anders angegeben weisen die folgenden, in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendeten Begriffe die nachstehend gegebenen Bedeutungen auf.

[0016] „Acyl“ bedeutet einen Rest $-C(O)R$, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Phenyl oder Phenylalkyl ist, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl und Phenylalkyl wie hierin definiert sind. Repräsentative Beispiele schließen Formyl, Acetyl, Cyclohexylcarbonyl, Cyclohexylmethylcarbonyl, Benzoyl, Benzylcarbonyl ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0017] „Acylalkyl“ bedeutet einen Rest $-Alkylen-C(O)R$, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Benzyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist. Repräsentative Beispiele schließen Methylcarbonylmethyl, 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl, 2-(Methoxycarbonyl)ethyl, 2-Carboxyethyl ein.

[0018] „Acylamino“ bedeutet einen Rest $-NR'C(O)R$, wobei R' Wasserstoff oder Alkyl ist und R Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Phenyl oder Phenylalkyl ist, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl und Phenylalkyl wie hierin definiert sind. Repräsentative Beispiele schließen Formylamino, Acetylamino, Cyclohexylcarbonylamino, Cyclohexylmethylcarbonylamino, Benzoylamino, Benzylcarbonylamino ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0019] „Alkoxy“ bedeutet einen Rest $-OR$, wobei R ein Alkyl ist wie hierin definiert, z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy.

[0020] „Alkoxycarbonyl“ bedeutet einen Rest $-C(O)-R$, wobei R ein Alkoxy wie hierin definiert ist.

[0021] „Alkenyl“ bedeutet einen linearen einwertigen Kohlenwasserstoffrest von zwei bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest von drei bis sechs Kohlenstoffatomen, der mindestens eine Doppelbindung enthält, z. B. Ethenyl, Propenyl.

[0022] „Alkyl“ bedeutet einen linearen, gesättigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest von einem bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten, gesättigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest von drei bis sechs Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl, Pentyl.

[0023] „Alkylamino“ oder „Monoalkylamino“ bedeutet einen Rest $-NHR$, wobei R einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest wie hierin definiert darstellt. Repräsentative Beispiele schließen Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Cyclohexylamino ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0024] „Alkylen“ bedeutet einen linearen, gesättigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest von einem bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten gesättigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest von drei bis sechs Kohlenstoffatomen, z. B. Methylen, Ethylen, 2,2-Dimethylethylen, Propylen, 2-Methylpropylen, Butylen, Pentylen.

[0025] „Alkynyl“ bedeutet einen linearen einwertigen Kohlenwasserstoffrest von zwei bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest von drei bis sechs Kohlenstoffatomen, der mindestens eine Dreifachbindung enthält, z. B. Ethinyl, Propinyl.

[0026] „Alkylsulfonyl“ bedeutet einen Rest $-S(O)_2R$, wobei R ein Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest wie hierin definiert ist, z. B. Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Butylsulfonyl, Cyclohexylsulfonyl.

[0027] „Alkylsulfinyl“ bedeutet einen Rest $-S(O)R$, wobei R ein Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest wie hierin definiert ist, z. B. Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Propylsulfinyl, Butylsulfinyl, Cyclohexylsulfinyl.

[0028] „Alkylthio“ bedeutet einen Rest $-SR$, wobei R ein Alkyl ist wie vorstehend definiert, z. B. Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio.

[0029] „Aryl“ bedeutet einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest von 6 bis 10 Ringatomen, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, bevorzugt einem, zwei oder drei Substituenten, substituiert ist, bevorzugt ausgewählt aus Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Heteroalkyl, Acyl,

Acylamino, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind), Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Spezieller schließt der Begriff Aryl Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Methoxyphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und Derivate davon ein, ist jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0030] „Arylen“ bedeutet einen zweiwertigen wie vorstehend definiert Arylrest.

[0031] „Arylalkyl“ bezieht sich auf einen Alkylrest wie hierin definiert, in dem eines der Wasserstoffatome des Alkylrests durch einen Arylrest ersetzt ist. Typische Arylalkylreste schließen Benzyl, 2-Phenylethan-1-yl, Naphthylmethyl, 2-Naphthylethan-1-yl, Naphthobenzyl, 2-Naphthophenylethan-1-yl ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0032] „Aryloxy“ bedeutet einen Rest $-\text{O}-\text{R}$, wobei R ein Arylrest ist wie hierin definiert.

[0033] „Carbamoyl“ bedeutet den Rest $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.

[0034] „Cycloalkyl“ bezieht sich auf einen gesättigten einwertigen cyclischen Kohlenwasserstoffrest von drei bis sieben Ringkohlenstoffatomen, z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl.

[0035] „Cycloalkylalkyl“ bedeutet einen Rest $-\text{R}^x\text{R}^y$, wobei R^x ein Alkylrest ist und R ein Cycloalkylrest ist wie hierin definiert, z. B. Cyclohexylmethyl.

[0036] „Dialkylamino“ bedeutet einen Rest $-\text{NRR}'$, wobei R und R' unabhängig voneinander einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest darstellen wie hierin definiert. Repräsentative Beispiele schließen Dimethylamino, Methylethylamino, Di-(1-methylethyl)amino, (Cyclohexyl)(methyl)amino, (Cyclohexyl)(ethyl)amino, (Cyclohexyl)(propyl)amino, (Cyclohexylmethyl)(methyl)amino, (Cyclohexylmethyl)(ethyl)amino ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0037] „Halogen“ bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor und Chlor.

[0038] „Halogenalkyl“ bedeutet Alkyl substituiert mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, z. B. $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$.

[0039] „Heteroaryl“ bedeutet einen monocyclischen oder bicyclischen Rest von 5 bis 12 Ringatomen mit mindestens einem aromatischen Ring, der ein, zwei oder drei Ring-Heteroatome enthält, ausgewählt aus N, O oder S, wobei die restlichen Ringatome C sind, mit der Maßgabe, dass der Verknüpfungspunkt des Heteroarylrests an einem aromatischen Ring ist. Der Heteroarylring ist gegebenenfalls unabhängig voneinander mit einem oder mehreren Substituenten substituiert, bevorzugt einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Heteroalkyl, Acyl, Acylamino, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (wobei R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind), Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy, Ethylendioxy oder gegebenenfalls substituiertem Phenyl. Spezieller schließt der Begriff Heteroaryl Pyridyl, Furanyl, Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-yl, 5-(4-Methoxyphenyl)pyrimidin-2-yl, 5-(3,4-Methylendioxyphenyl)pyrimidin-2-yl, Benzofuranyl, Tetrahydrobenzofuranyl, Isobenzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzoxazolyl, Chinolyl, Tetrahydrochinolyl, Isochinolyl, Benzimidazolyl, Benzisoxazolyl oder Benzothienyl und Derivate davon ein, ist jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0040] „Heteroarylen“ bedeutet einen zweiwertigen Heteroarylrest wie vorstehend definiert.

[0041] „Heteroarylalkyl“ bedeutet einen Alkylrest wie hierin definiert, in dem eines der Wasserstoffatome des Alkylrests durch einen Heteroarylrest ersetzt ist.

[0042] „Heteroalkyl“ bedeutet einen Alkylrest wie hierin definiert, wobei eins, zwei oder drei Wasserstoffatome mit einem Substituenten ersetzt wurden, der unabhängig ausgewählt ist aus $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$ und $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist), mit der Maßgabe, dass der Verknüpfungspunkt des Heteroalkylrests über ein Kohlenstoffatom erfolgt, wobei R^a Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist; R^b und R^c unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, Acyl, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl sind; wenn n die Bedeutung von 0 hat, ist R^d Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl, und wenn n die Bedeutung von 1

oder 2 hat, ist R^d Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Amino, Acylamino, Monoalkylamino oder Dialkylamino. Repräsentative Beispiele schließen 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 1-Hydroxymethylethyl, 3-Hydroxybutyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 2-Hydroxy-1-methylpropyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylsulfonylethyl, Aminosulfonylmethyl, Aminosulfonylethyl, Aminosulfonylpropyl, Methylaminosulfonylmethyl, Methylaminosulfonylethyl, Methylaminosulfonylpropyl ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0043] „Heterocyclyl“ bedeutet einen gesättigten oder ungesättigten nichtaromatischen cyclischen Rest von 3 bis 8 Ringatomen, in dem ein oder zwei Ringatome Heteroatome sind, ausgewählt aus NR^x (wobei jedes R^x unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Acyl, Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, (Alkylamino)sulfonyl, (Dialkylamino)sulfonyl, Carbamoyl, (Alkylamino)carbonyl, (Dialkylamino)carbonyl, (Carbamoyl)alkyl, (Alkylamino)carbonylalkyl oder Dialkylaminocarbonylalkyl ist), O oder S(O)_n (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist), wobei die restlichen Ringatome C sind. Der Heterocyclylring kann gegebenenfalls unabhängig voneinander mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sein, ausgewählt aus Alkyl, Halogenalkyl, Heteroalkyl, Halogen, Nitro, Cyanoalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Aralkyl, -(X)_n-C(O)R (wobei X die Bedeutung von O oder NR' hat, n die Bedeutung von 0 oder 1 hat, R Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist, und R' Wasserstoff oder Alkyl ist), -Alkylen-C(O)R (wobei R Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist) oder -S(O)_nR^d (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist und R^d Wasserstoff (mit der Maßgabe, dass n die Bedeutung von 0 hat), Alkyl, Halogenalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder Hydroxyalkyl ist). Spezieller schließt der Begriff Heterocyclyl Tetrahydropyranyl, Piperidino, N-Methylpiperidin-3-yl, Piperazino, N-Methylpyrrolidin-3-yl, 3-Pyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Thiomorpholino-1-oxid, Thiomorpholino-1,1-dioxid, Tetrahydrothiophenyl-S,S-dioxid, Pyrrolinyl, Imidazoliny und die Derivate davon ein, ist jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0044] „Hydroxyalkyl“ bedeutet einen Alkylrest wie hierin definiert, substituiert mit einer oder mehreren, bevorzugt einer, zwei oder drei Hydroxygruppen, mit der Maßgabe, dass das gleiche Kohlenstoffatom nicht mehr als eine Hydroxygruppe trägt. Repräsentative Beispiele schließen 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl, 2-Hydroxybutyl, 3-Hydroxybutyl, 4-Hydroxybutyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 3,4-Dihydroxybutyl und 2-(Hydroxymethyl)-3-hydroxypropyl, bevorzugt 2-Hydroxyethyl, 2,3-Dihydroxypropyl und 1-(Hydroxymethyl)-2-hydroxyethyl ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt. Dementsprechend wird der Begriff „Hydroxyalkyl“ wie hierin verwendet benutzt, um eine Untergruppe von Heteroalkylresten zu definieren.

[0045] „Abgangsgruppe“ weist die Bedeutung auf, die üblicherweise mit ihr in der synthetischen organischen Chemie verbunden wird, d. h. ein Atom oder eine Gruppe, das/die fähig ist, durch ein Nukleophil ersetzt zu werden, und schließt ein Halogen (wie Chlor, Brom und Iod), Alkansulfonyloxy, Arensulfonyloxy, Alkylcarbonyloxy (z. B. Acetoxy), Arylcarbonyloxy, Mesyloxy, Tosyloxy, Trifluormethansulfonyloxy, Aryloxy (z. B. 2,4-Dinitrophenoxy), Methoxy, N,O-Dimethylhydroxylamino ein.

[0046] „Gegebenenfalls substituiertes Phenyl“ bedeutet einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, bevorzugt einem, zwei oder drei Substituenten, bevorzugt ausgewählt aus Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Heteroalkyl, Acyl, Acylamino, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, -SO₂NR'R'' (wobei R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind), Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Spezieller schließt der Begriff Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Bromphenyl, Methylphenyl, Ethylphenyl, Methoxyphenyl, Cyanophenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Chlorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 3-Methyl-4-nitrophenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl oder 3,4-Dichlorphenyl und die Derivate davon ein, ist jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0047] „Fakultativ“ oder „gegebenenfalls“ bedeutet, dass das anschließend beschriebene Ereignis oder der Umstand eintreten kann, jedoch nicht eintreten muss, und dass die Beschreibung Fälle einschließt, in denen das Ereignis oder der Umstand eintritt, und Fälle, in denen dies nicht geschieht. Zum Beispiel bedeutet „Arylrest, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit einem Alkylrest“, dass das Alkyl vorhanden sein kann, aber nicht vorhanden sein muss, und die Beschreibung schließt Situationen ein, in denen der Arylrest mit einem Alkylrest mono- oder disubstituiert ist und Situationen, in denen der Arylrest nicht mit dem Alkylrest substituiert ist.

