

Új szulfonsav-származékok és
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

5

A jelen találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sójának előállítására, ahol

- a jelentése 0-5 közötti egész szám;
10 b jelentése 0-2 közötti egész szám;
c jelentése 0-2 közötti egész szám;
d jelentése 0-4 közötti egész szám;
X jelentése -O-, -S-, -CH₂-, -NR⁶-;
Y jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 2-9 szénatomos
15 heteroarilcsoport;
mindegyik R¹ jelentése egymástól függetlenül H-, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos alkil-O-csoport, ahol az alkilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos hidroxil-alkil-, ciano-,
20 amino-, 1-8 szénatomos alkil-amino-, HO-(C=O)-, 1-8 szénatomos alkil-(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil-csoport);
25 mindegyik R² és R³ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, oxo-, 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, (6-10 szénatomos aril)-(1-8 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-, amino-(1-8 szénatomos alkil)-,
30 (1-8 szénatomos alkil)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-,

(1-8 szénatomos alkil)₂N-(1-8 szénatomos alkil)-, (2-9 szénatomos heterociklusos)-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkoxi)-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, amino-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-SO₂-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (2-9 szénatomos heteroaril)-(1-8 szénatomos alkil)-, amino-(C=O)- vagy amino-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-csoport;

és mindegyik R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, HO-(C=O)-, amino-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-, 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-3 fluoratómmal, 1-8 szénatomos alkoxicssoport, ahol az alkilcsoport adott esetben szubsztituált 1-3 fluoratómmal, 1-8 szénatomos hidroxil-alkil-, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-, amino-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, 6-10 szénatomos aril-, 2-9 szénatomos heteroaril-, 6-10 szénatomos aril-oxi-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, (1-8 szénatomos alkil)-SO₂-, NC-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-NH-, H₂N-(C=O)-NH-, H₂N-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-csoport;

R⁵ jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport.

A vegyületekkel gyulladás vagy más immunbetegségek kezelhetők. A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

Jelölő ábra: (I) áll. képlet

PK

Új szulfonsav-származékok
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A jelen találmány új szulfonsav-származékokra, a vegyületek alkalmazására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek hatásos és szelektív MIP-1 α (CCL3) inhibitorok, amelyek a CCR1 receptorhoz kötődnek, amely gyulladásos és immunomodulációs sejteken, előnyösen leukocitákon és limfocitákon található. A CCR1 receptor helyenként CC-CKR1 receptorként szerepel. Ezek a vegyületek továbbá gátolják az MIP-1 α által és a CCR1-gyel, például RANTES-szel (CCL5), MCP-2-vel (CCL8), MCP-3-mal (CCL7), HHC-1-gyel (CCL14) és HCC-2-vel (CCL15) kölcsönhatásban levő hasonló kemokinek által indukált THP-1 sejtek és humán leukociták kemotaxisát, és potenciálisan alkalmazhatók autoimmun betegségek kezelésére vagy megelőzésére, ilyen betegségek pl. a reumatoid arthritisz, az I-es típusú diabétesz, ha nem rég lépett fel, lupus, gyulladásos bélbetegség, optikai neuritisz, pikkelysömör, multiplex szklerózis, polymyalgia rheumatica, kötőhártyagyulladás és érgyulladás, továbbá gátolható vagy megelőzhető a vegyületekkel az akut és krónikus gyulladásos állapot, pl. oszteoarthritisz, felnőtt légúti distress szindróma, gyermekkori légúti distress szindróma, iszchémia reperfüziós sérülés és glomerulonefritisz, továbbá allergiás állapot, pl. asztma és atopikus bőrgyulladás, gyulladásal kapcsolatos fertőzés, pl. vírusos gyulladás, ideértve az influenzát és a májgyulladást, Guillan-Barre betegség, krónikus hörgőhurut, xeno-transzplantáció, átültetési szövetkilökődés (krónikus és akut), szervkilökődés (krónikus és akut), ateroszklerózis, resztenózis, pl. ballon és/vagy stent implantáció utáni resztenózis, HIV-fertőzés (ko-receptor alkalmazás), granulomás betegségek, pl.

szarkoidózis, lepra és tuberkulózis, bizonyos rákbetegségekkel kapcsolatos következmények, pl. többszörös gerincvelő daganat. A sorozathoz tartozó vegyületek hasznosak lehetnek a rákáttek megelőzésében is. Hasonlóképpen gátolhatják a találmány szerinti vegyületek a gyulladásos helyeken levő citokinek termelését, pl. a TNF és IL-1 termelését, a sejtbehatolás csökkenése következményeképpen, ami hasznos lehet a TNF-fel és IL-1-gyel kapcsolatos betegségek ellen, ideértve a tolulások szívelégtelenséget, tüdő emphysemát vagy az azzal kapcsolatos nehézlégzést, emphysemát, továbbá HIV-1, HIV-2, HIV-3 betegségek ellen, citomegalovírus (CMV), adenovírusok, Herpes vírusok (*Herpes zoster* és *Herpes simplex*) ellen. Hasznosak lehetnek továbbá a fertőzéssel kapcsolatos következmények esetében, amikor a fertőzés káros gyulladásos citokinek, pl. TNF termelést indukálnak, ilyen például a gomba meningitisz, az ízületi szövetkárosodás, a hyperplasia, pannus képződés és csontfelszívódás, pikkelysömörös ízületi gyulladás, májelégtelenség, bakteriális meningitisz, Kawasaki szindróma, miokardiális infarktus, akut májelégtelenség, Lyme kór, septicus sokk, rák, trauma és malária stb.

A MIP-1 α és RANTES oldódó kemotaktikus peptidek (kemokinek), amelyeket a gyulladásos sejtek termelnek, különösen a CD8+ limfociták, polimorfonukleáris leukociták (PMN-ek) és makrofágok: J. Biol. Chem., 270 (30) 29671-29675 (1995). Ezek a kemokinek úgy működnek, hogy migrációt idéznek elő és aktiválják a kulcs gyulladásos immunmodulációs sejteket. A reumatoid artritiszes páciensek ízületi nedvében találtak megnövelt szintű kemokinek, valamint transzplantációs páciensekből kilökődött szövetben és krónikus szövetben, valamint allergén hatást követően allergiás nátha orrváladékában (Teran és tsai, J. Immunol., 1806-1812 (1996), és Kuna és tsai, J. Allergy Clin. Immunol. 321 (1994)). Azok az antitestek, amelyek a

kemokin/receptor kölcsönhatással interferálnak az MIP-1 α semlegesítésével vagy génroncsolással, közvetlen bizonyítékot nyújtottak az MIP-1 α és RANTES szerepére a betegségben a monociták és CD8+ limfociták erősödésének korlátozásával (Smith és tsai, J. Immunol., 153, 4704 (1994) és Cook és tsai, Science, 269, 1583 (1995)). Együtt ezek az adatok azt mutatják, hogy a CCR1 receptor antagonisták hatékonyak lehetnek súlyos immunalapú betegség kezelésénél. A leírt vegyületek hatásos és szelektív CCR1 receptor antagonisták.

10 A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sói és prodrugjai - ahol

a jelentése 0-5 közötti egész szám;

b jelentése 0-2 közötti egész szám;

c jelentése 0-2 közötti egész szám;

15 d jelentése 0-4 közötti egész szám;

X jelentése -O-, -S-, -CH₂-, -NR⁶-;

Y jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 2-9 szénatomos heteroarilcsoport;

mindegyik R¹ jelentése egymástól függetlenül H-, hidroxilcsoport,

20 halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos alkil-O-csoport, ahol az alkilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos hidroxil-alkil-, ciano-, amino-, 1-8 szénatomos alkil-amino-, HO-(C=O)-, 1-8 szénatomos alkil-(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil-csoport);

mindegyik R² és R³ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom,

oxo-, 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-3

30 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos aril-, (6-10 szénatomos aril)-(1-8 szénatomos

alkil)-, hidroxil-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos
alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-, amino-(1-8 szénatomos
alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-,
(1-8 szénatomos alkil)₂N-(1-8 szénatomos alkil)-, (2-9 szén-
5 atomos heterociklusos)-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szén-
atomos alkil)-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szén-
atomos alkoxi)-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, amino-
(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-
SO₂-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (2-9 szénatomos heteroaril)-
10 (1-8 szénatomos alkil)-, amino-(C=O)- vagy amino-(C=O)-(1-
8 szénatomos alkil)-csoport;

és mindegyik R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, HO-(C=O)-, amino-,
(1-8 szénatomos alkil)-NH-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-, 1-8
15 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva
lehet 1-3 fluoratómmal, 1-8 szénatomos alkoxicssoport, ahol
az alkilcsoport adott esetben szubsztituált 1-3 fluoratómmal,
1-8 szénatomos hidroxil-alkil-, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8
szénatomos alkil)-, amino-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8
20 szénatomos alkil)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénato-
mos alkil)₂N-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-
(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-,
6-10 szénatomos aril-, 2-9 szénatomos heteroaril-, 6-10
szénatomos aril-oxi-, -SO₂NH₂, -NH₂SO₂-(1-8 szénatomos
25 alkil)-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8
szénatomos alkil)-NH-(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-
(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-
(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-(C=O)-(1-8 szénatomos
alkil)-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, (1-8 szénatomos alkil)-
30 SO₂-, NC-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-
(C=O)-NH-, H₂N-(C=O)-NH-, H₂N-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos
alkil)-csoport;

R⁵ jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport.

A jelen találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóira is. A gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók előállításához olyan savakat
5 használunk, amelyek nem toxikus savaddíciós sókat képeznek, azaz gyógyászatilag elfogadható anionokat tartalmazó sókat, pl. hidrokloridot, hidrobromidot, hidrojodidot, nitrátot, szulfátot, biszulfátot, foszfátot, savanyú foszfátot, acetátot, laktátot, citrátot, savanyú citrátot, tartarátot, bitartarátot, szukcinátot, maleátot,
10 fumarátot, glükonátot, szacharátot, benzoátot, metánszulfonátot, etánszulfonátot, benzolszulfonátot, para-toluolszulfonátot és pamoátot, azaz 1,1'-metilén-bisz-(2-hidroxi-3-naftoát)-ot.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek bázisaddíciós sóira is vonatkozik. Használható kémiai bázisok reagensként az
15 (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható bázikus sóinak előállításához olyanok, amelyek savasak, és amelyek nem toxikus bázikus sókat képeznek a vegyületekkel. Ilyen nem toxikus, bázikus sók lehetnek például a farmakológiailag elfogadható kationokból származó sók, pl. ilyen kationok az alkáli-
20 fém-kationok, például kálium és nátrium, valamint alkáliföldfém-kationok, pl. kalcium és magnézium, ammónium- vagy vízzoldékony aminaddíciós sók, pl. N-metil-glukamin-(meglumin), és a rövid szénláncú alkanol-ammónium- és gyógyászatilag elfogadható szerves aminok egyéb bázikus sói.

25 A találmány szerinti vegyületek olefin típusú kettős kötéseket tartalmazhatnak. Ha ilyen kötések vannak jelen, akkor a vegyületek cisz- és transz-konfigurációban létezhetnek, valamint ezek elegyét képezhetik.

A jelen találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületekre is, ahol a hidrogének bármelyike adott esetben deutériummal lehet helyettesítve.
30

Egyéb megjelölés hiányában az itt felsorolt alkilcsoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek, de lehetnek ciklusosak is, pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptilcsoport, vagy biciklusosak, pl. norbornanil-,
5 biciklo[3.2.1]oktán-csoport, vagy ciklusos csoportokat tartalmazhatnak. Tartalmazhatnak 0-tól 2-szintű telítetlenséget, és adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-3, egymástól független szubsztituenssel, pl. halogénatommal, hidroxil-, ciano-, amino- vagy HO-(C=O)-csoporttal.

10 Egyéb megjelölés hiányában a halogén lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

A 2-9 szénatomos heterociklusos csoport lehet például a következő: pirrolidinil-, tetrahydrofuranil-, dihydrofuranil-, tetrahydropiranil-, piranil-, tiopiranil-, aziridinil-, oxiranil-, metilén-dioxil-, kromenil-, barbituril-, izoxazolidinil-, 1,3-oxazolidin-3-il-,
15 izotiazolidinil-, 1,3-tiazolidin-3-il-, 1,2-pirazolidin-2-il-, 1,3-pirazolidin-1-il-, piperidinil-, tiomorfolinil-, 1,2-tetrahydrotiazin-2-il-, 1,3-tetrahydrotiazin-3-il-, tetrahydrotiadiazinil-, morfolinil-, 1,2-tetrahydrodiazin-2-il-, 1,3-tetrahydrodiazin-1-il-, tetrahydroazepinil-,
20 piperazinil- vagy kromanilcsoport. A 2-9 szénatomos heterociklusos gyűrű szénatomon vagy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik.