[0048] „Pharmazeutisch verträglicher Exzipient“ bedeutet einen Exzipienten, der bei der Herstellung eines

Arzneimittels nützlich ist, welcher im Allgemeinen sicher, nicht toxisch und weder biologisch noch auf andere Weise unerwünscht ist, und schließt einen Exzipienten ein, der sowohl für die veterinärpharmazeutische als auch für die humanpharmazeutische Anwendung verträglich ist. Ein „pharmazeutisch verträglicher Exzipient“ wie in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet schließt sowohl einen als auch mehr als einen derartigen Exzipienten ein.

[0049] „Pharmazeutisch verträgliches Salz“ einer Verbindung bedeutet ein Salz, das pharmazeutisch verträglich ist und die gewünschte pharmakologische Wirkung der Stammverbindung besitzt. Derartige Salze schließen ein: (1) Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen gebildet werden, oder mit organischen Säuren wie Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Cyclopentanpropionsäure, Glykolsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoessäure, 3-(4-Hydroxybenzoyl)benzoessäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 1,2-Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Chlorbenzolsulfonsäure, 2-Naphthalensulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, 4-Methylbicyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carbonsäure, Glucoheptansäure, 3-Phenylpropionsäure, Trimethylelessigsäure, tert.-Butylelessigsäure, Laurylschwefelsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Hydroxynaphthoesäure, Salicylsäure, Stearinsäure, Muconsäure gebildet werden; oder (2) Salze, die gebildet werden, wenn ein in der Stammverbindung vorhandenes Säureproton entweder durch ein Metallion, z. B. ein Alkalimetallion, ein Erdalkali-Ion oder ein Aluminium-Ion ersetzt wird; oder mit einer organischen Base wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Tromethamin, N-Methylglucamin koordinativ bindet.

[0050] „Phenylalkyl“ bezieht sich auf einen Alkylrest wie hierin definiert, in dem eines der Wasserstoffatome des Alkylrests durch ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl ersetzt wurde.

[0051] „Schutzgruppe“ bezieht sich auf eine Atomgruppierung, die, wenn sie an eine reaktive Gruppe in einem Molekül gebunden ist, deren Reaktivität blockiert, verringert oder verhindert. Beispiele für Schutzgruppen können in T.W. Green und P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry (Wiley, 2. Auflage, 1991) und Harrison und Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Bde. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996) gefunden werden. Repräsentative Schutzgruppen schließen Formyl, Acetyl, Trifluoracetyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl (CBZ), tert-Butoxycarbonyl (Boc), Trimethylsilyl (TMS), 2-Trimethylsilylethansulfonyl (SES), Trityl und substituierte Tritylgruppen, Allyloxycarbonyl, 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), Nitroveratryloxycarbonyl (NVOC) ein. Repräsentative Hydroxyschutzgruppen schließen solche ein, bei denen die Hydroxygruppe entweder acyliert oder alkylert ist wie Benzyl, und Tritylether ebenso wie Alkylether, Tetrahydropyranylether, Trialkylsilylether und Allylether.

[0052] „Behandeln“ oder „Behandlung“ einer Erkrankung schließt ein: (1) Vorbeugen der Erkrankung, d.h. Verursachen, dass die klinischen Symptome der Erkrankung sich in einem Säuger nicht entwickeln, welcher der Erkrankung ausgesetzt oder für diese prädisponiert ist, jedoch noch keine Symptome der Erkrankung erfährt oder diese zeigt; (2) Hemmen der Erkrankung, d.h. Stoppen oder Verringern der Entwicklung der Erkrankung oder ihrer klinischen Symptome; oder (3) Lindern der Erkrankung, d.h. Verursachen einer Regression der Erkrankung oder ihrer klinischen Symptome.

[0053] „Eine therapeutisch wirksame Menge“ bedeutet die Menge einer Verbindung, die, wenn sie einem Säuger zum Behandeln der Erkrankung verabreicht wurde, ausreichend ist, um eine derartige Behandlung der Erkrankung zu bewirken. Die „therapeutisch wirksame Menge“ wird in Abhängigkeit von der Verbindung, der Erkrankung und ihrer Schwere und dem Alter, Gewicht etc. des zu behandelnden Säugers variieren.

[0054] „Prodrugs“ bedeutet eine Verbindung, welche den wirksamen Stammarzneistoff gemäß Formel I in vivo freisetzt, wenn ein derartiges Prodrug an einen Säuger verabreicht wird. Die Prodrugs einer Verbindung der Formel I werden hergestellt, indem die in der Verbindung der Formel I vorhandenen funktionellen Gruppen so modifiziert werden, dass die Modifikationen in vivo abgespalten werden können, um die Stammverbindung freizusetzen. Die Prodrugs schließen Verbindungen der Formel I ein, wobei eine Hydroxy-, Amino- oder Sulfhydrylgruppe in einer Verbindung der Formel I an eine Gruppe gebunden ist, die in vivo abgespalten werden kann, um die freie Hydroxyl-, Amino- beziehungsweise Sulfhydrylgruppe zu regenerieren. Beispiele für Prodrugs schließen Ester (z.B. Acetat-, Formiat- und Benzoatderivate), Carbamate (z.B. N,N-Dimethylaminocarbonyl) von hydrofunktionellen Gruppen in Verbindungen der Formel I ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

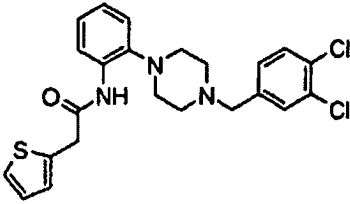
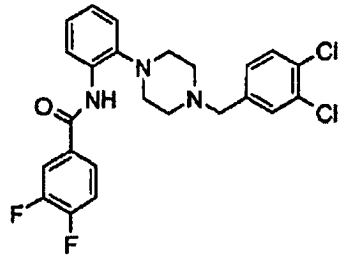
[0055] Verbindungen, welche die gleiche Molekülformel aufweisen, sich jedoch in der Natur oder Reihenfolge des Bindens ihrer Atome oder in der Anordnung ihrer Atome im Raum unterscheiden, werden „Isomere“ ge-

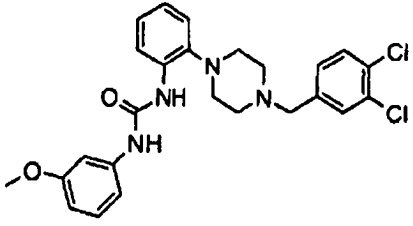
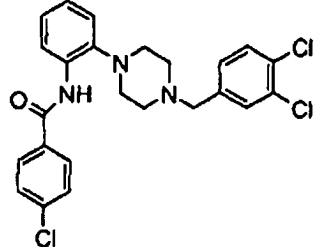
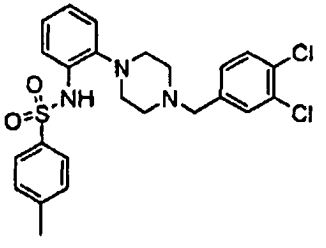
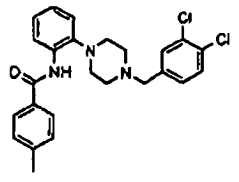
nannt. Isomere, die sich durch die Anordnung ihrer Atome im Raum unterscheiden, werden „Stereoisomere“ genannt. Stereoisomere, die keine Spiegelbilder voneinander sind, werden „Diastereomere“ genannt, und solche, die nicht übereinander legbare Spiegelbilder voneinander sind, werden „Enantiomere“ genannt. Wenn eine Verbindung ein asymmetrisches Zentrum aufweist, zum Beispiel, wenn ein Kohlenstoffatom an vier verschiedene Gruppen gebunden ist, ist ein Paar von Enantiomeren möglich. Ein Enantiomer kann durch die absolute Konfiguration seines asymmetrischen Zentrums gekennzeichnet werden und wird durch die R- und S-Sequenzregeln von Cahn und Prelog beschrieben oder auf die Art und Weise, in der die Moleküle die Ebene polarisierten Lichts drehen und die als rechtsdrehend oder linksdrehend (d.h. als (+)- beziehungsweise (–)-Isomere) bezeichnet werden. Eine chirale Verbindung kann entweder als einzelnes Enantiomer oder als ein Gemisch davon vorkommen. Ein Gemisch, das gleiche Anteile der Enantiomere enthält, wird ein „racemisches Gemisch“ genannt.

[0056] Die Verbindungen dieser Erfindung können ein oder mehrere asymmetrische Zentren besitzen; derartige Verbindungen können deshalb als einzelne (R)- oder (S)-Stereoisomere oder als Gemische davon hergestellt werden. Wenn nicht anders angegeben, soll die Beschreibung oder Benennung einer bestimmten Verbindung in der Beschreibung und den Ansprüchen sowohl die einzelnen Enantiomere als auch Gemische davon, racemische oder sonstige, einschließen. Die Verfahren zur Bestimmung der Stereochemie und der Trennung der Stereoisomere sind auf dem Fachgebiet bekannt (siehe Erörterung in Kapitel 4 von „Advanced Organic Chemistry“, 4. Auflage, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

[0057] Im Allgemeinen basiert die in dieser Anmeldung verwendete Nomenklatur auf AUTONOM, einem Computersystem des Beilstein Instituts zur Erzeugung der systematischen IUPAC-Nomenklatur. Zum Beispiel wird eine Verbindung der Formel (I), in der R₁ Methyl ist; R₂ 3,4-Dichlorphenyl ist; L C(=O) ist; A Phenyl ist; R₃ Wasserstoff ist; und R₄ 3,4-Difluorphenyl ist; und X abwesend ist (Beispiel 1) N-{2-[4-((3E,5E)-4,5-Dichlor-2-methylenhepta-3,5-dienyl)piperazin-1-yl]phenyl}-3,4-difluorbenzamid genannt.

[0058] Repräsentative Verbindungen der Formel (I) werden in der folgenden Tabelle gezeigt.

Verb.- Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Beispiel
1			5
2			1

4			4
5			6
6			3
8			7

[0059] Obwohl die Erfindung vorstehend in ihrer breitesten Definition beschrieben ist, sind bestimmte Verbindungen der Formel (I) bevorzugt.

[0060] Eine bevorzugte Verbindung der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R^1 Methylen ist.

[0061] Eine bevorzugte Verbindung der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R^2 ein Phenylring ist, substituiert mit einem oder zwei Substituenten ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogen, Cyano oder Nitro; bevorzugt Methyl, Ethyl, Methoxy, Trifluormethyl, Chlor, Fluor oder Brom; am meisten bevorzugt 4-Nitrophenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Chlorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 3-Methyl-4-nitrophenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl oder 3,4-Dichlorphenyl. Besonders bevorzugt sind 4-Chlorphenyl oder 3,4-Dichlorphenyl. Derartige substituierte Verbindungen zeigen eine besonders gute Bindung an den CCR-3-Rezeptor, verglichen mit ihren unsubstituierten Phenylanaloga.

[0062] Eine besonders bevorzugte Verbindung der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R^3 Wasserstoff oder Methyl, bevorzugt Wasserstoff ist.

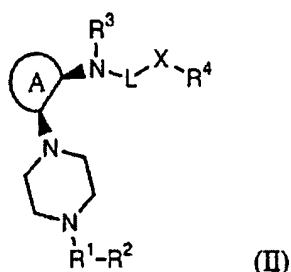
[0063] Eine bevorzugte Verbindung der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei L die Bedeutung von $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R_a)-$, $-C(=S)N(R_a)-$ oder $-C(=O)O-$ aufweist. Stärker bevorzugt sind Verbindungen, wobei L $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R_a)-$, am meisten bevorzugt $-C(=O)N(R_a)-$ ist. Im Vorstehenden ist R_a bevorzugt Wasserstoff oder Methyl, am meisten bevorzugt Wasserstoff.

[0064] Eine bevorzugte Verbindung der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei X abwesend, Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl oder 1,4-Butandiyl ist.

[0065] Eine bevorzugte Verbindung der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R^4 gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl ist, wobei der Heteroarylring Indolyl, Thienyl, Chinolinyll oder 1,8-Naphththyridinyl ist. Bevorzugt ist R^4 ausgewählt aus 3,4-Dichlorphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 4-Methansulfonylphenyl, 3-Methansulfonylphenyl, 4-Methoxynaphthalen-2-yl, 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-yl, Phenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Ethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Nitrophenyl, 2-Methylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Chlor-3-nitrophenyl, 2-Nitrophenyl, 2-Nitro-4-trifluormethylphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3,5-Bistrifluormethylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 3-Cyanophenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Isopropylphenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 3-Acetylphenyl, 2-Methylphenyl, Indol-2-yl, 5-Methoxyindol-2-yl, 5-Chlorindol-2-yl, 2-Methoxycarbonylphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 1-Naphthyl, 3-Chlor-2-methylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Thienyl, 3-Ethoxyphenyl, 3-Isochinolyl, 2-Methylchinolin-6-yl, 3-Methylaminophenyl, 3-Chinolyl, 2-Chinolyl, 5-Hydroxynaphthalen-2-yl, 8-Hydroxychinolin-2-yl, 5,7-Dimethyl[1,8]naphththyridin-2-yl, 6-Chinolyl, 3-(Acetylamino)phenyl oder 2,3,4-Trimethoxyphenyl.

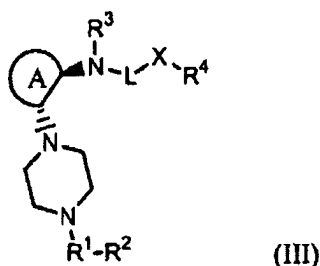
[0066] Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, wobei X die Bedeutung von $-CH_2S-$, $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2-$ hat und R^4 Heteroaryl ist, bevorzugt gegebenenfalls substituiertes Pyrimidinyl, Pyrazolyl oder Thienyl. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, wobei X die Bedeutung $-CH_2S-$ hat und R^4 die Bedeutung von 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-yl, 5-(3,4-Methylenedioxy)pyrimidin-2-yl, 5-(4-Methoxyphenyl)pyrimidin-2-yl hat.

[0067] Eine besondere Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (II):



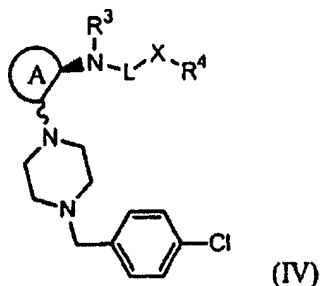
wobei R^1-R^4 , A, L und X jede der hierin beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

[0068] Eine spezielle Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (III):



wobei R^1 - R^4 , A, L und X jede der hierin vorstehend beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

[0069] Eine spezielle Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (IV):



wobei R^3 , R^4 , A, L und X eine der hierin beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

[0070] Eine besonders bevorzugte Verbindung der Erfindung ist:

N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-thiophen-2-ylacetamid;
 N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-3,4-difluorbenzamid;
 1-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff;
 4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}benzamid;
 N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4-methylbenzolsulfonamid;
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0071] Die Verbindungen der Erfindung sind CCR-3-Rezeptorantagonisten und hemmen die Rekrutierung von Eosinophilen durch CCR-3-Chemokine wie RANTES, Eotaxin, MCP-2, MCP-3 und MCP-4. Die Verbindungen dieser Erfindung und die Zusammensetzungen, welche diese enthalten, sind bei der Behandlung von eosinophilinduzierten Erkrankungen wie entzündlichen oder allergischen Erkrankungen einschließlich Atemwegserkrankungen wie Asthma, allergische Rhinitis, Lungenerkrankungen aufgrund von Hypersensibilität, Hypersensibilitäts-Pneumonitis, eosinophile Pneumonien (z.B. chronische eosinophile Pneumonie); entzündliche Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); und Psoriasis und entzündliche Dermatosen wie Dermatitis und Ekzem nützlich.

[0072] Die CCR-3-antagonistische Wirksamkeit der Verbindungen dieser Erfindung kann durch In-vitro-Tests wie den Ligandenbindungs- und Chemotaxis-Tests wie detaillierter in den Beispielen 9, 10 und 11 beschrieben getestet werden. Die In-vivo-Wirksamkeit kann im durch Ovalbumin induzierten Asthma im Balb/c-Mäuse-Modell wie detaillierter in Beispiel 12 beschrieben getestet werden.

[0073] Im Allgemeinen können die Verbindungen dieser Erfindung in einer therapeutisch wirksamen Menge auf jede für Mittel, die ähnlichen Zwecken dienen, verträgliche Weise verabreicht werden. Die eigentliche Menge der Verbindung der Erfindung, d.h. des Wirkstoffs, wird von zahlreichen Faktoren wie der Schwere der zu behandelnden Erkrankung, dem Alter und der relativen Gesundheit des Patienten, der Wirksamkeit der verwendeten Verbindung, dem Weg und der Form der Verabreichung und anderen Faktoren abhängen.

[0074] Therapeutisch wirksame Mengen der Verbindungen der Formel (I) können im Bereich von etwa 0,01-20 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Rezipienten pro Tag liegen; bevorzugt bei etwa 0,1-10 mg/kg/Tag. Deshalb würde der Dosierungsbereich zur Verabreichung an eine Person von 70 kg am meisten bevorzugt etwa 7 mg bis 0,7 g pro Tag betragen.

[0075] Im Allgemeinen werden Verbindungen dieser Erfindung als Arzneimittel verabreicht werden über einen der folgenden Wege: orale, transdermale, Inhalations- (z.B. intranasale oder orale Inhalation) oder parenterale (z.B. intramuskuläre, intravenöse oder subkutane) Verabreichung. Eine bevorzugte Weise der Verabreichung

ist die orale unter Anwendung eines geeigneten täglichen Dosierungsregimes, das dem Grad der Beschwerden entsprechend angepasst werden kann. Die Zusammensetzungen können die Form von Tabletten, Pillen, Kapseln, halbfesten Stoffen, Pulvern, Formulierungen mit verlängerter Freisetzung, Lösungen, Suspensionen, Liposomen, Elixieren oder anderen geeigneten Zusammensetzungen annehmen. Eine andere bevorzugte Art zum Verabreichen der Verbindungen der Erfindung ist die Inhalation. Dies ist ein wirksames Mittel zur Abgabe eines therapeutischen Mittels direkt in den Atemtrakt zur Behandlung von Erkrankungen wie Asthma oder anderen ähnlichen oder damit in Zusammenhang stehenden Störungen der Atemwege (siehe US-Patent Nr. 5,607,915).

[0076] Die Wahl der Formulierung hängt von verschiedenen Faktoren ab wie der Art der Arzneimittelverabreichung und der Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs. Zur Abgabe über Inhalation kann die Verbindung als flüssige Lösung oder Suspension, Aerosol-Treibmittel oder trockenes Pulver formuliert werden und in eine zur Verabreichung geeignete Abgabevorrichtung geladen werden. Es gibt drei Typen von pharmazeutischen Inhalationsvorrichtungen – Verneblerinhalatoren, Inhalatoren mit festgelegter Dosierung (Metered Dose Inhaler (MDI)) und Trockenpulverinhalatoren (Dry Powder Inhaler (DPI)). Verneblervorrichtungen erzeugen einen Hochgeschwindigkeits-Luftstrom, welcher verursacht, dass die therapeutischen Mittel (die in eine flüssige Form formuliert wurden) wie ein Nebel versprühen, der in den Atemtrakt des Patienten getragen wird. MDIs weisen typischerweise Formulierungen auf, die mit einem komprimierten Gas verpackt wurden. Bei Betätigung gibt die Vorrichtung eine abgemessene Menge des therapeutischen Mittels durch das komprimierte Gas ab, wodurch ein zuverlässiges Verfahren der Verabreichung einer festgesetzten Menge des Mittels bereitgestellt wird. DPIs verabreichen therapeutische Mittel in Form eines frei fließenden Pulvers, welches im inspiratorischen Luftstrom des Patienten dispergiert werden kann, während durch die Vorrichtung geatmet wird. Um ein frei fließendes Pulver zu erreichen, wird das therapeutische Mittel mit einem Exzipienten wie Lactose formuliert. Eine abgemessene Menge des Therapeutikums wird in Form einer Kapsel gelagert und an den Patienten bei jeder Betätigung abgegeben. Kürzlich sind pharmazeutische Formulierungen insbesondere für Arzneistoffe, die schlechte Bioverfügbarkeit zeigen, entwickelt worden, welche auf dem Prinzip beruhen, dass die Bioverfügbarkeit erhöht werden kann, indem der Oberflächenbereich vergrößert wird, d.h. indem die Teilchengröße verringert wird. Zum Beispiel beschreibt das US-Patent Nr. 4,107,288 eine pharmazeutische Formulierung mit Teilchengrößen im Größenbereich von 10 bis 1.000 nm, in denen das wirksame Material auf einer vernetzten Matrix aus Makromolekülen getragen wird. Das US-Patent Nr. 5,145,684 beschreibt die Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung, bei welcher der Arzneistoff zu Nanopartikeln (durchschnittliche Teilchengröße von 400 nm) in Gegenwart eines Oberflächen-Modifikators pulverisiert wird und dann in einem flüssigen Medium dispergiert wird, um eine pharmazeutische Formulierung zu ergeben, die eine bemerkenswert hohe Bioverfügbarkeit zeigt.

[0077] Die Zusammensetzungen umfassen im Allgemeinen eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Exzipienten. Verträgliche Exzipienten sind nicht toxisch, unterstützen die Verabreichung und beeinflussen den therapeutischen Nutzen der Verbindung der Formel (I) nicht nachteilig. Ein derartiger Exzipient kann jeder feste, flüssige, halbfeste oder im Fall einer Aerosol-Zusammensetzung gasförmige Exzipient sein, der im Allgemeinen für einen Fachmann erhältlich ist.

[0078] Feste pharmazeutische Exzipienten schließen Stärke, Cellulose, Talk, Glucose, Lactose, Saccharose, Gelatine, Malz, Reis, Mehl, Kreide, Silicagel, Magnesiumstearat, Natriumstearat, Glycerinmonostearat, Natriumchlorid, getrocknete Magermilch und dergleichen ein. Flüssige und halbfeste Exzipienten können aus Glycerin, Propylenglykol, Wasser, Ethanol und verschiedenen Ölen, einschließlich solchen von Erdöl, von Tieren, Pflanzen oder synthetischen Ursprungs ausgewählt werden, z. B. Erdnussöl, Sojaöl, Mineralöl, Sesamöl etc. Bevorzugte flüssige Träger, insbesondere für injizierbare Lösungen, schließen Wasser, Salzlösung, wässrige Dextrose und Glykole ein.

[0079] Komprimierte Gase können verwendet werden, um eine Verbindung dieser Erfindung in Aerosolform zu dispergieren. Inerte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, sind Stickstoff, Kohlendioxid etc.

[0080] Für liposomale Formulierungen des Arzneistoffs zur parenteralen oder oralen Abgabe werden der Arzneistoff und die Lipide in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. tert-Butanol, Cyclohexan (1 % Ethanol) gelöst. Die Lösung wird lyophilisiert und das Lipidgemisch wird in einem wässrigen Puffer suspendiert und man lässt Liposome bilden. Falls erforderlich kann die Liposomgröße durch Ultraschallbehandlung verringert werden (siehe Frank Szoka, Jr. und Demetrios Papahadjopoulos, „Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles (Liposomes)“, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467-508 (1980), und D.D. Lasic, „Novel Applications of Liposomes“, Trends in Biotech., 16: 467-608 (1998)).

[0081] Andere geeignete pharmazeutische Exzipienten und ihre Formulierungen werden in Remington's Pharmaceutical Sciences, herausgegeben von E.W. Martin (Mack Publishing Company, 18. Auflage, 1990) beschrieben.