A 2-9 szénatomos heteroarilgyűrű lehet például a következő: furil-, tienil-, tiazolil-, pirazolil-, izotiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-,
25 pirrolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, 1,3,5-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,3,5-tiadiazolil-, 1,2,3-tiadiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, piridil-, pirimidil-, pirazinil-, piridazinil-, 1,2,4-triazinil-, 1,2,3-triazinil-, 1,3,5-triazinil-, pirazolo[3,4-b]piridinil-, cinnolinil-, pteridinil-, purinil-, 6,7-
30 dihidro-5H-[1]piridinil-, benzo[b]tiofenil-, 5-, 6-, 7-, 8-tetrahydrokinolin-3-il-, benzoxazolil-, benzotiazolil-, benzizotiazolil-, benzizoxazolil-, benzimidazolil-, tianaftenil-, izotianaftenil-,

benzofuranil-, izobenzofuranil-, izoindolil-, indolil-, indolizinil-, indazolil-, izokinolil-, kinolil-, ftalazinil-, kinoxalinil-, kinazolinil- és benzoxazinilcsoport, és adott esetben szubsztituálva lehet 1-3 szubsztituenssel, pl. hidrogénatommal, hidroxilcsoporttal, halogénatommal, 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-3 fluoratommal, továbbá 1-8 szénatomos alkoxicssoporttal, ahol az alkilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-3 fluoratommal, továbbá hidroxil-(1-8 szénatomos alkil)-csoporttal, ciano- vagy aminocsoporttal, H_2N -(1-8 szénatomos alkil)-, $HO-(C=O)-$, (1-8 szénatomos alkil)- $(C=O)-$, (1-8 szénatomos alkil)- $(C=O)-(1-8$ szénatomos alkil)-, $H_2N-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-(1-8$ szénatomos alkil)-, H_2NSO_2- vagy (1-8 szénatomos alkil)- SO_2-NH -csoporttal.

Az aril lehet fenil- vagy naftilcsoport, melyek adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-3 hidrogénatommal, hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy 1-8 szénatomos alkilcsoporttal, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-3 fluoratommal, továbbá 1-8 szénatomos alkoxicssoporttal, ahol az alkilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet 1-3 fluoratommal, továbbá hidroxil-(1-8 szénatomos alkil)-, ciano- vagy aminocsoporttal, H_2N -(1-8 szénatomos alkil)-, $HO-(C=O)-$, (1-8 szénatomos alkil)- $(C=O)-$, (1-8 szénatomos alkil)- $(C=O)-(1-8$ szénatomos alkil)-, $H_2N-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-(1-8$ szénatomos alkil)-, H_2NSO_2- , (1-8 szénatomos alkil)- SO_2-NH -csoporttal.

A találmány szerinti vegyületek magukba foglalják az összes konformációs izomert, pl. cisz- és transz-izomereket, és az (I) általános képletű vegyületek összes optikailag aktív izomerjét, pl. az enantiomereket és diasztereomereket, valamint az ilyen izomerek racém, diasztereomer és egyéb elegyeit.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek például a következők:

(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

5 2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

(4-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
10 -2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(3-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

15 (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
20 -il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-
-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

25 (5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-
30 -2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

- (5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
- (4-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
- 5 (3-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
- (2-klór-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
- (5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-
10 -il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
- 2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
- (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
- 15 2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
- 2-(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-
-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
- 2-(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
20 -oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
- 2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
- (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
- 25 2-(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
- (5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
- 3-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
30 -il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
- 3-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;

- 3-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
(2-bróm-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
5 (5-klór-2-{2-[2E-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-
il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
3-(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
10 -oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
3-(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
2-(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-
-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
15 3-(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-
-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
3-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-propán-1-szulfonsav;
(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
20 -2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
3-(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
25 (5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
3-(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
3-(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-
30 -2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

3-(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;

(2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-5-metil-fenil)-metánszulfonsav;

5 2-(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

3-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;

10 (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

15 (5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

20 (5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

25 (5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

30 (5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

5 3-(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-
-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

10 (5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-
-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

15 3-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-propán-1-szulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-2-szulfonsav;

20 2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-2-szulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-2-metil-propán-1-szulfonsav;

2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-2-metil-propán-1-szulfonsav;

25 1-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-2-metil-propán-2-szulfonsav;

(2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-5-trifluor-metil-fenil)-metánszulfonsav;

30 (2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-5-trifluor-metil-fenil)-metánszulfonsav;

(2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-5-metil-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

5 (5-klór-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

10 (5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

15 1-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-2-metil-propán-2-szulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil-amino}-fenil)-etánszulfonsav; és

20 (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil-amino}-fenil)-metánszulfonsav.

A jelen találmány kiterjed gyógyászati készítményekre is az alábbi betegségek vagy állapotok kezelésére vagy megelőzésére: autoimmun betegségek, reumatoid arthritisz, I-es típusú diabétesz nemrégiben történt bekövetkezése, lupus, gyulladásos bélbetegség, szemideggyulladás, pikkelysömör, multiplex szklerózis, polymyalgia rheumatica, kötőhártya-gyulladás, érgyulladás, akut és krónikus gyulladásos állapotok, oszteoarthritisz, felnőtt légúti distressz szindróma, gyermekkori légúti distressz szindróma, iszkémiás reperfüziós sérülés, glomerulonefritisz, allergiás állapotok, asztma, atopikus bőrgyulladás, gyulladásal kapcsolatos fertőzés, vírusos gyulladás, influenza, májgyulladás, Guillian-Barre betegség, krónikus bronchitis, xeno-transzplantáció, króni-

kus és akut transzplantációs szövetkilökődés, krónikus és akut szervátültetési kilökődés, atheroszklerózis, resztenózis (pl. ballon és/vagy stent implantációt követő), HIV fertőzés (ko-receptor alkalmazás), és granulomás betegségek (pl. szarkoidózis, lepra és tuberkulózis) és bizonyos rákbetegségekkel kapcsolatos következmények, pl. többszörös mielóma. Ezen vegyületek alkalmazása továbbá rákáttek megelőzésére is. A találmány szerinti vegyületek gátolhatják a citokinek termelését is gyulladásos helyeken, pl. TNF és IL-1 helyén, a sejt infiltráció csökkenésének következményeként, így előnyös a TNF-fel és IL-1-gyel kapcsolatos betegségek ellen, ideértve tolulási szívelégtelenséget, a tüdő emphysemát vagy az ezzel kapcsolatos nehézlégzést, emphysemát; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovírus (CMV), adenovírusok, Herpes vírusok (*Herpes zoster* és *Herpes simplex*). Hasznosak lehetnek továbbá a fertőzés következményei ellen, ahol a fertőzés káros gyulladásos citokinek termelését idézi elő, pl. TNF termelését, ilyen betegség például a gomba meningitisz, ízületi szövetkárosodás, hiperplázia, pannus képződés és csontreszorpció, pikkelysömörös artritisz, májelégtelenség, bakteriális meningitisz, Kawasaki szindróma, miokardiális infarktus, akut májelégtelenség, Lyme kór, septicus sokk, rák, trauma és malária emlősöknél, előnyösen embernél, és a kezelés úgy történik, hogy egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóját adagoljuk az emlősnek olyan mennyiségben, amely hatékony a fent felsorolt betegségek vagy állapotok kezelésére vagy megelőzésére, gyógyszeriatilag elfogadható hordozóval együtt.

A találmány kiterjed továbbá egy gyógyszerkészítményre a fent felsorolt betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, amely betegség vagy állapot kezelhető vagy megelőzhető a kemokin CCR1 receptorhoz való kötődésének gátlásával emlősben, előnyösen emberben, és a kezelés úgy történik, hogy az

emlősnek (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk olyan mennyiségben, ami hatásos az ilyen betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt.

- 5 A találmány kiterjed továbbá egy módszerrel az alábbi rendellenesség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére: autoimmun betegségek, reumatoid arthritisz, I-es típusú diabétesz nemrégén történt bekövetkezése, lupus, gyulladásos bélbetegség, szemideggyulladás, pikkelysömör, multiplex szklerózis,
- 10 polymyalgia rheumatica, kötőhártya-gyulladás, érgyulladás, akut és krónikus gyulladásos állapotok, oszteoarthritisz, felnőtt légúti distress szindróma, gyermekkori légúti distress szindróma, iszchémiás reperfúziós sérülés, glomerulonefritisz, allergiás állapotok, asztma, atopikus bőrgyulladás, gyulladásal kapcsolatos
- 15 fertőzés, vírusos gyulladás, influenza, májgyulladás, Guillian-Barre betegség, krónikus bronchitis, xeno-transzplantáció, krónikus és akut transzplantációs szövetkilökődés, krónikus és akut szervátültetési kilökődés, ateroszklerózis, resztenózis (pl. ballon és/vagy stent implantáció után), HIV fertőzés (ko-receptor
- 20 alkalmazás), és granulomás betegségek (pl. szarkoidózis, lepra és tuberkulózis) és bizonyos rákbetegségekkel kapcsolatos következmények, pl. többszörös mielóma. Ezen vegyületek alkalmasak továbbá rákáttek megelőzésére is. A találmány szerinti vegyületek gátolhatják a citokinek termelését is gyulladásos he-
- 25 lyeken, pl. TNF és IL-1 helyén, a sejt infiltráció csökkenésének következményeként, így előnyös a TNF-fel és IL-1-gyel kapcsolatos betegségek ellen, ideértve tolulós szívelégtelenséget, a tüdő emphysemát vagy az ezzel kapcsolatos nehézlégzést, emphysemát; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovírus (CMV),
- 30 adenovírusok, Herpes vírusok (*Herpes zoster* és *Herpes simplex*). Hasznosak lehetnek továbbá a fertőzés következményei ellen, ahol a fertőzés káros gyulladásos citokinek termelését

idézi elő, pl. TNF termelését, ilyen betegség például a gomba meningitisz, ízületi szövetkárosodás, hiperplázia, pannus képződés és csontreszorpció, pikkelysömörös arthritisz, májelégtelenség, bakteriális meningitisz, Kawasaki szindróma, miokardiális infarktus, akut májelégtelenség, Lyme kór, szeptikus sokk, rák, trauma és malária emlősöknél, előnyösen embernél, és a kezelés úgy történik, hogy a rászoruló emlősnek az ilyen rendellenesség vagy állapot kezelésére hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk.

10 A találmány kiterjed továbbá egy módszerre olyan betegség vagy állapot kezelésére vagy megelőzésére, amely kezelhető vagy megelőzhető, hogy egy emlősben a CCR1 receptort, előnyösen emberben, antagonizáljuk úgy, hogy a kezelendő emlősnek hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy
15 gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk.

A jelen találmány kiterjed továbbá gyógyszerkészítményre az alábbi betegségek vagy rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére: autoimmun betegségek, reumatoid arthritisz, I-es típusú diabétesz nemrégén történt bekövetkezése, lupus, gyulladásos bélbetegség, szemideggyulladás, pikkelysömör, multiplex szklerózis, polymyalgia rheumatica, kötőhártya-gyulladás, érgyulladás, akut és krónikus gyulladásos állapotok, oszteoarthritisz, felnőtt légúti distress szindróma, gyermekkori légúti distress szindróma, iszchémiás reperfúziós sérülés,
20 glomerulonefritisz, allergiás állapotok, asztma, atopikus bőrgyulladás, gyulladásal kapcsolatos fertőzés, vírusos gyulladás, influenza, májgyulladás, Guillian-Barre betegség, krónikus bronchitis, xeno-transzplantáció, krónikus és akut transzplantációs szövetkilökődés, krónikus és akut szervátültetési kilökődés, ateroszklerózis, resztenózis (pl. ballon és/vagy stent implantáció után), HIV fertőzés (ko-receptor alkalmazás), és
25 granulomás betegségek (pl. szarkoidózis, lepra és tuberkulózis)

és bizonyos rákbetegségekkel kapcsolatos következmények, pl. többszörös mielóma. Ezen vegyületek alkalmasak továbbá rák-
 áttétek megelőzésére is. A találmány szerinti vegyületek gátol-
 hatják a citokinek termelését is gyulladásos helyeken, pl. TNF és
 5 IL-1 helyén, a sejt infiltráció csökkenésének következményeként,
 így előnyös a TNF-fel és IL-1-gyel kapcsolatos betegségek ellen,
 ideértve tolulósos szívelégtelenséget, a tüdő emphysemát vagy
 az ezzel kapcsolatos nehézlégzést, emphysemát; HIV-1, HIV-2,
 HIV-3; cytomegalovírus (CMV), adenovírusok, Herpes vírusok
 10 (*Herpes zoster* és *Herpes simplex*). Hasznosak lehetnek továbbá
 a fertőzés következményei ellen, ahol a fertőzés káros gyulladá-
 sos citokinek termelését idézi elő, pl. TNF termelését, ilyen be-
 tegség például a gomba meningitisz, ízületi szövetkárosodás,
 hiperplázia, pannus képződés és csontreszorpció, pikkelysömö-
 15 rös artritisz, májelégtelenség, bakteriális meningitisz, Kawasaki
 szindróma, miokardiális infarktus, akut májelégtelenség, Lyme
 kór, szeptikus sokk, rák, trauma és malária emlősnél, előnyö-
 sen embernél, és a készítmény CCR1 receptor antagonizáló ha-
 tású mennyiségben (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyá-
 20 szatilag elfogadható sóját és gyógyászatilag elfogadható hordo-
 zót tartalmaz.

A jelen találmány kiterjed továbbá gyógyászati készítményre
 olyan rendellenesség vagy állapot kezelésére, vagy megelőzésé-
 re, amely a CCR1 receptor antagonizálásával kezelhető vagy
 25 előzhető meg emlősnél, előnyösen embernél, és a készítmény
 CCR1 receptor antagonizáló hatásos mennyiségű (I) általános
 képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját és egy
 gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

A jelen találmány kiterjed továbbá egy módszerre az alábbi
 30 rendellenességek vagy állapotok kezelésére: autoimmun beteg-
 ségek, reumatoid artritisz, I-es típusú diabétesz nemrégén tör-
 tént bekövetkezése, lupus, gyulladásos bélbetegség, szemideg-

gyulladás, pikkelysömör, multiplex szklerózis, polymyalgia rheumatica, kötőhártya-gyulladás, érgyulladás, akut és krónikus gyulladásos állapotok, oszteoarthritisz, felnőtt légúti distress szindróma, gyermekkori légúti distress szindróma, iszchémiás reperfúziós sérülés, glomerulonefritisz, allergiás állapotok, asztma, atopikus bőrgyulladás, gyulladásal kapcsolatos fertőzés, vírusos gyulladás, influenza, májgyulladás, Guillian-Barre betegség, krónikus bronchitis, xeno-transzplantáció, krónikus és akut transzplantációs szövetkilökődés, krónikus és akut szervátültetési kilökődés, ateroszklerózis, resztenózis (pl. ballon és/vagy stent implantáció után), HIV fertőzés (ko-receptor alkalmazás), és granulomás betegségek (pl. szarkoidózis, lepra és tuberkulózis) és bizonyos rákbetegségekkel kapcsolatos következmények, pl. többszörös mielóma. Ezen vegyületek alkalmasak továbbá rákáttek megelőzésére is. A találmány szerinti vegyületek gátolhatják a citokinek termelését is gyulladásos helyeken, pl. TNF és IL-1 helyén, a sejt infiltráció csökkenésének következményeként, így előnyös a TNF-fel és IL-1-gyel kapcsolatos betegségek ellen, ideértve tolulós szívelégtelenséget, a tüdő emphysemát vagy az ezzel kapcsolatos nehézlégzést, emphysemát; HIV-1, HIV-2, HIV-3; cytomegalovírus (CMV), adenovírusok, Herpes vírusok (*Herpes zoster* és *Herpes simplex*). Hasznosak lehetnek továbbá a fertőzés következményei ellen, ahol a fertőzés káros gyulladásos citokinek termelését idézi elő, pl. TNF termelését, ilyen betegség például a gomba meningitisz, ízületi szövetkárosodás, hiperplázia, pannus képződés és csontreszorpció, pikkelysömörös arthritisz, májelégtelenség, bakteriális meningitisz, Kawasaki szindróma, miokardiális infarktus, akut májelégtelenség, Lyme kór, szeptikus sokk, rák, trauma és malária emlősök-nél, előnyösen ember-nél, és a kezelés úgy történik, hogy a rá-szoruló emlősnek (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyá-

szatilag elfogadható sóját adagoljuk CCR1 receptor antagonistizáló hatásos mennyiségben.

A következő reakcióvázlatokkal a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítását illusztráljuk. Egyéb megjegyzés hiányában az a, b, c, d és R^1 - R^6 jelentése és az (I) általános képletű vegyület definíciója a reakcióvázlatokban a fenti.

A referenciapéldákban és a reakcióvázlatokban a reakciók leírása megtalálható a függő 60/193789 sz. átmeneti szabadalmi bejelentésben (bejelentés napja: 2000.március 31.), a 60/241084 sz. bejelentésben (benyújtás: 2000. október 19.) és a 09/821322 sz. bejelentésben (bejelentési nap: 2001. március 29.).

Az A. reakcióvázlat 1. reakciójában a (II) általános képletű vegyületet, ahol b értéke 0, 1 vagy 2, átalakítjuk a megfelelő (III) általános képletű vegyületté oly módon, hogy a (II) általános képletű vegyületet (1) általános képletű benzaldehiddel reagáltatjuk bázis, pl. trietil-amin, és redukálószer, pl. nátrium-triacetoxi-bórhidrid jelenlétében aprotikus oldószerben, pl. 1,2-diklór-etánban. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kb. 1-4 órát, előnyösen kb. 2 órát keverjük.

Az A. reakcióvázlat 2. reakciójában a (III) általános képletű vegyületet a (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy először egy (3) képletű vegyületet, ahol c értéke 0, 1 vagy 2, 4-metil-morfolinnal és klórhangyasav-izobutilészterrel reagáltatunk poláros aprotikus oldószer, pl. tetrahidrofurán jelenlétében, majd az intermediert (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. Az így kapott reakcióelegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük.

Az A. reakcióvázlat 3. reakciójában a (IV) általános képletű vegyületet a megfelelő (V) képletű piperazin-2,5-dionná alakítjuk úgy, hogy a (IV) képletű vegyületet trifluor-ecetsavval kezelünk poláros aprotikus oldószer, pl. metilén-klorid jelenlétében. A re-

akcióelegyet szobahőmérsékleten kb. 1-4 órát, előnyösen kb. 2 órát keverjük.

Az A. reakcióvázlat 4. reakciójában az (V) képletű vegyületet a megfelelő (VI) képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy az (V) képletű vegyületet redukálószerrel, pl. lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk. A reakciót kb. -10 °C - +10 °C-on, előnyösen kb. 0 °C-on hajtjuk végre, kb. 10 perctől 90 percig, előnyösen kb. 40 percig.

Az A. reakcióvázlat 5. reakciójában a (VI) képletű vegyületet a (VII) képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy a (VI) képletű vegyületet klór-acetil-kloriddal reagáltatjuk bázis, pl. trietil-amin jelenlétében poláros aprotikus oldószerben, pl. metilén-kloridban szobahőmérsékleten, pl. 15 perctől 3 óráig, előnyösen kb. 30 percig.

Az A. reakcióvázlat 6. reakciójában a (VI) képletű vegyületet átalakítjuk a megfelelő (VIII) képletű vegyületté úgy, hogy a (VI) képletű vegyületet acetoxi-acetil-kloriddal reagáltatjuk bázis, pl. trietil-amin jelenlétében poláros aprotikus oldószerben, pl. metilén-kloridban szobahőmérsékleten, kb. 15 perctől 4 óráig, előnyösen kb. 1 óráig. A kapott acetyl-védett alkoholt lítium-hidroxid-hidrátal reagáltatjuk víz, tetrahidrofurán és metanol összetételű oldószer-elegyben szobahőmérsékleten, kb. 1 órától 8 óráig, előnyösen kb. 2 óráig.

A B. reakcióvázlat 1. reakciójában a (IX) képletű vegyületet a megfelelő (X) képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy a (IX) képletű vegyületet redukálószerrel, pl. lítium-alumínium-hidriddel kezeljük aprotikus oldószerben, pl. tetrahidrofuránban. A reakcióelegyet kb. 1-6 órát, előnyösen kb. 2 órát refluxig melegítjük.

A B. reakcióvázlat 2. reakciójában a (X) képletű vegyületet átalakítjuk a megfelelő (XI) képletű vegyületté úgy, hogy először a hidroxilcsoportot klóratommá alakítjuk úgy, hogy a (X) képletű

vegyületet tionil-kloriddal reagáltatjuk aprotikus oldószer, pl. metilén-klorid jelenlétében. A reakcióelegyet refluxig melegítjük kb. 1-10 óra hosszat, előnyösen kb. 3 órát. A kapott alkil-kloridot ezután cianidforrással, pl. kálium-cianiddal kezeljük aprotikus
5 oldószer, pl. acetonitril és koronaéter, pl. 18-korona-6 jelenlétében. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kb. 1-10 órát, előnyösen kb. 3 órát keverjük.

A B. reakcióvázlat 3. reakciójában a (XI) képletű vegyületet (XII) képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy először a (XI) képletű
10 vegyületet hidroxidforrással, pl. kálium-hidroxiddal kezeljük etanol és víz elegyében. A reakcióelegyet refluxig melegítjük kb. 1-10, előnyösen kb. 8 óra hosszat.

A B. reakcióvázlat 4. reakciójában a (XII) képletű vegyületet átalakítjuk (XIII) képletű vegyületté úgy, hogy sav, pl. sósav jelenlétében etanollal kezeljük szobahőmérsékleten, kb. 8-16, előnyösen kb. 12 óra hosszat.

A B. reakcióvázlat 5. reakciójában a (XIII) képletű vegyületet átalakítjuk a megfelelő (XIV) képletű vegyületté úgy, hogy először a (XIII) képletű vegyületet redukálószerrel kezeljük a B. reakcióvázlat 1. reakciójához hasonlóan. A kapott alkoholt átalakíthatjuk (XIV) képletű vegyületté oxidálószerrel, pl. Dess-Martin perjodinánnal aprotikus oldószer, pl. 1. reakciójához hasonlóan. A kapott alkoholt átalakíthatjuk (XIV) képletű vegyületté oxidálószerrel, pl. Dess-Martin perjodinánnal aprotikus oldószer, pl.
25 tetrahidrofurán jelenlétében szobahőmérsékleten, kb. 1-16, előnyösen kb. 4 óra hosszat.

A B. reakcióvázlat 6. reakciójában a (X) képletű vegyületet a megfelelő (XV) képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy először a (X) képletű vegyületet oxidálószerrel, pl. Dess-Martin perjodinánnal kezeljük aprotikus oldószer, pl. tetrahidrofurán jelenlétében szobahőmérsékleten, kb. 1-16, előnyösen kb. 4 óra
30 hosszat.

A B. reakcióvázlat 7. reakciójában a (XV) képletű vegyületet a megfelelő (XVI) képletű vegyületté alakítjuk, ahol e értéke 2-7 közötti egész szám, úgy, hogy először a (XV) képletű vegyületet (7) képletű foszfóniumsóból származó foszfónium-iliddel kezeljük, ahol f jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol az alkil jelentése a fenti, aprotikus oldószer, pl. tetrahidrofuran jelenlétében. A reakciót kb. -78 °C és reflux hőmérséklet között hajtjuk végre, az előnyös hőmérséklet a használt foszfónium-ilid függvénye, kb. 4 órától 16 óráig, előnyösen kb. 10 óráig. (Hasonló átalakítások találhatók a J.Am.Chem.Soc. 1985, 107, 217 irodalomban.) A kapott olefines észtert ezután hidrogénezzük úgy, hogy pozitív hidrogénnyomáson katalizátor, pl. platina-dioxid jelenlétében és aprotikus oldószerben, pl. etil-acetátban rázzuk. Ezután az észtert redukáljuk, és a B. reakcióvázlat 5. reakciójánál leírt módszerrel újra oxidálva (XVI) képletű vegyületet kapunk.

A B. reakcióvázlat 8. reakciójában a (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű vegyületeket a megfelelő (XVIII) képletű vegyületté alakítjuk, ahol g értéke 0-7 közötti egész szám, úgy, hogy a metilétert savval, pl. 47 %-os vizes hidrogén-bromiddal demetilezzük. A reakcióelegyet kb. 10-30 órát, előnyösen kb. 24 órát refluxig melegítjük.

Az 1. reakcióvázlat 1. reakciójában a (VII) képletű vegyületet a megfelelő (XVIII) képletű vegyületté alakítjuk, ahol g érték 0-7 közötti egész szám, úgy, hogy a (VII) képletű vegyületet (XVII) képletű vegyülettel reagáltatjuk kálium-karbonát, kálium-jodid és aprotikus oldószer, pl. dimetil-formamid jelenlétében. A reakcióelegyet kb. 4-8 órát, előnyösen kb. 6 órát refluxig melegítjük.