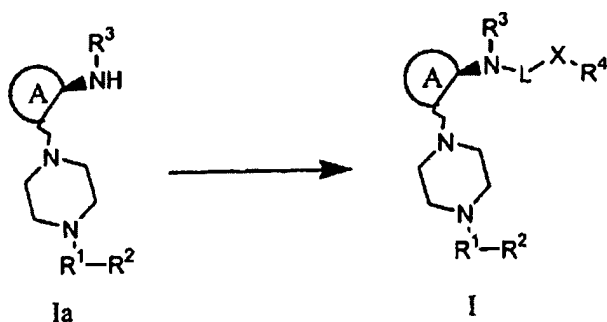
[0082] Der Gehalt der Verbindung in einer Formulierung kann innerhalb des vollen Bereichs, der von einem Fachmann verwendet wird, variieren. Typischerweise wird die Formulierung auf der Basis von Gewichtsprozent (Gew.-%) etwa 0,01-99,99 Gew.-% einer Verbindung der Formel (I) enthalten, bezogen auf die Gesamtformulierung, wobei einer oder mehrere geeignete pharmazeutische Exzipienten die Differenz ausmachen. Bevorzugt ist die Verbindung in einem Gehalt von etwa 1-80 Gew.-% vorhanden. Repräsentative pharmazeutische Formulierungen, welche eine Verbindung der Formel (I) enthalten, werden in Beispiel 8 beschrieben.

[0083] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auf einer Vielzahl von Wegen, die einem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden. Bevorzugte Verfahren schließen die allgemeinen Syntheseverfahren, die nachstehend beschrieben werden, ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

[0084] Die Ausgangsmaterialien und Reagenzien, die beim Herstellen dieser Verbindungen verwendet werden, sind entweder von kommerziellen Anbietern wie Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA), Bachem (Torrance, Calif. USA), Erika Chemie oder Sigma (St. Louis, Mo., USA), Maybridge (Dist: Ryan Scientific, P.O. Box 6496, Columbia, S.C. 92960), Bionet Research Ltd. (Cornwall PL32 9QZ, UK), Menai Organics Ltd. (Gwynedd, N. Wales, UK), Butt Park Ltd., (Dist. Interchim, Montlucon Cedex, France) erhältlich oder werden durch Verfahren hergestellt, die Fachleuten bekannt sind, nach Verfahren, die in der Literatur wie Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Bde. 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Bde. 1-5 und Ergänzungsbände, (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Bde. 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1992) und Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) dargelegt sind. Diese Schemata sind für einige Verfahren, durch welche die Verbindungen dieser Erfindung synthetisiert werden können, rein veranschaulichend und es können verschiedene Modifikationen dieser Schemata vorgenommen werden und werden einem Fachmann unter Bezugnahme auf diese Offenbarung selbstverständlich sein.

[0085] Die Ausgangsmaterialien und die Zwischenprodukte der Umsetzung können isoliert und gereinigt werden, falls gewünscht unter Verwendung üblicher Techniken, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf, Filtration, Destillation, Kristallisation, Chromatographie. Derartige Materialien können unter Verwendung üblicher Mittel, einschließlich physikalischer Konstanten und Spektraldaten, gekennzeichnet werden.

[0086] Die Verbindungen der Formel (I) werden im Allgemeinen aus einem Vorläufer-Amin der Formel (Ia) wie nachstehend gezeigt hergestellt.



[0087] Die Herstellung von Verbindungen der Formel (Ia) und ihre Umwandlung zu Verbindungen der Formel I wird in den folgenden Schemata veranschaulicht.

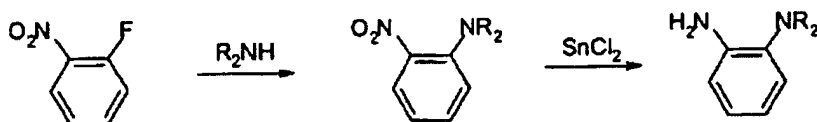
[0088] Eine besondere beispielhafte Veranschaulichung wird in den Herstellungsverfahren für R^1 - R^2 gleich 4-Chlorbenzyl bereitgestellt. Die Herstellung von analogen Verbindungen, wobei R^1 und R^2 innerhalb des gesamten Umfangs dieser Erfindung variieren, kann von einem Fachmann im Licht dieser Beschreibung und der eingefügten Verweise leicht hergestellt werden.

Allgemeines Verfahren B: (Aminbildung unter Verwendung von Methansulfonylchlorid und Ammoniumhydroxid)

[0089] Eine 0,2-0,3 M Lösung des Aminoalkohols (1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 bei 0°C wird nacheinander mit Et_3N (2 Äquiv.) und MeSO_2Cl (2 Äquiv.) behandelt, bei 0°C für 1-2 Stunden gerührt und zwischen CH_2Cl_2 und 10-15 %

NH₄OH aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die Extrakte werden getrocknet und eingengt. Eine 0,13 M Lösung des Rückstands in 2,5 : 1 Dioxan : 28-30 Gew.-% NH₄OH wird bei 70-80°C 2,5-18 Stunden gerührt, man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und engt ein. Der Rückstand wird zwischen EtOAc und 1 N NaOH aufgeteilt, die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die Extrakte werden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Das rohe Produkt wird durch Chromatographie gereinigt oder ohne weitere Reinigung verwendet.

Schema 5. Synthese von Anilin – Ring A = Phenyl.

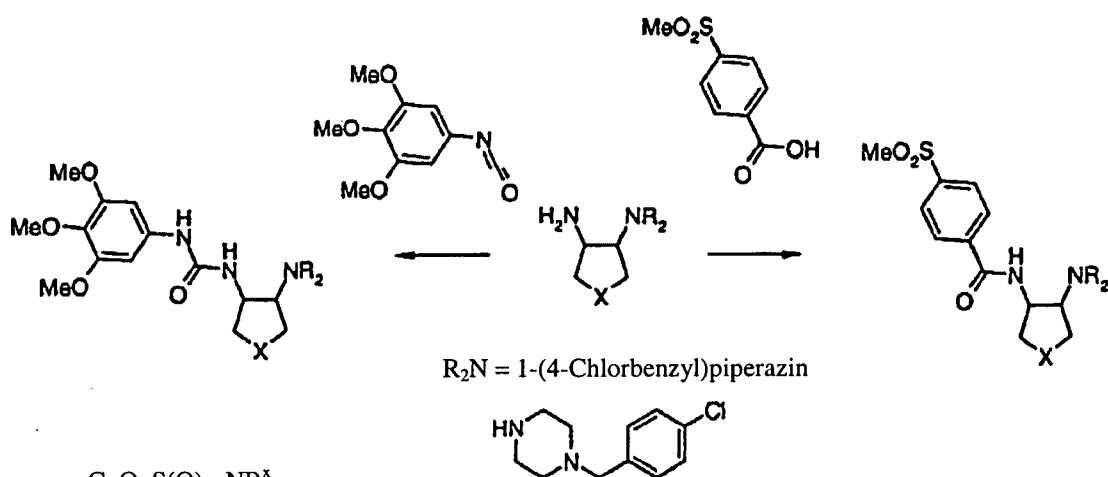


R₂NH = 4-(4-Chlorbenzyl)piperazin

[0090] Die Schemata 8 und 9 zeigen Verfahren zur Umwandlung der Verbindungen der Formel (Ia) in Verbindungen der Formel (I), wobei L und A variiert werden.

Schema 8. Umwandlung der primären Amine zu Harnstoffen und Benzamiden.

[0091] Die Verbindungen der Formel (I), wobei L -C(=O)NR_a ist und X abwesend ist, werden wie nachstehend in Schema 8 (beispielhaft für R⁴ gleich 3,4,5-Trimethoxyphenyl) und in den allgemeinen Verfahren C und D gezeigt hergestellt. Die Verbindungen der Formel (I), wobei L -C(=O)- ist und X abwesend ist, werden wie nachstehend in Schema 8 (beispielhaft für R⁴ gleich 3,4,5-Trimethoxyphenyl) und in den allgemeinen Verfahren E und F gezeigt hergestellt.



x = C, O, S(O)_n, NR^x,
wobei n = 0 - 2 und
R^x wie in der
Heterocycldefinition
definiert ist

Allgemeines Verfahren C: (Harnstoffbildung unter Verwendung von Isocyanaten)

[0092] Eine 0,1-0,6 M Lösung des Amins (1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ oder CH₂Cl₂ und DMF bei 0-20°C wird mit dem vorgegebenen Isocyanat (1,1-2 Äquiv.) behandelt, für 0,5 bis 1,5 Stunden gerührt und zwischen CH₂Cl₂ und gesättigtem NaHCO₃ aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die Extrakte werden getrocknet und eingengt. Der rohe Harnstoff wird durch Säulenchromatographie oder präparative DC gereinigt oder im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Allgemeines Verfahren D: (Harnstoffbildung unter Verwendung von Isocyanaten)

[0093] Eine 0,1-0,6 M Lösung des Amins (1 Äquiv.) in CH₂Cl₂ oder CH₂Cl₂ und DMF bei 0-20°C wird mit dem vorgegebenen Isocyanat (1,1-2 Äquiv.) behandelt, für 0,5-1,5 Stunden gerührt und zwischen CH₂Cl₂ und gesättigtem NaHCO₃ aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die Extrakte werden getrocknet und eingengt. Der rohe Harnstoff wird durch Säulenchromatographie oder präparative DC gereinigt oder

im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. Eine Lösung der freien Base in CH_2Cl_2 wird mit 1 N HCl in Et_2O behandelt und eingeeengt, um das Hydrochloridsalz zu ergeben.

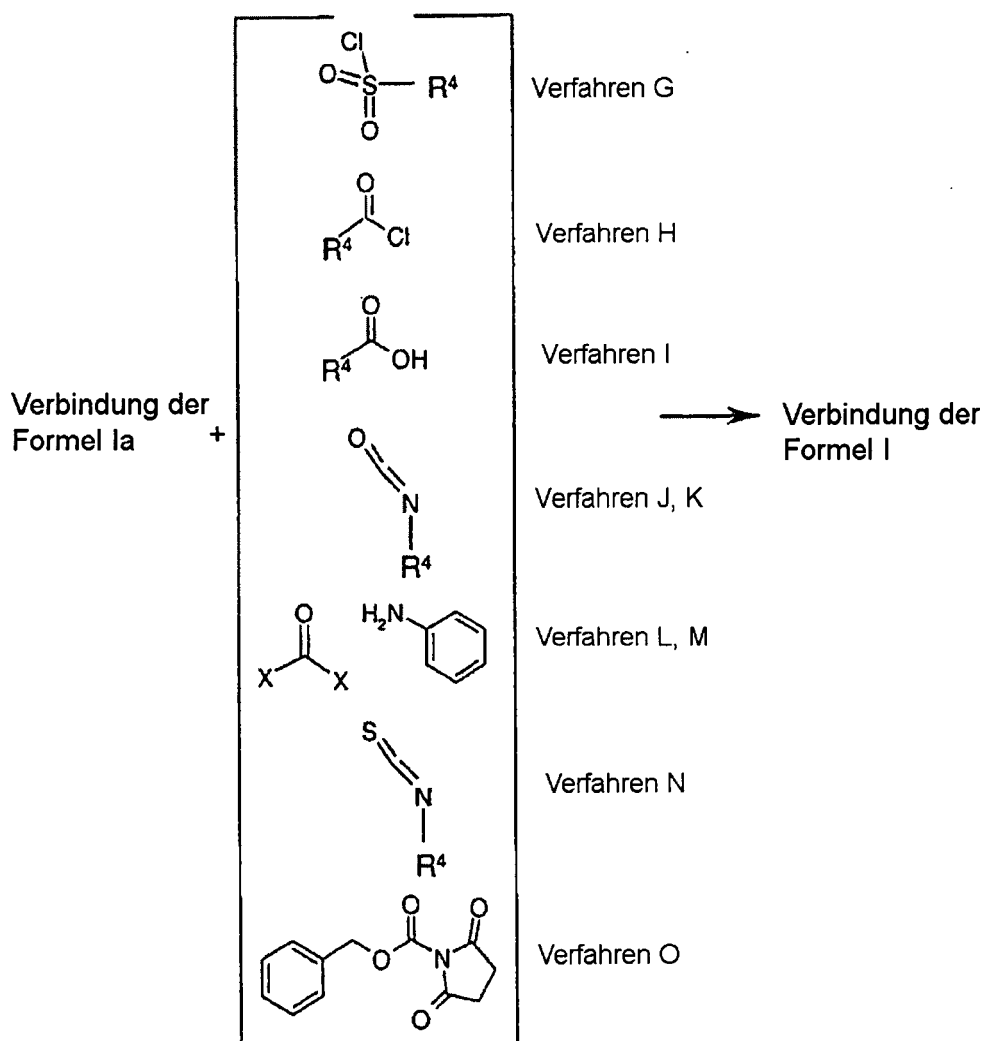
Allgemeines Verfahren E: (Amidbildung unter Verwendung von 1-Hydroxybenzotriazol und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid)

[0094] Eine 0,1 bis 0,4 M Lösung des Amins (1 Äquiv.) und der vorgegebenen Carbonsäure (1,2-1,5 Äquiv.) in CH_2Cl_2 bei 0°C wird nacheinander mit 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat (HOBt) (0,2-0,5 Äquiv.) und 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (DEC) (1,3-2 Äquiv.) behandelt, bei $0-20^\circ\text{C}$ für 2-72 Stunden gerührt und zwischen CH_2Cl_2 und gesättigtem NaHCO_3 aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und die Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Das rohe Amid wird durch Säulenchromatographie und/oder präparative DC gereinigt.