Az 1. reakcióvázlat 2. reakciójában a (XVIII) képletű vegyületet a megfelelő (XIX) képletű vegyületté alakítjuk, ahol g jelentése 0-7 közötti egész szám, úgy, hogy a (XVIII) képletű vegyületet redukálószerrel, pl. nátrium-bórhidriddel reagáltatjuk

aprotikus oldószerben, pl. tetrahidrofuránban, kb. -10 °C-tól szobahőmérsékletig, előnyösen szobahőmérsékleten, kb. 15 perctől 90 percig, előnyösen kb. 60 percig.

Az 1. reakcióvázlat 3. reakciójában a (XIX) képletű vegyületet átalakítjuk a megfelelő (XX) képletű vegyületté, ahol g értéke 0-7 közötti egész szám, a B. reakcióvázlat 2. reakciója szerint.

Az 1. reakcióvázlat 4. reakciójában a (XX) képletű vegyületet átalakítjuk a megfelelő (1) képletű vegyületté úgy, hogy a (XX) képletű vegyületet vízben nátrium-szulfittal reagáltatjuk 70-100 °C-on, előnyösen 100 °C-on 1-5 óra hosszat, kb. 1 órát. Katalitikus mennyiségű nátrium-jodid hozzáadása előnyös lehet.

A 2. reakcióvázlat 1. reakciójában a (VIII) képletű vegyületet a megfelelő (XXI) képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy a (VIII) képletű vegyületet reagáltatjuk $Cl-Y[R^4]_d-(CH_2)_h-CHO$ képletű vegyülettel, ahol Y jelentése 2-9 szénatomos heteroarilcsoport, ahol a klóratom a szénatomhoz kapcsolódik, amely szomszédos a heteroatommal, pl. 2-piridil-csoport, és ahol h értéke 0-7 közötti egész szám. A reagenseket poláros aprotikus oldószerben, pl. acetonitrilben bázis, pl. trietil-amin jelenlétében keverjük reflux hőmérsékleten, kb. 4-24, előnyösen kb. 12 óra hosszat.

A 2. reakcióvázlat 2. reakciójában a (XXI) képletű vegyületet, ahol Y jelentése 2-9 szénatomos heteroarilcsoport, (I) általános képletű vegyületté alakíthatjuk az 1. reakcióvázlat szerinti módszerrel.

A 3. reakcióvázlat 1. reakciója szerint a (VII) képletű vegyületet átalakíthatjuk a megfelelő (XXII) képletű vegyületté, ahol Y jelentése 2-9 szénatomos heteroarilcsoport, úgy, hogy egy (VII) képletű vegyületet terc-butoxi-karbonil-amino-ecetsavval reagáltatunk aprotikus oldószerben, pl. metilén-kloridban karbodiimiddel, pl. diciklohexil-karbodiimiddel, bázis, pl. trietil-amin jelenlétében szobahőmérsékleten, kb. 1-24, előnyösen kb. 3

óra hosszát. A (XXII) képletű vegyületet ezt követően ebből karbamátból alakíthatjuk ki trifluor-ecetsav segítségével szobahőmérsékleten, kb. 1-12, előnyösen kb. 4 óra hosszát.

A 3. reakcióvázlat 2. reakciójában a (XXII) képletű
5 vegyületet átalakíthatjuk a megfelelő (XXIII) képletű vegyületté, ahol Y jelentése 2-9 szénatomos heteroarilcsoport, majd követjük a 2. reakcióvázlat szerinti 1. reakcióban leírtakat.

A 3. reakcióvázlat 3. reakciójában a (XXIII) képletű
10 vegyületet átalakíthatjuk a megfelelő (XXIV) képletű vegyületté, ahol Y jelentése 2-9 szénatomos heteroarilcsoport, úgy, hogy először az észtert a megfelelő alkohollá redukáljuk redukálószerrel, pl. nátrium-bórhidriddel terc-butanolban és metanolban, kb. 20 °C és reflux között, előnyösen reflux
15 hőmérsékleten, kb. 1-6 óra hosszát, előnyösen kb. 1 óra hosszát. A kapott alkoholt átalakíthatjuk a (XXIV) képletű vegyületté úgy, hogy oxidálószerrel, pl. Dess-Martin perjodinánnal kezeljük aprotikus oldószer, pl. tetrahidrofurán jelenlétében szobahőmérsékleten, kb. 1-16 órát, előnyösen kb. 4 órát.

A 3. reakcióvázlat 4. reakciójában a (XXIV) képletű
20 vegyületet, ahol Y jelentése 2-9 szénatomos heteroarilcsoport, átalakíthatjuk (I) képletű vegyületté az 1. reakcióvázlat szerinti módszerrel.

Egyéb megjegyzés hiányában a fenti reakcióknál a használt
nyomás nem döntő. Általában a reakciókat kb. 1-3 atmoszféra,
25 előnyösen atmoszférikus nyomáson, azaz kb. 1 atmoszféra nyomáson hajtjuk végre.

Az (I) általános képletű, bázikus természetű vegyületek széles skálájú sókat képezhetnek különböző szervetlen és szerves savakkal. Bár az ilyen sóknak gyógyászati lag
30 elfogadhatónak kell adni, hogy állatoknak adagolhatóak legyenek, gyakran kívánatos a gyakorlatban, hogy kezdetben az (I) általános képletű vegyületet gyógyászati lag nem elfogadható só

formájában izoláljuk a reakcióelegyből, majd egyszerűen átalakítsuk utóbbit ismét szabad bázis vegyületté lúgos reagenssel, majd ezt követően a szabad bázist átalakítjuk gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá. A találmány szerinti bázikus vegyületek savaddíciós sóit könnyen előállíthatjuk úgy, hogy a bázikus vegyületet lényegében ekvivalens mennyiségű választott ásványi vagy szerves savval kezeljük vizes oldószeres közegben vagy megfelelő szerves oldószerben, pl. metanolban vagy etanolban. Az oldószer óvatos lepárlása után kapjuk a szilárd sót.

A gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók előállításához használt savak nem toxikus, savaddíciós sókat képeznek, azaz gyógyászatilag elfogadható anionokat tartalmazó sókat, pl. hidrokloridot, hidrobromidot, hidrojodidot, nitrátot, szulfátot vagy hidrogén-szulfátot, foszfátot vagy savanyú foszfátot, acetátot, laktátot, citrátot vagy savanyú citrátot, tartarátot vagy bitartarátot, szukcinátot, maleátot, fumarátot, glükonátot, szacharátot, benzoátot, metánszulfonátot és pamoátot, azaz 1,1'-metilén-bisz-(2-hidroxi-3-naftoátot).

Savas természetű (I) általános képletű vegyületek bázikus sókat tudnak képezni különböző, farmakológiaiag elfogadható kationokkal. Az ilyen sók az alkálifém- vagy alkáliföldfém-sók, és különösen a nátrium- és káliumsó. Ezeket a sókat a szokásos módon állíthatjuk elő. Reagensként használt bázisok gyógyászatilag elfogadható bázikus sók előállításához olyanok, amelyek a fent leírt (I) általános képletű savas vegyületekkel nem toxikus, bázikus sókat képeznek. Az ilyen nem toxikus, bázikus sók farmakológiaiag elfogadható kationokból származnak, nátrium-, kálium-, kalcium- és magnézium-kationból. Ezeket könnyen előállíthatjuk úgy, hogy ha megfelelő savas vegyületeket a kívánt, farmakológiaiag elfogadható kationokat tartalmazó vizes oldattal kezeljük, majd a kapott oldatot szárazra

pároljuk, előnyösen csökkentett nyomáson. Egy alternatív módszer szerint előállíthatók úgy is, hogy a savas vegyületek rövid szénláncú alkanolos oldatait összekeverjük a kívánt alkálifém-alkoxiddal, majd a kapott oldatot a fent leírt módon szárazra pároljuk. Bármelyik esetben előnyösen a reagensek sztöchiometrikus mennyiségeit használjuk a reakció teljességének és a maximális termelés biztosítása céljából.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sók (a továbbiakban: hatóanyagok) a CCR1 receptor hatásos antagonistái. A hatóanyagokat az alábbi betegségek kezelésére vagy megelőzésére használhatjuk: autoimmun betegségek, pl. reumatoid arthritisz, I-es típusú diabétesz nemrégén történt bekövetkezése, lupus, gyulladásos bélbetegség, szemideggyulladás, pikkelysömör, multiplex szklerózis, polymyalgia rheumatica, kötőhártya-gyulladás, érgyulladás), továbbá akut és krónikus gyulladásos állapotok, pl. oszteoarthritisz, felnőtt légúti distress szindróma, gyermekkori légúti distress szindróma, iszkémiás reperfüziós sérülés, glomerulonefritisz és krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD), továbbá allergiás állapotok, pl. asztma és atopikus bőrgyulladás, valamint gyulladásal kapcsolatos fertőzés, pl. vírusos gyulladás, influenza, májgyulladás és Guillian-Barre betegség, krónikus bronchitis, krónikus és akut szövet-, sejt- és szervátültetési kilökődés, ideértve a xenotranszplantációt, ateroszklerózis, resztenózis, HIV fertőzés (ko-receptor alkalmazás), és granulomás betegségek (pl. szarkoidózis, lepra és tuberkulózis) és bizonyos rákbetegségekkel kapcsolatos következmények, pl. többszörös mielóma. Ezen vegyületek alkalmasak továbbá rákáttek megelőzésére is, valamint ballon és/vagy stent implantációt követő resztenózis megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek gátolhatják a citokinek termelését is gyulladásos helyeken, pl. TNF és IL-1 helyén, a sejt infiltráció csökkenésének következményeként, így előnyös a

TNF-fel és IL-1-gyel kapcsolatos betegségek ellen, ideértve to-
lulósos szívelégtelenséget, a tüdő emphysemát vagy az ezzel
kapcsolatos nehézlégzést, emphysemát; HIV-1, HIV-2, HIV-3;
cytomegalovírus (CMV), adenovírusok, Herpes vírusok (*Herpes*
5 *zoster* és *Herpes simplex*). Hasznosak lehetnek továbbá a fertő-
zés következményei ellen, ahol a fertőzés káros gyulladásos
citokinek termelését idézi elő, pl. TNF termelését, ilyen betegség
például a gomba meningitisz, ízületi szövetkárosodás,
hiperplázia, pannus képződés és csontreszorpció, pikkelysömő-
10 rős artritisz, májelégtelenség, bakteriális meningitisz, Kawasaki
szindróma, miokardiális infarktus, akut májelégtelenség, Lyme
kór, szeptikus sokk, rák, trauma és malária stb.

A találmány szerinti vegyületek hatását a szakember számá-
ra ismert módon értékelhetjük ki. A CCR1 által indukált migráció
15 meghatározásának elismert módszereit megtalálhatjuk a követ-
kező irodalmakban: Coligan, J. E., Kruisbeek, A.M., Margulies,
D.H., Shevach, E.M., Strober, W.: Current Protocols In
Immunology, 6.12.1-6.12.3, John Wiley and Sons, NY, 1991. Az
alábbiakban következik egy speciális példa, amely arra szolgál,
20 hogyan határozzuk meg a vegyület migráció gátló hatását.

Kemotaxis vizsgálat

A vegyületek különböző kemokinekkel mutatott
kemotaxisának gátló hatását standard 48- vagy 96-üregű Boyden
kamrák alkalmazásával értékelhetjük ki, amely kamrák 5 mikro-
25 nos polikarbonát szűrővel vannak ellátva. Az összes reagenst és
sejtet standard RPMI (BioWhittaker Inc.) szövettenyésztet kultú-
rában állíthatjuk elő, amely 1 mg/ml marhaszérum albuminnal van
kiegészítve. Röviden, Az MIP-1 α -t (Peprtech, Inc., P.O.Box 275,
Rocky Hill, NJ) vagy más tesztagonistákat a Boyden kamra ala-
30 csonyabb kamráiba helyezzük. Ezután egy polikarbonát szűrőt
alkalmazunk, és a felső kamrát megerősítjük. A választott
agonista mennyiségét úgy határozzuk meg, hogy ebben a rend-

szerben maximális mennyiségű kemotaxist kapjunk (pl. az MIP- 1α -hoz 1 nmól felel meg).

Ezután THP-1 sejteket (ATCC TIB-202), primer humán monocitákat vagy primer limfocitákat, melyeket standard módon
5 izolálunk, adhatunk háromszor a felső kamrákhoz, különböző koncentrációjú tesztvegyülettel együtt. A vegyület hígításait standard szerológiai módszerrel állíthatjuk elő, és a kamrához való adagolás előtt összekeverjük a sejtekkel.