Allgemeines Verfahren F: (Amidbildung unter Verwendung von 1-Hydroxybenzotriazol und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid)

[0095] Eine 0,1-0,4 M Lösung des Amins (1 Äquiv.) und der vorgegebenen Carbonsäure (1,2-1,5 Äquiv.) in CH_2Cl_2 bei 0°C wird nacheinander mit 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat (HOBt) (0,2-0,5 Äquiv.) und 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (DEC) (1,3-2 Äquiv.) behandelt, bei $0-20^\circ\text{C}$ für 2-72 Stunden gerührt und zwischen CH_2Cl_2 und gesättigtem NaHCO_3 aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und die Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Das rohe Amid wird durch Säulenchromatographie und/oder präparative DC gereinigt. Eine Lösung der freien Base in CH_2Cl_2 wird mit 1 N HCl in Et_2O behandelt und eingeeengt, um das Hydrochloridsalz bereitzustellen.

[0096] Schema 9 und die folgenden Verfahren G-O beschreiben die verschiedenen Verfahren, die verwendet wurden, um die Verbindungen der Formel Ia in Verbindungen der Formel I umzuwandeln, wobei L variiert wird.



Allgemeines Verfahren G (Parallele Synthese von Sulfonamiden)

[0097] Man ließ ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 Äquiv.), dem entsprechenden Sulfonylchlorid (1,5 Äquiv.) und Amberlite IRA67 (2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 ml) über Nacht rotieren. Das Gemisch wurde mit PS-Trisamin (1,2 Äquiv.) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA, USA) behandelt und man ließ es über Nacht rotieren. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH_2Cl_2 , MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt, um das Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren H (Parallele Synthese von Amiden aus Säurechloriden)

[0098] Man ließ ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 Äquiv.), dem entsprechenden Säurechlorid (1,5 Äquiv.) und Amberlite IRA67 (2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 ml) über Nacht rotieren. Das Gemisch wurde mit PS-Trisamin (1,2 Äquiv.) und MP-Carbonat (2 Äquiv.) (Argonaut Technologies, San Carlos, CA) behandelt und man ließ es über Nacht rotieren. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH_2Cl_2 , MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt, um das Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren I (Parallele Synthese von Amiden aus Carbonsäuren)

[0099] Man ließ ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 Äquiv.), der entsprechenden Carbonsäure (1,5 Äquiv.) und PS-Carbodiimid (2 Äquiv.) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA, USA) in CH_2Cl_2 (2 ml) über Nacht rotieren. Das Gemisch wurde mit MP-Carbonat (2 Äquiv.) behandelt und man ließ es über Nacht rotieren. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH_2Cl_2 , MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt, um das Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren J (Parallele Synthese von Harnstoffen aus Isocyanaten und Reinigung durch Parallel-Chromatographie)

[0100] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 Äquiv.) und dem entsprechenden Isocyanat (1,2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde eingengt, um das rohe Produkt zu ergeben, das durch Parallel-Chromatographie unter Verwendung eines Stufengradienten (2,5 % MeOH/ CH_2Cl_2 , 10 % MeOH/ CH_2Cl_2) gereinigt wurde.

Allgemeines Verfahren K (Parallele Synthese von Harnstoffen aus Isocyanaten und Reinigung durch „Catch and Release“-Abfangreagenzien)

[0101] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 Äquiv.) und dem entsprechenden Isocyanat (1,2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit MP-TsOH behandelt und man ließ es für 3 Stunden rotieren. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH_2Cl_2 , MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Man ließ den Feststoff mit 2 M NH_3 in MeOH für 2 Stunden rotieren. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH_2Cl_2 , MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt, um das gereinigte Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren L (Parallele Synthese von Harnstoffen aus Anilinen unter Verwendung von Phoxim-Harz)

[0102] Man ließ ein Gemisch aus dem entsprechenden Anilin (3 Äquiv.) und Phoxim-Harz (1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 ml) für 3 Stunden rotieren. Wenn sich das Anilin nicht gelöst hat, wurde Triethylamin (3,5 Äquiv.) zugegeben. Man ließ das Gemisch über Nacht rotieren. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2 , MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Ein Gemisch des Feststoffs und des erforderlichen Amins Ia (1,1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (0,5 ml) und Toluol (1,5 ml) wurde auf 80°C erhitzt, wobei es über Nacht geschüttelt wurde, und man ließ es auf Raumtemperatur abkühlen. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH_2Cl_2 , MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt, um das Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren M (Parallele Synthese von Harnstoffen aus Anilinen unter Verwendung von Triphosgen)

[0103] Ein Gemisch aus dem entsprechenden Anilin (1,2 Äquiv.), Triphosgen (0,4 Äquiv.) und Triethylamin (1,4 Äquiv.) in CH_2Cl_2 wurde bei 35°C für 1 Stunde erhitzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wurde das erforderliche Amin Ia (1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, mit H_2O und Salzlösung gewaschen, man ließ es durch Na_2SO_4 passieren und engte ein, um das rohe Produkt zu ergeben, das durch Parallel-Chromatographie gereinigt wurde.

Allgemeines Verfahren N (Parallele Synthese von Thioharnstoffen aus Thioisocyanaten)

[0104] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 Äquiv.) und dem entsprechenden Thioisocyanat (1,2 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit MP-TsOH behandelt und man ließ es für 3 Stunden rotieren. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH_2Cl_2 , MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Man ließ den Feststoff mit 2 M NH_3 in MeOH für 2 Stunden rotieren. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH_2Cl_2 , MeOH und CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt, um das gereinigte Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren O (Parallele Synthese von Carbamaten)

[0105] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 Äquiv.) und dem entsprechenden Succinimid (1,5 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde über Nacht gerührt. Falls die Umsetzung nicht vollständig war, wurde sie für 1 Stunde auf 38°C erwärmt. Das Gemisch wurde mit H_2O und Salzlösung gewaschen, man ließ es durch Na_2SO_4 passieren und engte ein, um das rohe Produkt zu ergeben, das über Parallel-Reinigung (Stufengradient 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 , 10 % MeOH/ CH_2Cl_2) gereinigt wurde.

BEISPIELE

[0106] Wenn nicht anders angegeben, werden alle nicht wässrigen Umsetzungen unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt und es wurde Na_2SO_4 verwendet, um alle organischen Schichten zu trocknen. Die Reinigungen wurden typischerweise durch Flash-Chromatographie auf Silicagel (230-400 mesh) oder durch präparative DC auf Uniplate Silica Gel GF PLC-Platten (20 × 20 cm, 1000 Mikron) von Analtech, Inc., Newark, DE, durchgeführt. Das verwendete Aluminiumoxid war basisch mit 6 Gew.-% H_2O (Brockmann III). Die in Kapillarröhrchen ermittelten Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden in KBr bestimmt. NMR-Spektren wurden in CDCl_3 , wenn nicht anders angegeben, aufgenommen. Die ^1H NMR-Spektren wurden auf 300-MHz-Instrumenten aufgezeichnet und die ^{13}C NMR-Spektren wurden bei 75,5 MHz aufgezeichnet. Die Massenspektralanalysen wurden unter Verwendung von Elektronenspray-Ionisation durchgeführt. Die analytische Umkehrphasen-HPLC wurde auf einem Shimadzu-System durchgeführt, das mit einem Diodenarray-Spektrometer (Bereich 190-300 nm, Hewlett Packard) ausgerüstet war. Die stationäre Phase war eine Zorbax SB-Phenyl Rapid-Resolution-Säule (4,6 mm × 50 mm; Hewlett Packard), die mobile Phase A war 0,1 % Trifluoressigsäure und die mobile Phase B war CH_3CN . Es wurde eine Fließgeschwindigkeit von 2,5 ml/min mit einem linearen Gradienten von 20-55 % B in 5 min und dann 55-20 % B in 5 min verwendet. Andere physikalische und analytische Daten wurden durch die Gruppe Physikalische und Analytische Chemie bei Roche Bioscience erhalten. Alle parallelen Synthesereaktionen wurden in verschlossenen Röhrchen durchgeführt, welche, bevor man sie über Nacht rotieren ließ, entlüftet wurden. Amberlite IRA67 (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis., US) wurde nacheinander mit CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2 gewaschen und dann vor der Anwendung unter Vakuum getrocknet. Alle Produkte, die aus Parallelsynthesereaktionen abgeleitet wurden, wurden über HPLC-MS bestimmt.

[0107] Die folgenden Allgemeinen Verfahren (A-O) sind zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung nützlich. Diese Allgemeinen Verfahren werden in den folgenden Beispielen erwähnt.

Zubereitung 1

1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin und 1-(4-Chlorbenzyl)piperazin

Schritt 1

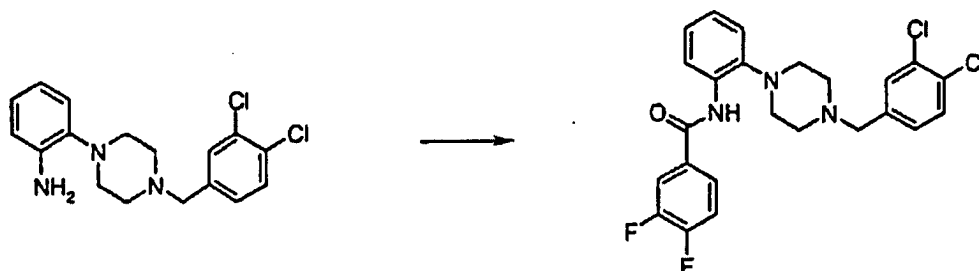
[0108] 3,4-Dichlorbenzylbromid (35,20 g, 150 mmol) wurde zu einer Lösung aus N-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin (24,84 g, 130 mmol) und Triethylamin (20,91 ml, 150 mmol) in Chloroform (100 ml) über 30 min zugegeben. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und das Produkt wurde als das Hydrochloridsalz durch Zugabe von 1 N wässriger Chlorwasserstoffsäure ausgefällt. Der Feststoff wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und dann in Ethylacetat resuspendiert. Zwei Äquivalente von 1 N wässriger Natriumhydroxidlösung wurden zugegeben und das freie Amin wurde in Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, um 1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin (45 g) bereitzustellen.

Schritt 2

[0109] Trifluoressigsäure (75 ml, 974 mmol) wurde zu einer Lösung aus 1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin (45 g, 130 mmol) in Chloroform (75 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einer Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert und die organische Schicht wurde mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeeengt, um 1-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin (35,8 g) als einen Feststoff zu ergeben.