37 °C-os megfelelő inkubáló periódus után (pl. a THP-1 sej-
10 tekre 3,5 óra múlva, a primer monocitákra 90 perc múlva) a kamrát eltávolítjuk, a felső kamrában levő sejteket leszívátjuk, a szűrő felső részét letöröljük, és a migráló sejtek számát az alábbi módon határozhatjuk meg.

A THP-1 sejtekre a Neuroprobe által gyártott 96-üregű kam-
15 rát centrifugálhatjuk, hogy a sejteket az alsó kamrába toljuk, és a sejtek számát kvantitatív módon határozhatjuk meg egy standard görbével, a festék fluorescein diacetát színváltozásával.

Primer humán monocitákra vagy limfocitákra a szűrőt Dif
Quick® festékkel (American Scientific Products) festhetjük meg,
20 és a migráló sejtek számát mikroszkopikusan határozhatjuk meg.

A vegyület jelenlétében migráló sejtek számát elosztjuk a kontroll üregekben migráló sejtek számával (azaz a vegyület nél-
kül). A kapott hányados a vegyület gátlási százaléka, amelyet grafikusán ábrázolhatunk a standard grafikai módszerek alkalma-
25 zásával, a használt vegyület koncentrációjának függvényében. Ezután meghatározzuk az 50 %-os gátlási pontot az összes tesztelt koncentrációra, vonal fit analízis alkalmazásával. Az összes adatpontra a vonal fit korrelációs koefficiensének több mint 90 %-nak lenni (R a négyzeten) ahhoz, hogy a kísérletet ér-
30 vényesnek tekinthessük.

A következő példákban illusztrált valamennyi vegyület IC_{50} értéke kisebb mint $10 \mu\text{mol}$ a kemotaxis kísérletben.

A találmány szerinti készítményeket szokott módon szerelhetjük ki, egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozó alkalmazásával. Így a találmány szerinti hatóanyagokat kiszerelhetjük orális, bukkális, intranazális, parenterális, pl. intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután, vagy rektális adagolásra, vagy egy olyan formában, amely inhalálással vagy befúvással történő adagolásra alkalmas. A találmány szerinti hatóanyagokat nyújtott hatásra is kiszerelhetjük.

Orális adagolásra a gyógyszerkészítmények formája lehet pl. tabletta vagy kapszula, amelyet ismert módon gyógyászatilag elfogadható segédanyagok, pl. kötőanyagok, pl. előgélesített kukoricakeményítő, polivinil-pirrolidon vagy hidroxipropilmetilcellulóz; töltőanyagok, pl. laktóz, mikrokristályos cellulóz vagy kalcium-foszfát; csúszást elősegítő szerek, pl. magnézium-sztearát, talkum vagy szilícium-dioxid; szétesést elősegítő szerek, pl. burgonyakeményítő vagy nátrium-keményítő-glikollát; vagy nedvesítőszer, pl. nátrium-lauril-szulfát felhasználásával állíthatunk elő. A tablettákat a szakember számára ismert módon bevonattal láthatjuk el. A folyékony, orális adagolásra alkalmas készítmények formája lehet pl. oldat, szirup vagy szuszpenzió, vagy előállíthatók a felhasználás előtt közvetlenül vízzel vagy más megfelelő oldószerrel kiegészíthető száraz termék formájában is. Az ilyen folyékony készítmények ismert módon állíthatók elő gyógyászatilag elfogadható adalékok, pl. szuszpendáló szerek, pl. szorbítszirup, metil-cellulóz vagy hidrogénezett ehető zsírok; emulgeáló szerek, pl. lecitin vagy gumiarábikum; vízmentes oldószer, pl. mandulaolaj, olajos észterek vagy etil-alkohol; és konzerváló szerek, pl. metil- vagy propilpara-hidroxibenzoátok vagy szorbinsav felhasználásával.

Bukkális adagolásra a készítmény lehet tablettá vagy cukorka, amelyet ismert módon állítunk elő.

A találmány szerinti hatóanyagokat parenterális adagolásra alkalmas formára alakíthatjuk, azaz adagolhatók injekció útján, ideértve a szokásos katéterezési módszert vagy infúziót is. AZ injekciós készítményeket egységdózis formában állíthatjuk elő, pl. ampullákban vagy többdózisú konténerekben, amelyek konzerváló szert tartalmaznak. A készítmény formája lehet pl. szuszpenzió, oldat vagy emulzió olajos vagy vizes közegben, és tartalmazhat formálási segédanyagot, pl. szuszpendáló, stabilizáló és/vagy diszpergáló szereket. A hatóanyag lehet por formájában is, amelyet megfelelő közeggel, pl. steril, pirogénmentes vízzel kell kiegészíteni felhasználás előtt.

A találmány szerinti hatóanyagok kiszerezhetők rektális készítmények, pl. kúpok vagy retenciós beöntések formájában, pl. a szokásos kúp-alapanyagot, pl. kakaóvaját vagy egyéb glicerideket tartalmazó beöntés formájában.

Intranazális adagolásra vagy inhalálással történő adagolásra a találmány szerinti hatóanyagokat szállíthatjuk oldat vagy szuszpenzió formájában egy szivattyús spray konténerből, amelyet a páciens csavar vagy szivattyúzik, vagy aerosolos spray készítményt állítunk elő nyomás alatti konténerből vagy porlasztóból megfelelő felhajtógáz, pl. diklór-difluor-metán, triklór-fluor-metán, diklór-tetrafluor-etán, széndioxid vagy egyéb megfelelő gáz alkalmazásával. A nyomás alatti aerosol esetében a dózisegységet úgy határozzuk meg, hogy egy szeleppel mért mennyiséget továbbítunk. A nyomás alatti konténer vagy porlasztó a hatóanyag oldatát vagy szuszpenzióját tartalmazhatja. A kapszulákat és betéteket (pl. zselatinból) egy inhalálóban vagy porlasztóban történő felhasználáshoz úgy állíthatjuk elő, hogy előállíthatjuk a találmány szerinti vegyület porelegyét, amely még megfelelő porbázist, pl. laktózt vagy keményítőt tartalmaz.

A találmány szerinti hatóanyagok javasolt dózisa orális, parenterális vagy bukkális adagolásra egy átlagos felnőtt ember-nél a fent említett állapotok, pl. reumatoid arthritis kezelésére 0,1 - 1000 mg hatóanyag/egységdózis között mozog, amelyet pl.
5 naponta 1-4 alkalommal lehet adagolni.

A fent felsorolt állapotok, pl. reumatoid arthritis kezelésére alkalmas aerosol készítmények egy átlag felnőttél előnyösen úgy vannak elrendezve, hogy minden mért dózis vagy aerosol lö-
ket 20 µg - 1000 µg találmány szerinti vegyületet tartalmaz.

10 Az aerosol össz napi dózisa 0,1 mg - 1000 mg-ig terjed. Az adagolás naponta többször történhet, pl. 2, 3, 4 vagy 8 alkalommal, és esetenként 1, 2 vagy 3 dózist alkalmazunk.

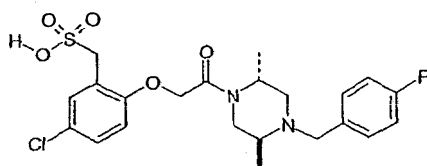
A hatóanyagokat kisserelhetjük a szakember számára jól ismert módszerrel nyújtott hatású készítménnyé. Az ilyen készítmények például megtalálhatók például az alábbi USA szabadalmi leírásokban: 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742 és
15 3,492,397.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók kombinációs terápiában is, amelyben immunosuppresszáns szereket adagolunk a találmány szerinti vegyületekhez, ideértve a rapamicint, ciklosporin A-t, FK-506-ot, Cellcept®-et, azatioprint és IL-2R gátló antitesteket, vagy klasszikus gyulladásos szereket, pl. ciklooxygenáz/lipoxigenáz inhibitorokat, azaz pl. aszpirint, acetaminofent, naproxent és piroxikámot, vagy más citokingátló
25 szereket, pl. ENBREL-t.

Az alábbi példák a találmány szerinti vegyületek előállítását illusztrálják. További tisztítás nélkül használjuk a kereskedelmi reagenseket. A kromatográfiát 32-63 mm-es szilikagéllal töltött oszlopkromatográfiásan végezzük, és nitrogénnyomáson hajtjuk
30 végre gyorskromatográfiás körülmények között. A "Particle Beam" tömegspektrumokat vagy Hewlett Packard 5989®-n gyűj-

töttük össze kémiai ionizációs (ammónium) módszerrel, vagy Fisons (vagy MicroMass) atmoszférikus nyomás kémiai ionizációs (APCI) platformon, amely 50/50 arányú acetonitril/víz elegyet használ. A szobahőmérséklet 20-25 °C-ot jelent. A vízmentes reakciókat nitrogénatmoszférában végezzük a termelés maximalizálására és az egyszerűbb lebonyolítás céljából. Vákuumban történő bepárlás azt jelenti, hogy rotációs bepárlót használunk. A találmány szerinti vegyületek nevét az Autonom 2,0 PC-batch verzióval alakítottuk ki, a Beilstein Informationssysteme GmbH-től (ISBN 3-89536-976-4).

1. példa



**(5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav
(S)-2-(4-Fluor-benzil-amino)-propionsav-metilészter**

25 g, 179 mmól (S)-2-amino-propionsav-metilészter-hidroklorid és 23 ml, 215 mmól 4-fluor-benzaldehid 200 ml 1,2-diklór-etános oldatához 25 ml, 179 mmól trietil-amint adunk. A kapott elegyet két órát keverjük szobahőmérsékleten, majd hozzáadunk 57 g, 268 mmól nátrium-triacetoxi-bórhidridet négy részletben. A kapott elegyet egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten. Híg vizes nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatografálva 34,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(2S)-[(2R)-(2-terc-Butoxi-karbonil-amino-propionil)-(4-fluor-benzil)-amino]-propionsav-metilészter

37 g, 195 mmól (R)-2-terc-butoxi-karbonil-amino-propionsav 250 ml vízmentes tetrahidrofurános 0 °C-os oldatához 21,5 ml, 195 mmól 4-metil-morfolint, majd 25,3 ml, 195 mmól klórhangyasav-izobutilésztert adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 2 órát keverjük. Ezután hozzáadunk 34,4 g, 162 mmól (S)-2-(4-fluor-benzil-amino)-propionsav-metilésztert. A kapott elegyet szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük. A reakcióelegyet celitbetéten keresztül leszűrjük, és a szűrési lepényt etilacetáttal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, etilacetáttal hígítjuk és vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatografáljuk, 43,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(3R,6S)-1-(4-Fluor-benzil)-3,6-dimetil-piperazin-2,5-dion

43 g, 382 mmól (2S)-2-[(2R)-(2-terc-butoxi-karbonil-amino-propionil)-(4-fluor-benzil)-amino]-propionsav-metilészter 123 ml diklór-metános oldatához 0 °C-on 60 ml trifluor-ecetsavat adagolunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 2 órát keverjük. Lehűtjük 0 °C-ra, és lassan hozzáadunk 3N nátrium-hidroxidot, ameddig meg nem lúgosítjuk. A kapott elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, vákuumban bepárolva 22 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(2R,5S)-1-(4-Fluor-benzil)-2,5-dimetil-piperazin

22 g, 87,9 mmól (3R,6S)-1-(4-fluor-benzil)-3,6-dimetil-piperazin-2,5-dion 160 ml vízmentes tetrahidrofurános oldatához 0 °C-on 373 ml, 373 mmól lítium-alumínium-hidrid 1 moláros tetrahidrofurános oldatát csepegtetjük 40 perc alatt. A reakcióelegyet ezután 4 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, és lassan vízzel befagyasztjuk. A kapott elegyet celitbetéten keresztül leszűrjük, és a szűrő-

si lepényt etil-acetáttal mossuk. A szűrletet ezután bepároljuk, etil-acetáttal hígítjuk és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, vákuumban bepárolva 17,7 g
5 cím szerinti vegyületet kapunk.

2-Klór-1-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanon

2,5 g, 11,2 mmól (2R,5S)-1-(4-fluor-benzil)-2,5-dimetil-piperazin 11 ml vízmentes diklór-metános oldatához 0 °C-on 1,57
10 ml, 11,2 mmól trietil-amint, majd 0,86 ml, 11,2 mmól klór-acetil-kloridot adunk. A kapott reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd celitbetéten keresztül leszűrjük, diklór-metánnal mossuk, és a kapott szűrletet bepároljuk. Szilikagélen kromatografálva 2,84 g cím szerinti vegyületet kapunk.

15 5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzaldehyd

2,87 g, 9,6 mmól 2-klór-1-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanon 20 ml dimetil-formamidos oldatához 1,65 g, 10,5 mmól 5-klór-szalicil-aldehydet, 2,64 g, 19,2 mmól
20 kálium-karbonátot és 1,59 g, 9,6 mmól kálium-jodidot adunk. A kapott elegyet 100 °C-on 12 órát melegítjük, majd lehűtjük, telített vizes konyhasóoldattal hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva nyers terméket kapunk. Ezt
25 kromatográfiásan szilikagélen tisztítva 3,40 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2-(4-Klór-2-hidroxi-metil-fenoxi)-1-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanon

0,99 g, 2,36 mmól 5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzaldehyd 25 ml vízmentes
30 metanolos oldatához 0,19 g, 4,92 mmól nátrium-bórhidridet

adunk. 1 óra múlva a reakcióelegyet 1N sósav hozzáadásával pH=2-re savanyítjuk. 5 perc múlva a reakcióelegyet 1N nátrium-hidroxiddal semlegesítjük, és a metanolt lepároljuk. A kapott vizes szuszpenziót etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, le-
 5 szűrjük, bepárolva 0,98 g cím szerinti vegyületet kapunk.

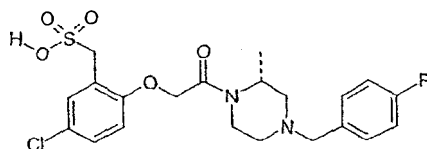
2-(4-Klór-2-klór-metil-fenoxi)-1-[4-(4-fluor-benzil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanon

0,55 g, 1,3 mmól 2-(4-klór-2-hidroxi-metil-fenoxi)-1-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanon 6 ml metilén-kloridos oldatához 0,26 ml, 3,58 mmól tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet refluxig melegítjük 2 óra hosszat. Lehűtjük és víz hozzáadásával befagyasztjuk. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd telített vizes nátrium-kloriddal
 15 mossuk. A szerves fázist bepárolva kapjuk a cím szerinti vegyületet sárga olaj formájában, 0,52 g mennyiségben.

(5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav

0,52 g, 1,2 mmól 2-(4-klór-2-klór-metil-fenoxi)-1-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-etanon 6 ml etanol:víz 1:1 arányú elegyével készített oldatához hozzáadunk 0,75 g, 5,97 mmól nátrium-szulfitot. A reakcióelegyet 12 órát melegítjük refluxig. Lehűtjük, bepároljuk és szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk. 0,39 g vegyületet kapunk nátriumsó formájában.

25 **2. példa**



30 **(5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav**

(3R)-1-(4-Fluor-benzil)-3-metil-piperazin

4,5 g, 45 mmól (2R)-2-metil-piperazin 80 ml etanolos oldatához 5,38 ml, 45,0 mmól 4-fluor-benzil-kloridot és 11,3 g, 135 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk. A reakcióelegyet egész éjjel melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtjük és
5 bepároljuk. A visszamaradó maradékot diklór-metánnal hígítjuk és vízzel mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, bepárolva tiszta olajat kapunk. Szilikagélen kromatografálva 5,0 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2-Klór-1-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-etanon

10 3 g, 14,4 mmól (3R)-1-(4-fluor-benzil)-3-metil-piperazin 40 ml diklór-metános oldatához 2,0 ml, 14,4 mmól trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük, és hozzáadunk 1,1 ml, 14,4 mmól klór-acetil-kloridot. Hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 2 órát keverjük. Ezután diklór-metánnal hígítjuk és 10
15 %-os citromsavval mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítva 3,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzaldehyd

20 0,1 g, 0,352 mmól 2-klór-1-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanon 5 ml dimetil-formamidos oldatához 60 mg, 0,387 mmól 5-klór-szalicil-aldehydet, 97 mg, 0,704 mmól kálium-karbonátot és 58 mg, 0,352 mmól kálium-jodidot adunk. A
25 kapott elegyet 65 °C-on 2 órát melegítjük, majd lehűtjük és a dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk. A nyers reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk, és a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva 140 mg
30 cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet közvetlenül használunk fel a következő lépésben.

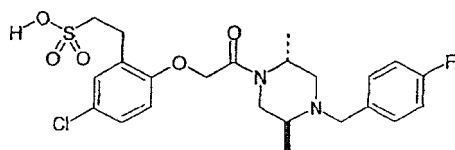
(5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav

90 mg, 0,223 mmól 5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-benzaldehyd 2 ml tetrahidrofurános oldatához 25 mg, 0,667 mmól nátrium-bórhidridet adunk. 1 óra múlva az elegyet etil-acetáttal hígítjuk és vízzel, majd telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepárolva a megfelelő alkoholt kapjuk, amelyet a következő lépésben felhasználunk.

10 0,223 mmól 2-(4-klór-2-hidroxi-metil-fenoxi)-1-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2R-metil-piperazin-1-il]-etanon 3 ml metilén-kloridos elegyéhez 0,04 ml, 0,558 mmól tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet refluxig melegítjük 1 órát. Lehűtjük és további metilén-kloriddal hígítjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, a megfelelő kloridot sárga olaj formájában kapjuk, melyet a következő lépésben felhasználunk.

20 0,223 mmól 2-(4-klór-2-klór-metil-fenoxi)-1-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-etanon 1 ml etanol/víz 1:1 arányú elegyével képezett oldatához hozzáadunk 0,75 g, 5,97 mmól nátrium-szulfitot. Az elegyet refluxig melegítjük 12 órát. Lehűtjük, vákuumban bepároljuk, szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, és így a 2. példa szerinti cím szerinti vegyületet kapjuk 10 mg 25 nátriumsó formájában.

3. példa



**2-(5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-
-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav**

(5-Klór-2-metoxi-fenil)-metanol

20 g, 9,97 mmól 5-klór-2-metoxi-benzoészter 100
5 ml THF-es oldatához 0 °C-on hozzátéve 210 ml, 210
mmól lítium-alumínium-hidrid 1 moláros THF-es oldatát. Az ol-
datot ezután refluxig melegítjük 2 óra hosszat. Az elegyet lehűt-
jük 0 °C-ra és óvatosan hideg víz hozzáadásával befagyasztjuk.
Az elegyet celiten keresztül leszűrjük, a szűrési lepenyt dietil-
10 éterrel mossuk. A szűrletet telített, vizes nátrium-hidrogén-
karbonáttal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. Vá-
kuumban bepárolva 17,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(5-Klór-2-metoxi-fenil)-acetonitril

17,1 g, 99,1 mmól (5-klór-2-metoxi-fenil)-metanol 100 ml
15 metilén-kloridos oldatához 14,5 ml, 198 mmól tionil-kloridot
adunk. A reakcióelegyet 3 órát visszafolyató hűtő alatt keverjük,
majd szobahőmérsékletre hűtjük és vákuumban bepároljuk. A
nyers terméket metilén-kloridban feloldjuk és telített vizes nátri-
um-hidrogén-karbonáttal mossuk, majd magnézium-szulfát felett
20 szárítjuk. Vákuumban bepárolva 18,4 g 4-klór-2-klór-metil-1-
metoxi-benzol kapunk. 18,4 g, 96,4 mmól 4-klór-2-klór-metil-1-
metoxi-benzol 100 ml acetonitriles oldatához 12,5 g, 193 mmól
kálium-cianidot és 2,54 g, 9,64 mmól 18-korona-6-ot adunk. A
reakcióelegyet 12 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük,
25 majd etil-acetáttal hígítjuk és vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal
mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és
vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagél betéten ke-
resztülengedve tisztítjuk, metilén-kloriddal eluálva 17,2 g cím
szerinti vegyületet kapunk.

30 (5-Klór-2-metoxi-fenil)-ecetsav

17,2 g, 96,3 mmól (5-klór-2-metoxi-fenil)-acetonitril 200 ml etanolos és 20 ml vizes oldatához 27 g, 481 mmól kálium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet 12 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtjük és az etanolt vákuumban bepárolva eltávolítjuk. A visszamaradó oldatot vizes sósavval (3 moláros) megsavanyítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepárolva 15,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(5-Klór-2-hidroxi-fenil)-ecetsav-etilészter

10 15,5 g, 77,5 mmól (5-klór-2-metoxi-fenil)-ecetsav 48 %-os vizes hidrogén-bromidos oldatát 20 órát melegítjük reflux alatt. Lehűtjük, vízzel hígítjuk és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket metilén-klorid és hexán 2:1 arányú elegyével eldörzsölve 12,8 g (5-klór-2-hidroxi-fenil)-ecetsavat kapunk. Ezt feloldjuk sósavval telített etanolos oldatban, és 12 órát keverjük. Vákuumban bepároljuk, majd a nyers terméket feloldjuk dietil-éterben, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, vákuumban bepárolva 12,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

(5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-ecetsav-etilészter

25 3,3 g, 11,0 mmól 2-klór-1-[4-(4-fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-etanon 100 ml 2-butanonos oldatához 2,3 g, 11,0 mmól (5-klór-2-hidroxi-fenil)-ecetsav-etilésztert, 3,05 g, 22,1 mmól kálium-karbonátot és 1,83 g, 11,0 mmól kálium-jodidot adunk. A reakcióelegyet 48 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az oldatot lehűtjük, etil-acetáttal hígítjuk és telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket diklór-metánban feloldva és szilikagél betéten keresztülengedve

tisztítjuk. Vákuumban bepárolva 5,13 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2-[4-Klór-2-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-1-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-etanon

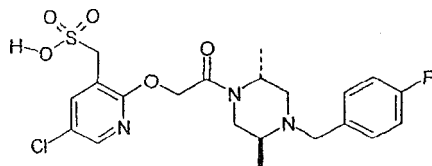
- 5 0,05 g, 0,1 mmól (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenoxi)-ecetsav-etilészter 1 ml terc-butanolos oldatához 0,01 g, 0,26 mmól lítium-bórhidridet adunk. A reakcióelegyet refluxig melegítjük, és 1 óra alatt hozzáadunk 0,2 ml metanolt. 1 óra múlva az elegyet etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatográfiásan tisztítva 0,04 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2-(5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav

- 15 0,072 g, 0,166 mmól 2-[4-klór-2-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-1-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-etanon 2 ml metilén-kloridos oldatához 0,1 ml, 0,83 mmól tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 14 órát keverjük, majd refluxig további 3 órát melegítjük. A reakcióelegyet lehűtve hozzáadunk vizet és további metilén-kloriddal hígítjuk. A szerves fázist telítet nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd telített vizes nátrium-kloriddal mossuk. A szerves fázist bepárolva a megfelelő kloridot 0,075 g barna olaj formájában kapjuk.

- 25 0,075 g, 0,166 mmól 2-[4-klór-2-(2-klór-etil)-fenoxi]-1-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-etanon 5 ml etanol/víz 1:1 arányú elegyével képezett oldatához 0,1 g, 0,70 mmól nátrium-szulfitot és 0,024 g, 0,16 mmól nátrium-jodidot adunk. A reakcióelegyet refluxig melegítjük 20 óra hosszat. Lehűtjük, bepároljuk és szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk. 6,0 mg cím szerinti vegyületet kapunk nátriumsó formájában.

4. példa



5

(5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav

Ecetsav-2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etilészter

10 2 g, 9 mmól 1-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin 45 ml metilén-kloridos oldatához 0 °C-on 1,36 ml, 9,9 mmól trietil-amint, majd 1,06 ml, 9,9 mmól ecetsav-klór-karbonil-metilésztert adagolunk. 3 óra múlva az elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett
15 szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk, szilikagélen kromatográfiásan tisztítva 2,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

1-[4-(4-Fluor-benzil)-(2R,5S)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanon

2,6 g, 8 mmól ecetsav-2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-
20 piperazin-1-il]-2-oxo-etilészter 40 ml tetrahidrofurán/metanol/víz 2:2:1 arányú elegyével képezett oldatához 0,5 g, 12 mmól lítium-hidroxidot adunk. 2 óra múlva a reakcióelegyet szárazra pároljuk és etil-acetátban felvesszük. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, le-
25 szűrjük és bepárolva 2,12 g cím szerinti vegyületet kapunk.