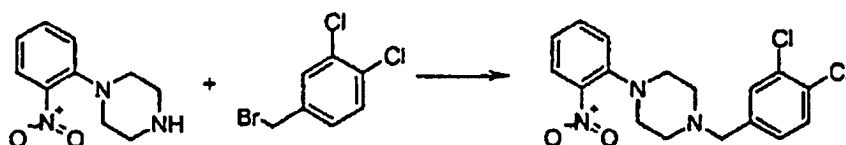
[0110] 1-(4-Chlorbenzyl)piperazin wurde erhalten, indem 3,4-Dichlorbenzylbromid in Schritt 1 durch 4-Chlorbenzylbromid ersetzt wurde.

Beispiel 1: Herstellung von N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-3,4-difluorbenzamid



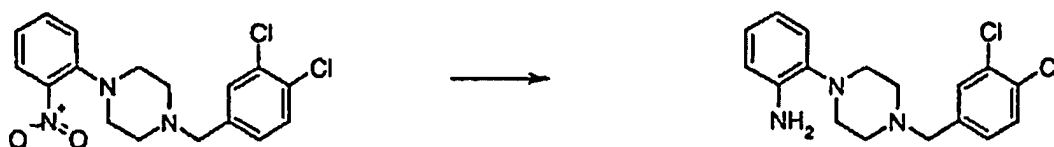
[0111] 2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenylamin (45 mg) wurde in einer Lösung aus Triethylamin in Dichlormethan (3 ml, 0,29 M in Triethylamin) gelöst. Diese Lösung wurde zu einem Teströhrchen zugegeben, das 3,4-Difluorbenzoylchlorid (65 mg) enthielt. Nachdem man es für mehrere Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen hatte, ließ man die Umsetzung direkt durch einen kleinen Pfropfen Siliciumdioxid passieren und eluierte mit 10 % Ethylacetat in Hexan, dann mit 50 % Ethylacetat in Hexan. Die Entfernung des Lösungsmittels ließ 49,8 mg des Produkts zurück: MS m/z 475 (M)⁺. R0114 – 9313.

Schritt A: Herstellung von 1-(3,4-Dichlorbenzyl)-4-(2-nitrophenyl)piperazin



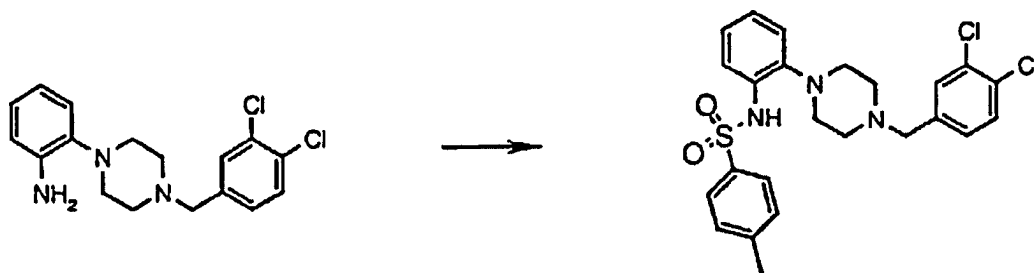
[0112] Ein Gemisch aus 1-(2-Nitrophenyl)piperazin (4,53 g) (im Handel von Emkachem erhältlich) und 3,4-Dichlorbenzylbromid (4,6 g) in 100 ml Dichlormethan wurde mit Triethylamin (3,4 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur unter inerter Atmosphäre über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das rohe Reaktionsgemisch direkt einer Flash-Chromatographie unter Verwendung von Siliciumdioxid unterzogen. Die Elution mit Hexan, dann 20 % Ethylacetat in Hexan und schließlich 33 % Ethylacetat in Hexan stellte das Produkt als ein 01 (6,4 g) bereit, welches so, wie es war, weiter verwendet wurde.

Schritt B: Herstellung von 2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenylamin



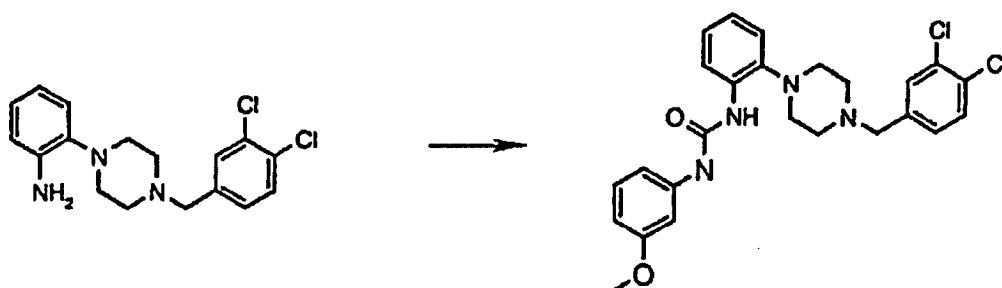
[0113] Eine Lösung aus 1-(3,4-Dichlorbenzyl)-4-(2-nitrophenyl)piperazin (1,19 g) in 50 ml 4/1 Ethylacetat/Methanol wurde mit 5 % Palladium auf Kohlenstoff (55 mg) behandelt und unter eine Stickstoffatmosphäre gebracht. Nach dem Rühren bei Umgebungstemperatur über Nacht wurde das Reaktionsgemisch unter Verwendung eines Siliciumdioxid-Pfropfens filtriert und der Pfropfen wurde mit 17 % Ethylacetat in Hexan, dann 33 % Ethylacetat in Hexan gewaschen. Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte 0,75 g des Produkts als einen Feststoff.

Beispiel 3. Herstellung von N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4-methylbenzolsulfonamid



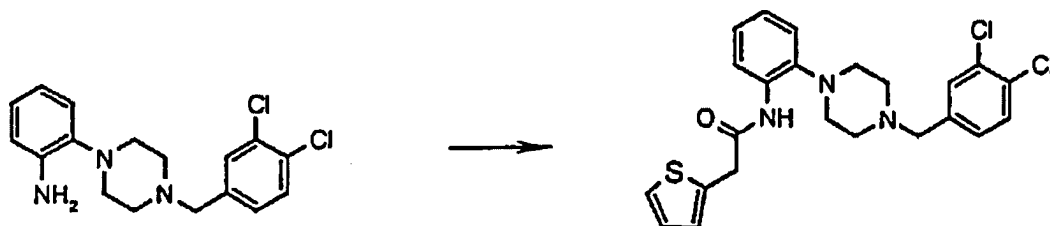
[0114] 2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenylamin (45 mg) wurde in einer Lösung aus Triethylamin in Dichlormethan (3 ml, 0,29 M in Triethylamin) gelöst. Diese Lösung wurde zu einem Teströhrchen, das p-Toluolsulfonylchlorid (60 mg) enthielt, zugegeben. Nachdem man es für mehrere Tage bei Umgebungstemperatur stehen gelassen hatte, ließ man das Reaktionsgemisch direkt durch einen kleinen Siliciumdioxid-Pfropfen passieren und eluierte mit 10 % Ethylacetat in Hexan, dann mit 50 % Ethylacetat in Hexan. Die Entfernung des Lösungsmittels ließ 57,5 mg des Produkts zurück: MS m/z 489 (M)⁺.

Beispiel 4. Herstellung von 1-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff



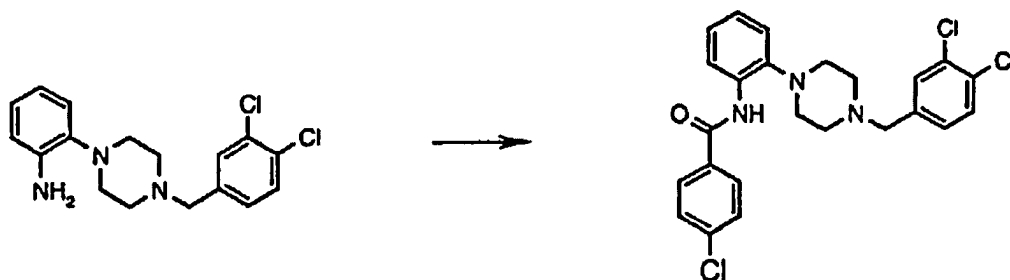
[0115] 2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenylamin (45 mg) wurde in einer Lösung aus Triethylamin in Dichlormethan (3 ml, 0,29 M in Triethylamin) gelöst. Diese Lösung wurde einem Teströhrchen zugegeben, das 3-Methoxyphenylisocyanat (45 mg) enthielt. Nachdem man es für mehrere Tage bei Umgebungstemperatur stehen gelassen hatte, ließ man das Reaktionsgemisch direkt durch einen kleinen Siliciumdioxid-Pfropfen passieren und eluierte mit 10 % Ethylacetat in Hexan, dann mit 50 % Ethylacetat in Hexan. Die Entfernung des Lösungsmittels ließ 26,2 mg des Produkts zurück, das anschließend erneut durch Silicagel-Chromatographie gereinigt wurde, um 9,4 mg des Produkts zu liefern: MS m/z 484 (M)⁺.

Beispiel 5. Herstellung von N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-thiophen-2-ylacetamid



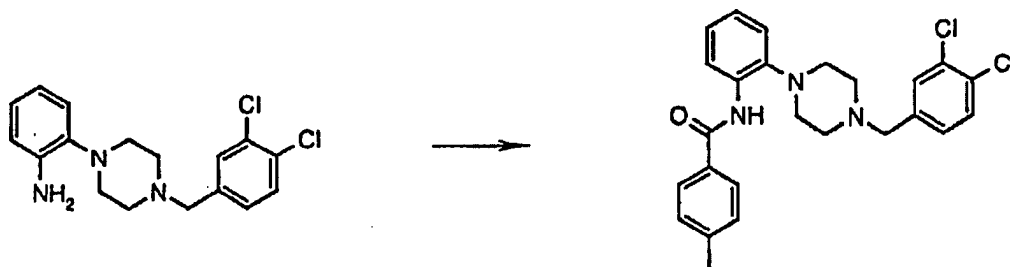
[0116] 2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenylamin (45 mg) wurde in einer Lösung aus Triethylamin in Dichlormethan (3 ml, 0,29 M in Triethylamin) gelöst. Diese Lösung wurde zu einem Teströhrchen, das 2-Thiophenacetylchlorid (50 mg) enthielt, zugegeben. Nachdem man es für mehrere Tage bei Umgebungstemperatur stehen gelassen hatte, ließ man das Reaktionsgemisch direkt durch einen kleinen Silicagel-Pfropfen passieren und eluierte mit 10 % Ethylacetat in Hexan, dann mit 50 % Ethylacetat in Hexan. Die Entfernung des Lösungsmittels ließ 48,6 mg des Produkts zurück: MS m/z 459 (M)⁺.

Beispiel 6. Herstellung von 4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}4-methylbenzamid



[0117] 2-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-yl]phenylamin (45 mg) wurde in einer Lösung aus Triethylamin in Dichlormethan (3 ml, 0,29 M in Triethylamin) gelöst. Diese Lösung wurde zu einem Teströhrchen zugegeben, das 4-Chlorbenzoylchlorid (60 mg) enthielt. Nachdem man es für einige Tage bei Umgebungstemperatur stehen gelassen hatte, ließ man das Reaktionsgemisch direkt durch einen kleinen Siliciumdioxid-Pfropfen passieren und eluierte mit 10 % Ethylacetat in Hexan, dann mit 50 % Ethylacetat in Hexan. Die Entfernung des Lösungsmittels ließ 49,6 mg des Produkts zurück, das anschließend erneut durch Silicagel-Chromatographie gereinigt wurde, um 11,4 mg des Produkts zu liefern: MS m/z 473 (M)⁺.

Beispiel 7. Herstellung von N-{2-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4-methylbenzamid



[0118] 2-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperazin-1-yl]phenylamin (45 mg) wurde in einer Lösung aus Triethylamin in Dichlormethan (3 ml, 0,29 M in Triethylamin) gelöst. Diese Lösung wurde zu einem Teströhrchen, das 4-Methylbenzoylchlorid (55 mg) enthielt, zugegeben. Nachdem man es bei Raumtemperatur für einige Tage stehen gelassen hatte, ließ man das Reaktionsgemisch direkt durch einen kleinen Silicagel-Pfropfen passieren und eluierte mit 10 % Ethylacetat in Hexan, dann mit 50 % Ethylacetat in Hexan. Die Entfernung des Lösungsmittels ließ 10,7 mg des Produkts zurück: MS m/z 453 (M)⁺.