5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-nikotinsav-metilészter

0,05 g, 0,178 mmól 1-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanon 1 ml tetrahidrofurános elegyéhez
30 0 °C-on 11 mg, 0,275 mmól nátrium-hidridet, majd 26 mg, 0,10 mmól 18-korona-6-ot adagolunk. 15 perc múlva a reakcióelegyet

hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és lassan hozzáadjuk 55 mg, 0,267 mmól 2,5-diklór-nikotinsav-metilészter (a J. Med. Chem., 1997, 40, 2674 módosított formájában) 0,25 ml tetrahidrofurános elegyét. 2 óra múlva a reakciót telített vizes

5 nátrium-hidrogén-karbonáttal befagyasztjuk, az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatografálva 25 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

10 2-(5-Klór-3-hidroxi-metil-piridin-2-il-oxi)-1-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-etanon

24 mg, 0,053 mmól 5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-nikotinsav-metilészter és 5 mg, 0,132 mmól nátrium-bórhidrid 1 ml terc-butanolos elegyéhez

15 visszafolyató hűtő alatt 0,04 ml, 1,06 mmól metanolt adunk. 90 perc múlva az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A reakcióelegyet vízben felvesszük és metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített konyhasóoldattal mossuk és magnézium-

20 szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatografálva 22 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

(5-Klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav

25 0,067 g, 0,159 mmól 2-(5-klór-3-hidroxi-metil-piridin-2-il-oxi)-1-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-etanon 1,5 ml metilén-kloridos oldatához 0,04 ml, 0,49 mmól tionil-kloridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órát keverjük. Víz hozzáadásával befagyasztjuk, további metilén-kloriddal hígítjuk. A

30 szerves fázist telített vizes nátrium-kloriddal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szerves fázist bepárolva 0,07 g megfelelő kloridot kapunk barna olaj formájában.

0,05 g, 0,161 mmól 2-(5-klór-3-klór-metil-piridin-2-il-oxi)-1-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-etanon 1 ml etanol/víz 1:1 arányú keverékével képezett elegyéhez 0,07 g, 0,58 mmól nátrium-szulfidot adunk. Az elegyet refluxig 20 órát melegítjük. Lehűtjük, bepároljuk, szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, 46 mg cím szerinti vegyületet kapunk nátriumsó formájában.

1-6. példa

Az 1. táblázat szerinti vegyületeket a fenti módszerekkel állítjuk elő.

Példaszám	IUPAC	LRMS
1	(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav	485,3
2	(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav	469,1
3	2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav	499,4
4	(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav	486,4
5	(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav	529,1
6	(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav	513,2

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sói és prodrugjai - ahol

- 5 a jelentése 0-5 közötti egész szám;
b jelentése 0-2 közötti egész szám;
c jelentése 0-2 közötti egész szám;
d jelentése 0-4 közötti egész szám;
X jelentése -O-, -S-, -CH₂-, -NR⁶-;
- 10 Y jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 2-9 szénatomos heteroarilcsoport;

mindegyik R¹ jelentése egymástól függetlenül H-, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos alkil-O-csoport, ahol az alkilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos hidroxi-alkil-, ciano-, amino-, 1-8 szénatomos alkil-amino-, HO-(C=O)-, 1-8 szénatomos alkil-(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-csoport;

mindegyik R² és R³ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom,
oxo-, 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-3
fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos alkil-, 6-10
szénatomos aril-, (6-10 szénatomos aril)-(1-8 szénatomos
25 alkil)-, hidrox-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos
alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-, amino-(1-8 szénatomos
alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-,
(1-8 szénatomos alkil)₂N-(1-8 szénatomos alkil)-, (2-9 szén-
atomos heterociklusos)-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szén-
30 atomos alkil)-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szén-
atomos alkoxi)-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, amino-
(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-

SO₂-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (2-9 szénatomos heteroaril)-
(1-8 szénatomos alkil)-, amino-(C=O)- vagy amino-(C=O)-(1-
8 szénatomos alkil)-csoport;

és mindegyik R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
5 atom, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, HO-(C=O)-, amino-,
(1-8 szénatomos alkil)-NH-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-, 1-8 szén-
atomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-3
fluoratómmal, 1-8 szénatomos alkoxicssoport, ahol az alkilcsoport
adott esetben szubsztituált 1-3 fluoratómmal, 1-8 szénatomos
10 hidroxil-alkil-, (1-8 szénatomos alkoxi)-(1-8 szénatomos alkil)-,
amino-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-(1-8
szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-(1-8 szénatomos
alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)-
-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, 6-10 szénatomos aril-, 2-9 szén-
15 atomos heteroaril-, 6-10 szénatomos aril-oxi-, H₂N-(C=O)-, H₂N-
-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-
-(C=O)-, (1-8 szénatomos alkil)-NH-(C=O)-(1-8 szénatomos
alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)₂N-(C=O)-, (1-8 szénatomos
alkil)₂N-(C=O)-(1-8 szénatomos alkil)-, 3-8 szénatomos cikloalkil-,
20 (1-8 szénatomos alkil)-SO₂-, NC-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8
szénatomos alkil)-(C=O)-NH-, H₂N-(C=O)-NH-, H₂N-(C=O)-NH-
-(1-8 szénatomos alkil)-csoport;

R⁵ jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R¹ jelentése hidro-
25 génatom, HO-, halogénatom, ciano-, 1-8 szénatomos alkilcsoport,
amely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált vagy 1-8
szénatomos alkoxicssoport, ahol az alkilcsoport adott esetben 1-3
fluoratómmal szubsztituált.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ahol R² és R³
30 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-8
szénatomos cikloalkil-, (3-8 szénatomos cikloalkil)-(1-8 szénato-
mos alkil)-, 6-10 szénatomos aril-, (6-10 szénatomos aril)-(1-8

szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-8 szénatomos alkil)-, H_2N -(1-8 szénatomos alkil)-, (2-9 szénatomos heterocikluos)-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkoxi)-(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, H_2N -(C=O)-NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)- SO_2 -NH-(1-8 szénatomos alkil)-, (2-9 szénatomos heteroaril)-(1-8 szénatomos alkil)-, H_2N -(C=O)-, H_2N -(C=O)- (1-8 szénatomos alkil)-csoport.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése -O-, és Y jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 2-9 szénatomos heteroarilcsoport.

5. Az 1., 2. vagy 4. igénypont szerinti vegyület, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, ciano-, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-csoport vagy halogénatom.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, ahol Y jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport, R^4 jelentése H-, HO-, NC-, 1-8 szénatomos alkilcsoport, ahol az alkilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos alkoxicssoport, ahol az alkilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-csoport vagy halogénatom, és ha Y jelentése 2-9 szénatomos heteroarilcsoport, akkor R^4 jelentése H-, HO-, NC-, 1-8 szénatomos alkilcsoport, ahol az alkil adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-8 szénatomos alkoxicssoport, ahol az alkilcsoport adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, (1-8 szénatomos alkil)-(C=O)-csoport vagy halogénatom.

7. A 6. igénypont szerinti vegyület, ahol R^5 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, ha Y jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport, és ahol R^5 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, ha Y jelentése 2-9 szénatomos heteroarilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület a következő lehet:

(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

(3-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

15 (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-pieprazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxil}-fenil)-etánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

(4-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

5 (3-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(2-klór-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

10 (5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

15 2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-
-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

20 2-(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

25 2-(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

30 3-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;

3-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;

- 3-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
(2-bróm-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
5 (5-klór-2-{2-[2E-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
3-(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
10 -oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
3-(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
2-(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-
-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
15 3-(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-
-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
3-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-propán-1-szulfonsav;
(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
20 -2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
3-(5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
25 (5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
3-(5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
3-(5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-
30 -2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

- 3-(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
 (2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-5-metil-fenil)-metánszulfonsav;
- 5 2-(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;
 3-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
 (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
- 10 (5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;
 (5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
- 15 (5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
 (5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
 (5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
- 20 (5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
 (5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
- 25 (5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
 2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
 (5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
- 30 (5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;

- (5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-
-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
- (5-bróm-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-
-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
- 5 3-(5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-
-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-1-szulfonsav;
- (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
- (5-klór-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-
10 -oxo-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
- (5-bróm-2-{2-[4-(3,4-difluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-
-1-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-metánszulfonsav;
- (5-klór-2-{2-[4-(4-klór-benzil)-2R-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-piridin-3-il)-etánszulfonsav;
- 15 3-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-piridin-3-il)-propán-1-szulfonsav;
- 2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-2-szulfonsav;
- 2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
20 -il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-propán-2-szulfonsav;
- 2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-2-metil-propán-1-szulfonsav;
- 2-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-2-metil-propán-1-szulfonsav;
- 25 1-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-
-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-2-metil-propán-2-szulfonsav;
- (2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-5-trifluor-metil-fenil)-metánszulfonsav;
- (2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-
30 -etoxi}-5-trifluor-metil-fenil)-metánszulfonsav;
- (2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-
-etoxi}-5-metil-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

5 (5-klór-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-5S-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

10 (5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-metánszulfonsav;

(5-klór-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

(5-bróm-2-{2-[2R-etil-4-(4-fluor-benzil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-etánszulfonsav;

15 1-(5-bróm-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-fenil)-2-metil-propán-2-szulfonsav;

2-(5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil-amino}-fenil)-etánszulfonsav;

20 (5-klór-2-{2-[4-(4-fluor-benzil)-2R,5S-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil-amino}-fenil)-metánszulfonsav.

9. Gyógyszerkészítmény az alábbi rendellenesség vagy állapot kezelésére: autoimmun betegségek, lupus, akut és krónikus gyulladásos állapotok, allergiás állapotok, gyulladásos állapottal kapcsolatos fertőzés, vírusfertőzés, krónikus hörgőgyulladás, xeno-transzplantáció, transzplantációs szövetkilökődés, ateroszklerózis, resztenózis, HIV-fertőzés és granulomás fertőzés emlősben, amely az 1. igénypont szerinti vegyületet a betegséget vagy állapotot megelőző hatású mennyiségben tartalmazza gyógyászati lag elfogadható hordozóval együtt.

30 10. Gyógyszerkészítmény olyan betegség vagy állapot kezelésére, amely MIP-1alfa és/vagy RANTES CCR1 receptorhoz való kötődését meggátolva megelőzhető vagy kezelhető, amely

egy 1. igénypont szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza a betegség vagy állapot megelőzésére vagy kezelésére hatékony mennyiségben egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt.

5 11. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása gyógyszer előállítására, amellyel a következő betegségek vagy állapotok kezelhetők: autoimmun betegségek, lupus, akut és krónikus gyulladásos állapotok, allergiás állapotok, gyulladásos állapottal kapcsolatos
10 fertőzés, vírusfertőzés, krónikus hörgőgyulladás, xeno-transzplantáció, transzplantációs szövetkilökődés, ateroszklerózis, resztenózis, HIV-fertőzés és granulomás fertőzés emlősben.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag
15 elfogadható sója alkalmazása gyógyszer előállítására olyan rendellenesség vagy állapot kezelésére, amelyet a CCR1 receptor antagonizálásával lehet kezelni vagy megelőzni emlősben.

13. Gyógyszerkészítmény betegség vagy állapot kezelésére, amelyet CCR1 receptor antagonizálásával lehet kezelni vagy
20 megelőzni emlősben, amely CCR1 receptor antagonizáló hatású mennyiségben tartalmaz egy 1. igénypont szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót.

25 Pfizer Products Inc.
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

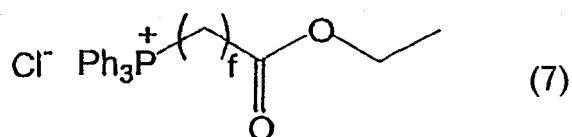
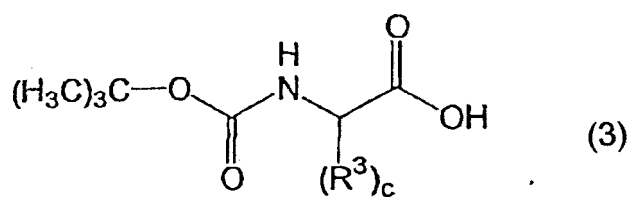
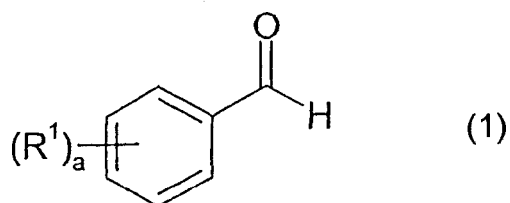
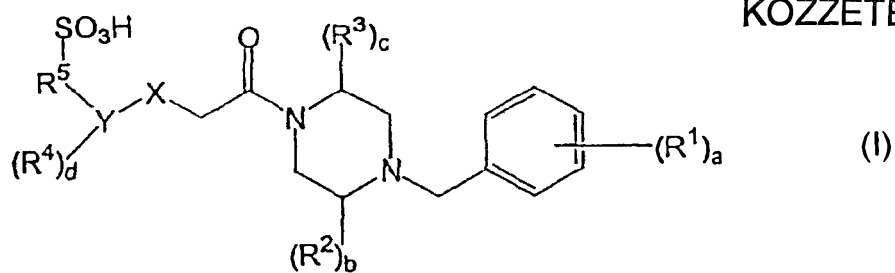
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

30

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

6 oldal nyílt

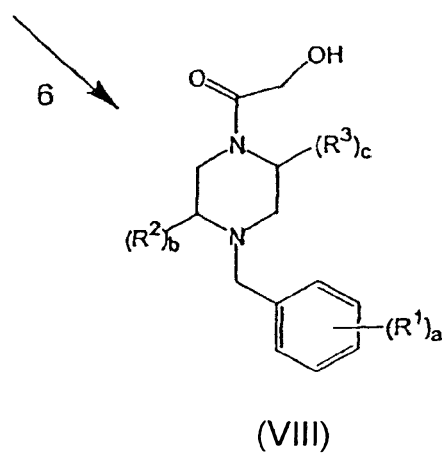
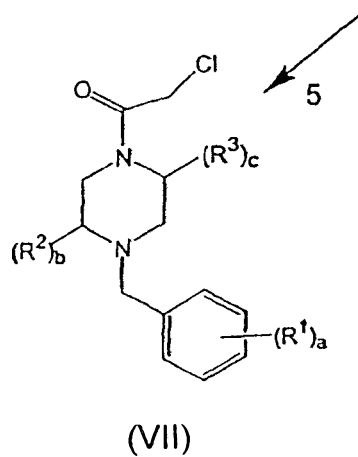
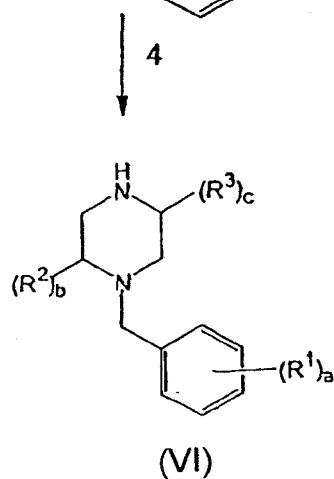
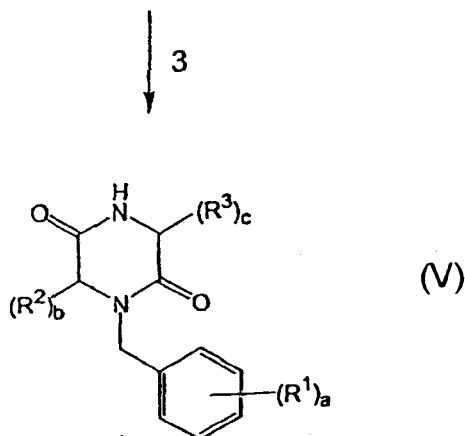
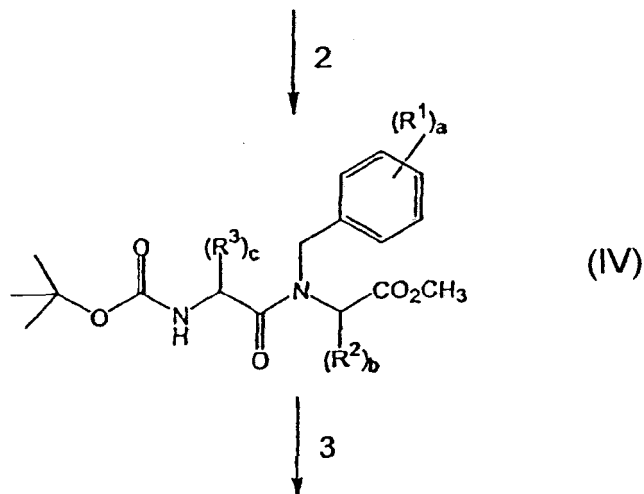
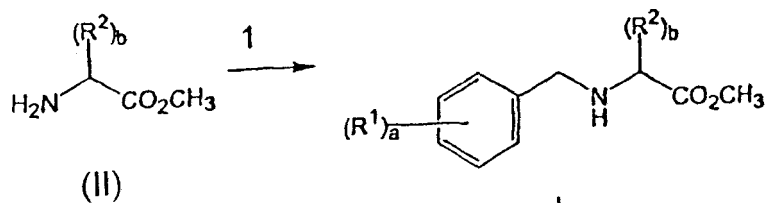
2004. 09. 24. TK



A) reakcióvázlat

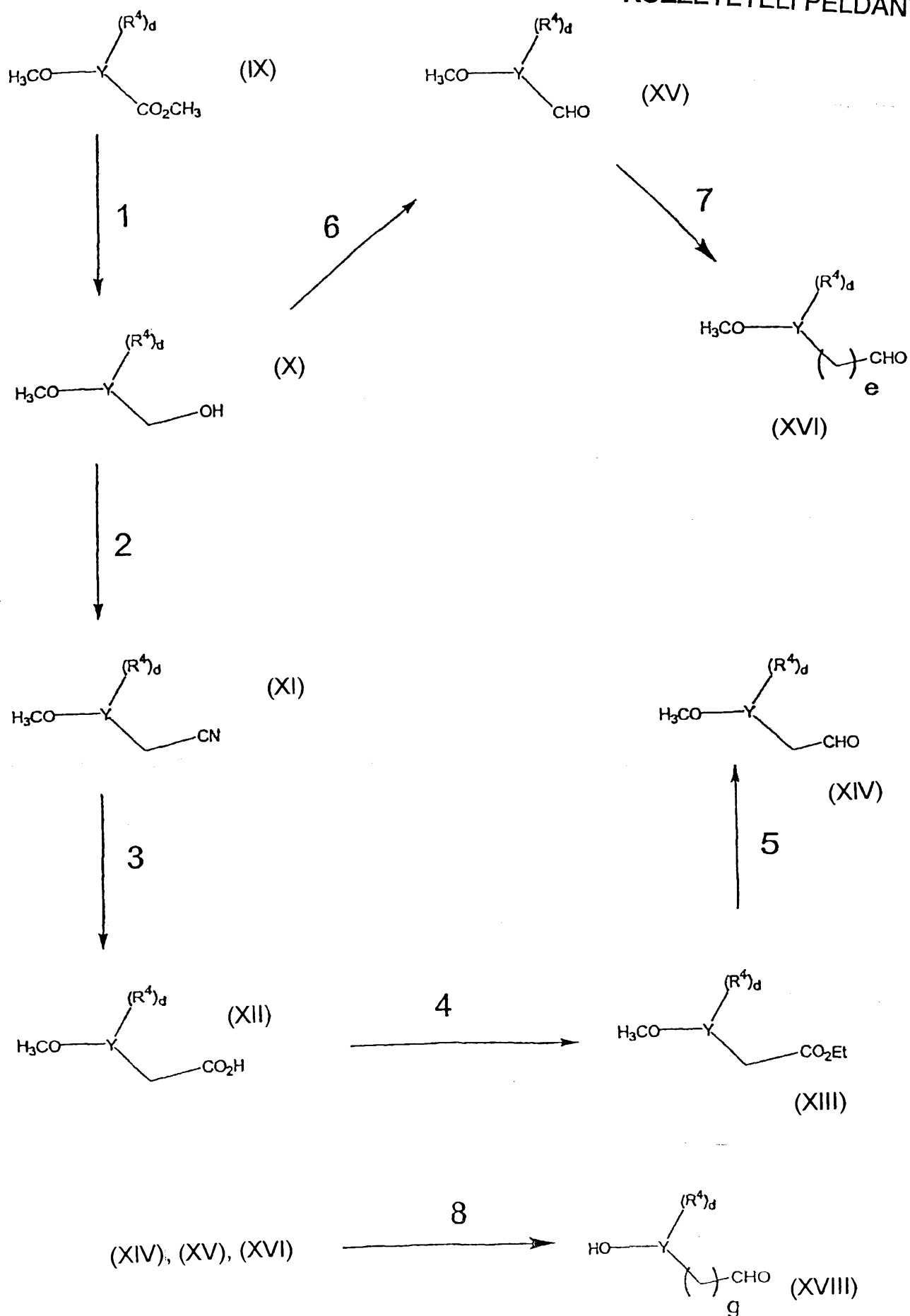
2/6

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

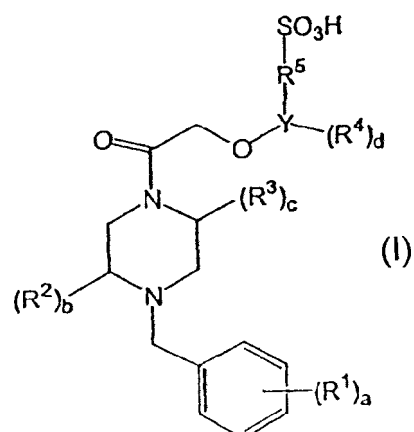
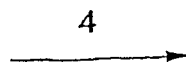
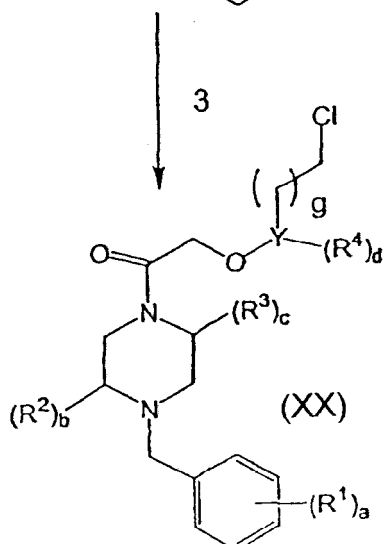
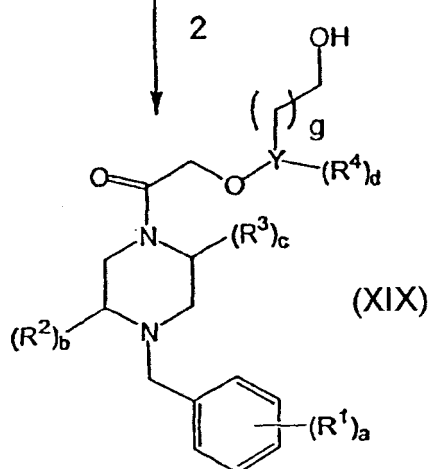
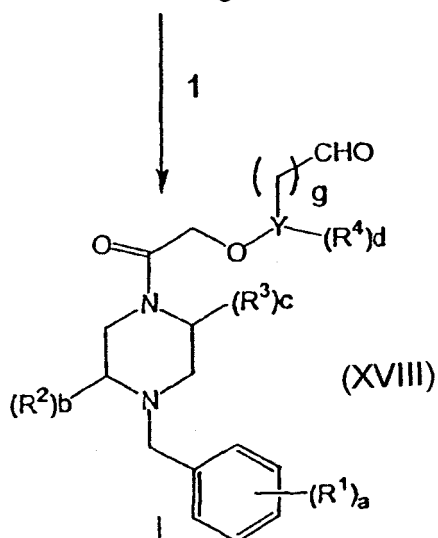
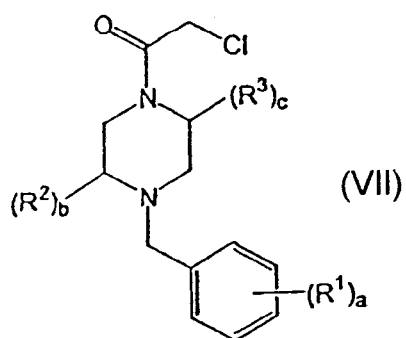


B) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

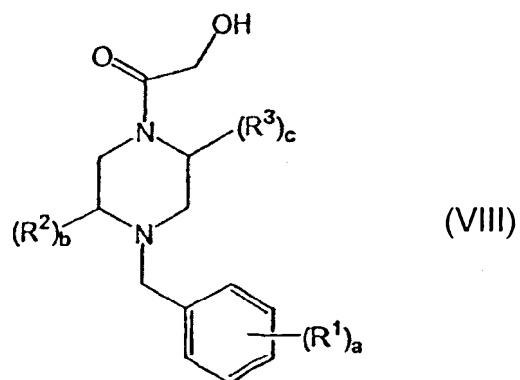


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

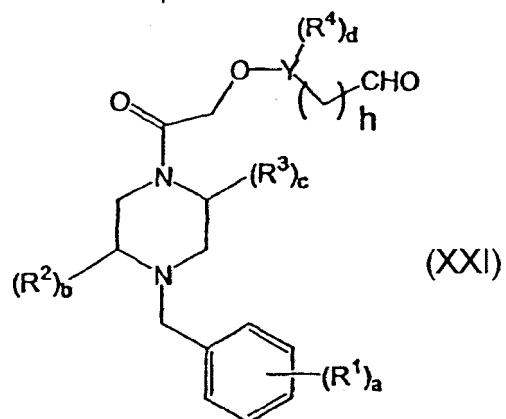
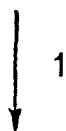


2. reakcióvázlat

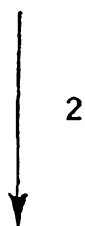
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(VIII)



(XXI)



(I)

3. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