Beispiel 8: Formulierungsbeispiele

[0119] Das Folgende sind repräsentative pharmazeutische Formulierungen, welche eine Verbindung der Formel (I) enthalten.

Tabletten-Formulierung

[0120] Die folgenden Bestandteile werden eng miteinander vermischt und in Tabletten mit Einzelkerbe verpresst.

Bestandteil	Menge pro Tablette, mg
Verbindung dieser Erfindung	400
Maisstärke	50
Croscarmellose Natrium	25
Lactose	120
Magnesiumstearat	5

Kapsel-Formulierung

[0121] Die folgenden Bestandteile werden eng miteinander vermischt und in eine Hartgelatine-Kapsel gefüllt.

Bestandteil	Menge pro Kapsel, mg
Verbindung dieser Erfindung	200
Lactose, sprühgetrocknet	148
Magnesiumstearat	2

Suspensions-Formulierung

[0122] Die folgenden Bestandteile werden gemischt, um eine Suspension zur oralen Verabreichung zu bilden.

Bestandteil	Menge
Verbindung dieser Erfindung	1,0 g
Fumarsäure	0,5 g
Natriumchlorid	2,0 g
Methylparaben	0,15 g
Propylparaben	0,05 g
Granulierter Zucker	25,5 g
Sorbit (70 % Lösung)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Geschmacksstoffe	0,035 ml
Farbstoffe	0,5 mg
Destilliertes Wasser	q.s. auf 100 ml

Injizierbare Formulierung

[0123] Die folgenden Bestandteile werden gemischt, um eine injizierbare Formulierung zu bilden.

Bestandteil	Menge
Verbindung dieser Erfindung	0,2 g
Natriumacetat-Pufferlösung	0,4 M, 2,0 ml
HCl (1N) oder NaOH (1N)	q.s. auf geeigneten pH-Wert
Wasser (destilliert, steril)	q.s. auf 20 ml

Liposomale Formulierung

[0124] Die folgenden Bestandteile werden gemischt, um eine liposomale Formulierung zu bilden.

Bestandteil	Menge
Verbindung dieser Erfindung	10 mg
L-.alpha.-Phosphatidylcholin	150 mg
Tert-Butanol	4 ml

[0125] Gefriertrocknen der Probe und Lyophilisieren über Nacht. Wiederherstellen der Probe mit 1 ml 0,9 % Salzlösung. Die Liposomengröße kann durch Ultraschallbehandlung verringert werden.

Beispiel 9 CCR-3-Rezeptor-Bindungstest – In vitro

[0126] Die CCR-3-antagonistische Wirksamkeit der Verbindungen der Erfindung wurde durch ihre Fähigkeit bestimmt, das Binden von ¹²⁵I-Eotaxin an CCR-3 L1.2 transfizierte Zellen (siehe Ponath, P.D. et al., J. Exp. Med., Bd. 183, 2437-2448 (1996)) zu hemmen.

[0127] Dieser Test wurde in Costar Polypropylen-Rundbodenplatten mit 96 Vertiefungen durchgeführt. Die Testverbindungen wurden in DMSO gelöst und dann mit Bindungspuffer (50 mM HEPES, 1 mM CaCl₂, 5

mM MgCl₂, 0,5 % Rinderserumalbumin (BSA), 0,02 % Natriumazid, pH-Wert 7,24) verdünnt, so dass die finale DMSO-Konzentration 2 % betrug. 25 µl der Testlösung oder nur Puffer mit DMSO (Kontrollproben) wurden zu jeder Vertiefung zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 25 µl ¹²⁵I-Eotaxin (100 prol) (NEX314, New England Nuclear, Boston, Mass.) und $1,5 \times 10^5$ der CCR-3 L1.2 transfizierten Zellen in 25 µl Bindungspuffer. Das finale Reaktionsvolumen betrug 75 µl.

[0128] Nach dem Inkubieren des Reaktionsgemischs für 1 Stunde bei Raumtemperatur wurde die Umsetzung durch Filtrieren des Reaktionsgemischs durch eine mit Polyethylenimin behandelte Packard Unifilter GF/C-Filterplatte (Packard, Chicago, Ill.) beendet. Die Filter wurden vier Mal mit eiskaltem Waschpuffer, der 10 mM HEPES und 0,5 M Natriumchlorid (pH-Wert 7,2) enthielt, gewaschen und bei 65°C für etwa 10 Minuten getrocknet. Es wurden 25 µl/Vertiefung Microscint-20® Szintillationsflüssigkeit (Packard) zugegeben und die auf den Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde unter Verwendung eines Packard TopCount® bestimmt.

[0129] Die Verbindungen dieser Erfindung waren in diesem Test wirksam. Repräsentative Werte für einige der Verbindungen, die in Tabelle 1 aufgelistet sind, werden nachstehend gezeigt.

Verb.-Nr.	IC ₅₀ (µM)
1	200
3	12,75
7	0,1099

Beispiel 10: Hemmung der eotaxinvermittelten Chemotaxis von CCR-3 L1.2 transfizierten Zellen – In-vitro-Test

[0130] Die CCR-3-antagonistische Wirksamkeit der Verbindungen dieser Erfindung kann durch Messen der Hemmung der von Eotaxin vermittelten Chemotaxis der CCR-3 L1.2 transfizierten Zellen gemessen werden unter Verwendung einer leichten Modifikation des in Ponath, P.D et al., J. Clin. Invest. 97: 604-612 (1996) beschriebenen Verfahrens. Dieser Test wird in einer Chemotaxis-Platte mit 24 Vertiefungen (Costar Corp. Cambridge, Mass.) durchgeführt. Man lässt CCR-3 L1.2 transfizierte Zellen in Kulturmedium, enthaltend RPMI 1640, 10 % Hyclone® fötales Kälberserum, 55 mM 2-Mercaptoethanol und Geneticin 418 (0,8 mg/ml), wachsen. 18-24 Stunden vor dem Test werden die transfizierten Zellen mit Buttersäure in einer finalen Konzentration von 5 mM/l $\times 10^6$ Zellen/ml behandelt, isoliert und in 1×10^7 Zellen/ml in Testmedium resuspendiert, das gleiche Teile von RPMI 1640 und Medium 199 (M 199) mit 0,5 % Rinderserumalbumin enthält.

[0131] Humanes Eotaxin, auf 1 mg/ml in phosphatgepufferter Salzlösung suspendiert, wird zur Bodenkammer in einer finalen Konzentration von 100 nm zugegeben. Transwell- (am Boden der Vertiefung durchlässige) Kultur-Einsätze mit 3 Mikron Porengröße (Costar Corp., Cambridge, Mass.) werden in jede Vertiefung eingesetzt und L1.2-Zellen (1×10^6) werden der oberen Kammer in einem finalen Volumen von 100 µl zugegeben. Die Testverbindungen in DMSO werden sowohl der oberen Kammer als auch der Bodenkammer zugegeben, so dass das finale DMSO-Volumen 0,5 % beträgt. Dieser Test wird gegen zwei Kontrollsätze durchgeführt. Die positive Kontrolle enthält Zellen ohne Testverbindung in der oberen Kammer und nur Eotaxin in der unteren Kammer. Die negative Kontrolle enthält Zellen ohne Testverbindung in der oberen Kammer und weder Eotaxin noch Testverbindung in der unteren Kammer. Die Platte wird bei 37°C inkubiert. Nach 4 Stunden werden die Einsätze aus den Kammern entfernt und die Zellen, die zur Bodenkammer migrierten, werden gezählt, indem 500 µl der Zellsuspension aus der unteren Kammer in 1,2 ml Cluster-Röhrchen (Costar) pipettiert werden und diese auf einem FACS für 30 Sekunden gezählt wird.

Beispiel 11: Hemmung der eotaxinvermittelten Chemotaxis humaner Eosinophiler – In-vitro-Test

[0132] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, die durch Eotaxin vermittelte Chemotaxis humaner Eosinophiler zu hemmen, kann unter Verwendung einer leichten Modifikation des in Carr, M.W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 3652-3656 (1994) beschriebenen Verfahrens getestet werden. Die Experimente werden unter Verwendung von Chemotaxis-Platten mit 24 Vertiefungen (Costar Corp., Cambridge, Mass.) durchgeführt. Man isoliert Eosinophile aus Blut unter Verwendung des in der PCT-Anmeldung, Veröffentlichungs-Nr. WO 96/22371 beschriebenen Verfahrens. Die Endothelzellen, die verwendet werden, sind Endothelzellen der Zelllinie ECV 304, welche aus der European Collection of Animal Cell Cultures (Porton Down, Salisbury, U.K.) erhalten wurden. Die Endothelzellen werden auf Biocoat.RTM.Transwell Gewebekultureinsätzen mit 6,5 mm Durchmesser (Costar Corp., Cambridge, Mass.) mit einer Porengröße von 3,0 µm kultiviert. Das Kulturmedium für ECV-304-Zellen besteht aus M199, 10 % fötalem Kälberserum, L-Glutamin und Antibiotika. Das Testmedium besteht aus gleichen Teilen von RPMI 1640 und M199 mit 0,5 % BSA. 24 Stunden vor dem Test werden 2

× 10⁵ ECV-304-Zellen in jeden Einsatz der Chemotaxis-Platte mit 24 Vertiefungen ausplattiert und bei 37°C inkubiert. 20 nM Eotaxin verdünnt in Testmedium wird zur Bodenkammer zugegeben. Das finale Volumen in der Bodenkammer beträgt 600 µl. Die mit Endothelzellen beschichteten Gewebekultureinsätze werden in jede Vertiefung eingesetzt. 10⁶ eosinophile Zellen, suspendiert in 100 µl Testpuffer, werden zur oberen Kammer zugegeben. Die in DMSO gelösten Testverbindungen werden sowohl zur oberen Kammer als auch zur Bodenkammer zugegeben, so dass das finale DMSO-Volumen in jeder Vertiefung 0,5 % beträgt. Der Test wird gegen zwei Kontrollsätze durchgeführt. Die positive Kontrolle enthält Zellen in der oberen Kammer und Eotaxin in der unteren Kammer. Die negative Kontrolle enthält Zellen in der oberen Kammer und nur Testpuffer in der unteren Kammer. Die Platten werden bei 37°C in 5 % CO₂/95 % Luft für 1-1,5 Stunden inkubiert.

[0133] Die Zellen, die zur Bodenkammer migrieren, werden unter Verwendung von Durchflusszytometrie gezählt. 500 µl der Zellsuspension aus der unteren Kammer werden in ein Röhrchen eingebracht und es werden relative Zellzählungen erhalten, indem die Abläufe für einen festgelegten Zeitraum von 30 Sekunden erfasst werden.

Beispiel 12: Hemmung des Eosinophilen-Einstroms in die Lungen von Ovalbuminsensibilisierten Balb/c-Mäusen durch den CCR-3-Antagonisten – In-vivo-Test

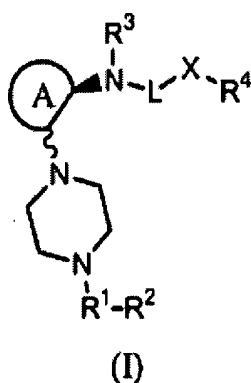
[0134] Die Fähigkeit der Verbindungen der Erfindung, die Leukozyteninfiltration in die Lungen zu hemmen, kann durch Messen der Hemmung der Eosinophilen-Akkumulation in der bronchoalveolären Lavage (BAL)-Flüssigkeit von Ovalbumin-(OA) sensibilisierten Balb/c-Mäusen nach Antigen-Provokation durch Aerosol bestimmt werden. In Kürze, es wurden männliche Balb/c-Mäuse mit einem Gewicht von 20-25 mg mit OA (10 µg in 0,2 ml Aluminiumhydroxidlösung) an Tag 1 und Tag 14 intraperitoneal sensibilisiert. Nach einer Woche wurden die Mäuse in zehn Gruppen geteilt. Die Testverbindung oder nur das Vehikel (Kontrollgruppe) oder Anti-Eotaxin-Antikörper (positive Kontrollgruppe) wird entweder intraperitoneal, subkutan oder oral verabreicht. Nach 1 Stunde werden die Mäuse in eine Plexiglasbox gebracht und für 20 Minuten einem OA-Aerosol ausgesetzt, das durch einen PARISTAR.TM-Vernebler (PARI, Richmond, Va.) erzeugt wurde. Die Mäuse, die nicht sensibilisiert oder provoziert wurden, werden als negative Kontrolle einbezogen. Nach 24 oder 72 Stunden werden die Mäuse anästhesiert (Urethan, etwa 1 g/kg, i.p.), eine Trachealkanüle (PE 60 Schlauchmaterial) wird in die Lungen eingeführt und die Lunge wird vier Mal mit 0,3 ml PBS gespült. Die BAL-Flüssigkeit wird in Kunststoffröhrchen überführt und auf Eis aufbewahrt. Die Gesamtzahl an Leukozyten in einem 20 µl Aliquot der BAL-Flüssigkeit wird durch einen Coulter Counter TM (Coulter, Miami, Fla.) bestimmt. Die Differenzial-Leukozytenblutbilder werden mittels Lichtmikroskopie auf Cytospin TM Präparaten, die mit modifiziertem Wright-Farbstoff (DiffQuick TM) angefärbt wurden, unter Verwendung von morphologischen Standardkriterien durchgeführt.

[0135] Die vorstehende Erfindung ist ausführlich durch Veranschaulichung und Beispiel zum Zweck der Klarheit und des Verständnisses beschrieben worden. Es wird dem Fachmann offensichtlich sein, dass Änderungen und Modifikationen innerhalb des Umfangs der anhängenden Ansprüche vorgenommen werden können. Deshalb ist es selbstverständlich, dass die vorstehende Beschreibung veranschaulichend und nicht einschränkend sein soll. Der Umfang der Erfindung sollte deshalb nicht unter Bezugnahme auf die vorstehende Beschreibung festgelegt werden, sondern sollte stattdessen unter Bezugnahme auf die folgenden anhängenden Ansprüche festgelegt werden, zusammen mit dem vollen Umfang der Äquivalente, zu welchen die Ansprüche berechtigt sind.

[0136] Alle Patente, Patentanmeldungen und Veröffentlichungen, die in dieser Anmeldung zitiert werden, sind hiermit durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit sozusagen in gleichem Umfang aufgenommen, als wenn jedes einzelne Patent, Patentanmeldung oder Veröffentlichung einzeln angegeben worden wäre.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



wobei:

R^1 (C_1 - C_2)-Alkylen ist;

R^2 gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist;

R^3 Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Acyl, Aryl oder Aryl- C_{1-6} -alkyl ist;

der Ring A ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist;

L die Bedeutung $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R_a)-$, $-C(=S)N(R_a)-$, $-SO_2N(R_a)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=S)O-$, $-S(=O)_2O-$ hat;

wobei R_a Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Acyl, Aryl, Aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl oder Benzyloxy-carbonyl ist;

X abwesend, $-(CR'R'')O-$, $-(CR'R'')S-$, $-(CR'R'')NR_b-$ oder C_{1-6} -Alkylen ist;

wobei R' und R'' unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl sind und R_b Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl ist;

R^4 Aryl oder Heteroaryl ist;

mit der Maßgabe, dass wenn der Ring A Phenyl ist, dann R^2 substituiertes Phenyl ist;

und Ester oder Carbamate von funktionellen Hydroxygruppen in Verbindungen der Formel I, einzelne Stereoisomere, racemische und nicht racemische Gemische von Stereoisomeren und pharmazeutisch verträgliche Salze davon;

wobei

der Begriff „gegebenenfalls substituiertes Phenyl“ einen Phenylrest betrifft, welcher gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, Halogen- C_{1-6} -alkyl, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Heteroalkyl, Acyl, Acylamino, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, Di- C_{1-6} -alkylamino, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, $-SO_2NR'R''$ (wobei R' und R'' unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl sind), C_{1-6} -Alkoxy, Halogen- C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy und Ethylendioxy;

der Begriff „Acyl“ einen Rest $-C(O)R$ betrifft, wobei R Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_{1-6} -alkyl ist;

der Begriff „Acyl- C_{1-6} -alkyl“ einen Rest $-C_{1-6}$ -Alkylen- $C(O)R$ betrifft, wobei R Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Amino, Mono- C_{1-6} -alkylamino oder Di- C_{1-6} -alkylamino ist;

der Begriff „Aryl“ einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 10 Ringatomen betrifft, welcher gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, Halogen- C_{1-6} -alkyl, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Heteroalkyl, Acyl, Acylamino, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, Di- C_{1-6} -alkylamino, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, $-SO_2NR'R''$ (wobei R' und R'' unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl sind), C_{1-6} -Alkoxy, Halogen- C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy und Ethylendioxy;

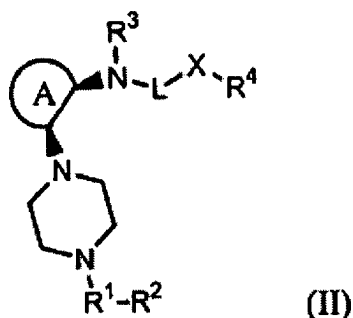
der Begriff „Acyl“ einen Rest $-C(O)R$ betrifft, wobei R Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_{1-6} -alkyl ist;

der Begriff „Heteroaryl“ einen monocyclischen oder bicyclischen Rest mit 5 bis 12 Ringatomen mit mindestens einem aromatischen Ring betrifft, welcher ein, zwei oder drei Ringheteroatome, ausgewählt aus N, O oder S, enthält, wobei die übrigen Ringatome C sind, mit dem Verständnis, dass der Bindungspunkt des Heteroarylrests an einem aromatischen Ring sein wird und der Heteroarylring gegebenenfalls unabhängig mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, Halogen- C_{1-6} -alkyl, Hydroxy- C_{1-6} -alkyl, Heteroalkyl, Acyl, Acylamino, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, Di- C_{1-6} -alkylamino, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, $-SO_2NR'R''$ (wobei R' und R'' unabhängig Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl sind), C_{1-6} -Alkoxy, Halogen- C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy, Ethylendioxy, und gegebenenfalls substituiertem Phenyl; und

der Begriff „Heteroalkyl“ einen C_{1-6} -Alkylrest betrifft, wobei ein, zwei oder drei Wasserstoffatome durch einen Substituenten ersetzt worden sind, unabhängig ausgewählt aus $-OR^a$, $-NR^bR^c$ und $-S(O)_nR^d$ (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist), mit dem Verständnis, dass der Bindungspunkt des Heteroalkylrests durch ein Kohlenstoffatom erfolgt, wobei R^a Wasserstoff, Acyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl ist; R^b

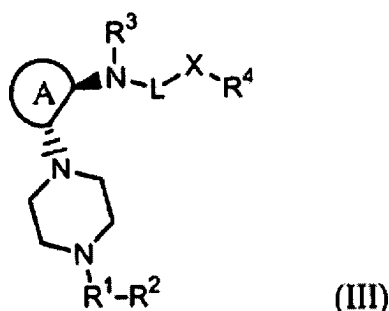
und R^c unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl sind; wenn n 0 ist, R^d Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl ist, und wenn n 1 oder 2 ist, R^d C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, Amino, Acylamino, Mono- C_{1-6} -alkylamino und Di- C_{1-6} -alkylamino ist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche eine Verbindung der Formel (II) ist:



wobei R^1 bis R^4 , A, L und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche eine Verbindung der Formel (II) ist:



wobei R^1 bis R^4 , A, L und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

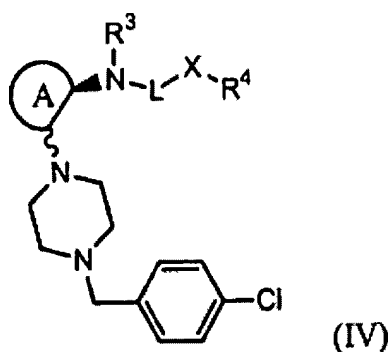
4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 Methylen ist.

5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^2 4-Chlorphenyl oder 3,4-Dichlorphenyl ist.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^3 Wasserstoff ist.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei L die Bedeutung $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)N(R_a)-$, $-C(=S)N(R_a)-$ oder $-C(=O)O-$ hat.

8. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche eine Verbindung der Formel (IV) ist:



wobei R^3 , R^4 , A, L und X wie in Anspruch 1 definiert sind.

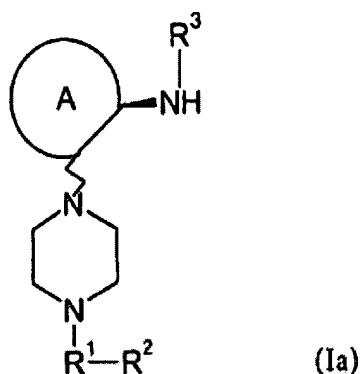
9. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei X abwesend, Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl oder 1,4-Butandiyl ist.

10. Verbindung gemäß Anspruch 9, wobei R^4 3,4-Dichlorphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 4-Methansulfonylphenyl, 3-Methansulfonylphenyl, 4-Methoxynaphthalin-2-yl, 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-yl, Phenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Ethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Nitrophenyl, 2-Methylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Chlor-3-nitrophenyl, 2-Nitrophenyl, 2-Nitro-4-trifluormethylphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3,5-Bistrifluormethylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 3-Cyanophenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Isopropylphenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 3-Acetylphenyl, 2-Methylphenyl, Indol-2-yl, 5-Methoxyindol-2-yl, 5-Chlorindol-2-yl, 2-Methoxycarbonylphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 1-Naphthyl, 3-Chlor-2-methylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Thienyl, 3-Ethoxyphenyl, 3-Isochinolinyl, 2-Methylchinolin-6-yl, 3-Methylaminophenyl, 3-Chinolyl, 2-Chinolyl, 5-Hydroxynaphthalin-2-yl, 8-Hydroxychinolin-2-yl, 5,7-Dimethyl[1,8]naphthyridin-2-yl, 6-Chinolyl, 3-(Acetylamino)phenyl oder 2,3,4-Trimethoxyphenyl ist.

11. Verbindung gemäß Anspruch 10, wobei R^4 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 3-Methansulfonylphenyl oder 4-Methansulfonylphenyl ist.

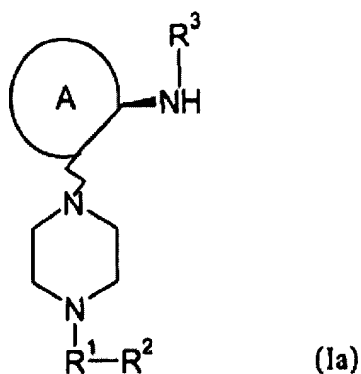
12. Verbindung gemäß Anspruch 1, nämlich
 N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-thiophen-2-ylacetamid;
 N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-3,4-difluorbenzamid;
 1-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff;
 4-Chlor-N-{2-[4-(3,4-dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}benzamid;
 N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4-methylbenzolsulfonamid;
 N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyl)piperazin-1-yl]phenyl}-4-methylbenzamid;
 oder ein Salz davon.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei $L - C(=O)NR_a -$ ist, X abwesend ist, R_a H ist, umfassend das Umsetzen einer Verbindung der Formel (Ia)



mit einem Isocyanat der Formel (XI), $R^4 - N=C=O$.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei $L - C(=O)-$ ist, X abwesend ist, umfassend das Umsetzen einer Verbindung der Formel (Ia)



mit einer Verbindung einer Formel, $R^4 - C(=O)OH$.

15. Zusammensetzung, enthaltend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 oder eines Salzes davon und einen Exzipienten.

16. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 oder ein Salz davon zur Verwendung als therapeutische Wirkstoffe.

17. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 oder eines Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments, umfassend eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Behandlung einer Erkrankung, welche durch einen CCR-3-Rezeptorantagonisten behandelbar ist.

18. Verwendung gemäß Anspruch 17, wobei die Erkrankung Asthma ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen