

### Предпосылки создания изобретения

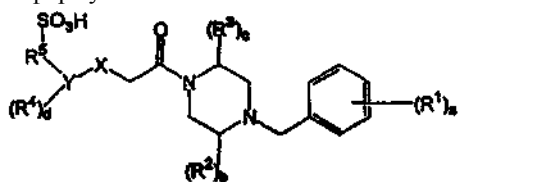
Настоящее изобретение относится к новым производным сульфоновых кислот, способам использования и содержащим их фармацевтическим композициям.

Соединения изобретения являются сильнодействующими и селективными ингибиторами связывания MIP-1 $\alpha$  (CCL3) с его CCR1-рецептором, обнаруженным на воспалительных и иммуномодуляторных клетках (предпочтительно лейкоцитах и лимфоцитах). CCR1-рецептор иногда называют также CCR1-рецептором. Эти соединения ингибируют также MIP-1 $\alpha$  (и относящиеся к нему хемокины, которые, как обнаружено, взаимодействуют с CCR1 (например, RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14) и HCC-2 (CCL15)), индуцированным хемотаксисом TNP-1-клеток и лейкоцитов человека, и потенциально являются полезными для лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, диабет типа I (недавно начавшийся), волчанка, воспалительное заболевание кишечника, ретробульбарный неврит, псориаз, рассеянный склероз, полимиалгия ревматическая, увеит и васкулит), острых и хронических воспалительных состояний (таких как остеоартрит, респираторный дистресс-синдром взрослых, респираторный дистресс-синдром младенцев, реперфузионное ишемическое повреждение, гломерулонефрит), аллергических состояний (таких как астма и атопический дерматит), связанное с инфекцией воспаление (такое как вирусное воспаление (включая инфекционный грипп и гепатит) и синдром Гийена-Барре), хронического бронхита, ксенотрансплантации, отторжения при тканевой трансплантации (хронического и острого), отторжения трансплантированного органа (хронического и острого), атеросклероза, рестеноза (включая, но не ограничиваясь перечисленным, рестеноз после введения баллона и/или стента), ВИЧ-инфекции (корцепторное применение) и гранулематозных заболеваний (в том числе саркоидоза, проказы и туберкулеза) и последствий, связанных с некоторыми видами раковых заболеваний, таких как множественная миелома. Соединения в данном ряду могут также иметь применение для профилактики раковых метастазов. Соединения в данном ряду могут также ограничить продуцирование цитокинов у мест воспаления, включая, но не ограничиваясь перечисленным, TNF и IL-1, как следствие уменьшения инфильтрации клеток, принося тем самым пользу при заболеваниях, связанных с TNF и IL-1, включая застойную сердечную недостаточность, легочную эмфизему или связанную с ней одышку, эмфизему; инфекции ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ-3, цитомегаловируса (CMV), аденовирусов, вирусов герпеса (опоясывающий лишай и простой герпес). Они могут также приносить пользу при последствиях, связанных с инфекцией, если такая инфекция вызывает продуцирование пагубных для здоровья воспалительных цитокинов, таких как TNF, например грибкового менингита, повреждения соединительной ткани, гиперплазии, образования паннуса и резорбции костей, псориатического артрита, печеночной недостаточности, бактериального менингита, синдрома Кавасаки, инфаркта миокарда, острой печеночной недостаточности, болезни Лайма, септического шока, рака, травмы и малярии и т.д.

MIP-1 $\alpha$  и RANTES являются растворимыми хемотаксическими пептидами (хемокинами), которые продуцируются воспалительными клетками, в частности CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами (PMNs) и макрофагами. *J. Biol. Chem.*, 270 (30) 29671-29675 (1995). Указанные хемокины действуют, индуцируя миграцию и активацию ключевых воспалительных иммуномодуляторных клеток. Повышенные уровни хемокинов были обнаружены в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом, у пациентов с хроническим и острым отторжением трансплантированной ткани и в назальных выделениях пациентов с аллергическим ринитом после воздействия аллергена (Teran, et al., *J. Immunol.*, 1806-1812 (1996), and Kuna et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 321 (1994)). Антитела, которые препятствуют взаимодействию хемокин/рецептор нейтрализацией MIP-1 $\alpha$  или разрушением гена, дали прямое доказательство роли MIP-1 $\alpha$  и RANTES в заболевании путем ограничения рекрумента (пополнения) моноцитов и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. (Smith et al., *J. Immunol.*, 153. 4704 (1994) and Cook et al., *Science*. 269. 1583 (1995)). Вместе указанные данные демонстрируют, что антагонисты CCR1-рецептора могут быть эффективными при лечении нескольких заболеваний, связанных с иммунитетом. Описанные соединения являются сильнодействующими и селективными антагонистами CCR1-рецептора.

### Краткое изложение сущности изобретения

Предложено соединение формулы



или его фармацевтически приемлемые соли или пролекарства,

где a = 0-5,  
b = 0-2,  
c = 0-2,  
d = 0-4,

X представляет -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>-,

Y представляет (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил или (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил,

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей H-, HO-, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-O-, в котором алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами фтора, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, NC-, H<sub>2</sub>N-, H<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, HO-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-;

каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей H-, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероцикл-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-(C=O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-O-(C=O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из группы, включающей H-, HO-, галогена, NC-, HO-(C=O)-, H<sub>2</sub>N-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-NH-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]<sub>2</sub>N-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-O-, в котором алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами фтора, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилокси-, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-, -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-NH-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-NH-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]<sub>2</sub>N-(C=O)-, [(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]<sub>2</sub>N-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-SO<sub>2</sub>-, NC-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-(C=O)-NH-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-NH-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-;

R<sup>5</sup> представляет (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям соединений формулы I. Кислоты, которые используют для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей вышеуказанных соединений-оснований данного изобретения, являются кислотами, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включающие (но не ограничивающиеся перечисленным) гидрохлоридные, гидробромидные, гидроидидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, кислые фосфатные, ацетатные, лактатные, цитратные, кислые цитратные, тартратные, битартратные, сукцинатные, малеатные, фумаратные, глюконатные, сахаратные, бензоатные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)) соли.

Изобретение относится также к основно-аддитивным солям формулы I. Химическими основаниями, которые можно использовать в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей с основаниями тех соединений формулы I, которые являются кислотными по природе, являются основания, которые образуют нетоксичные соли оснований с такими соединениями. Такие нетоксичные соли с основаниями включают (но не ограничиваются перечисленным) соли, образованные из таких фармакологически приемлемых катионов, как, например, катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), аммония или водорастворимые аминно-аддитивные соли, такие как соли N-метилглюкамина (меглумина) и (низший алканол)аммония и другие соли с основаниями фармацевтически приемлемых органических аминов.

Соединения данного изобретения могут содержать подобные олефинам двойные связи. Когда такие связи присутствуют, соединения изобретения существуют в виде цис- и транс-конфигураций и в виде их смесей.

Настоящее изобретение относится также к соединениям формулы I, у которых любой из водородов может быть, необязательно, заменен дейтерием.

Если не оговорено особо, алкильные группы, указываемые здесь, могут быть неразветвленными или разветвленными и могут быть также циклическими (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил) или бициклическими (например, норборнанил, бицикло[3.2.1]октан) или содержат циклические группы. Они могут также не содержать ненасыщенную связь или могут содержать до двух ненасыщенных связей и могут быть, необязательно, замещены заместителями от 1 до 3, независимо выбранными из группы, включающей, но не ограничивающейся перечисленным, галоген, HO-, NC-, H<sub>2</sub>N-, HO-(C=O)-.

Если не оговорено особо, галоген включает фтор, хлор, бром и иод.

Используемый здесь термин (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероцикл включает (но не ограничивается перечисленным) пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, азиридинил, оксиранил, метилendioксил, хроменил, барбитурил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетрагидроиазин-2-ил, 1,3-тетрагидроиазин-3-ил, тетрагидроиадиазинил, морфолинил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, тетрагидроазепинил, пиперазинил и хроманил. Указанное кольцо (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероцикла присоединено через атом углерода или азота.

Термин (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил, используемый здесь, включает (но не ограничивается перечисленным)

фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2, 3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиразоло[3,4-b]пиридинил, циннолинил, птеридинил, пуринил, 6,7-дигидро-5Н-[1]пиридинил, бензо[b]тиофенил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафтелил, изотианафтелил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, индазолил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил и бензоксазинил и может быть необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей но не ограничивающейся перечисленным, Н-, НО-, галоген-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-О-, где алкильная группа необязательно замещена 1-3 атомами фтора, НО-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, NC-, H<sub>2</sub>N-, H<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, НО-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-SO<sub>2</sub>-NH-.

Арил при использовании здесь относится к фенилу или нафтилу, который может быть, необязательно, замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей, но не ограничивающейся перечисленным, Н-, НО-, галоген-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-О-, где алкильная группа, необязательно, замещена 1-3 атомами фтора, НО-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, NC-, H<sub>2</sub>N-, H<sub>2</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, НО-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-, H<sub>2</sub>N-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-SO<sub>2</sub>-NH-.

Соединения данного изобретения включают все конформационные изомеры (например, цис- и транс-изомеры) и все оптические изомеры соединений формулы I (например, энантиомеры и диастереомеры), а также рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров.

Примерами конкретных предпочтительных соединения формулы I являются следующие соединения:

(5-бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(5-хлор-2-{2-[4-(4-хлорбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

2-(5-бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)этансульфоновая кислота;

2-(5-хлор-2-{2-[4-(4-хлорбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)этансульфоновая кислота;

(4-бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(3-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(5-бром-2-{2-[4-(4-хлорбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}пиридин-3-ил)метансульфоновая кислота;

(5-бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}пиридин-3-ил)метансульфоновая кислота;

(5-хлор-2-{2-[4-(3,4-дифторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(5-бром-2-{2-[4-(3,4-дифторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(5-хлор-2-{2-[4-(4-хлорбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(5-бром-2-{2-[4-(4-хлорбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(5-хлор-2-{2-[4-(3,4-дифторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(5-бром-2-{2-[4-(3,4-дифторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

2-(5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)этансульфоновая кислота;

(5-бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}пиридин-3-ил)этансульфоновая кислота;

(4-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;

(3-бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота;





(5-бром-(2-{2-[2R-этил-4-(4-фторбензил)-5S-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)метансульфоновая кислота;  
 (5-хлор-(2-{2-[2R-этил-4-(4-фторбензил)-5S-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)этансульфоновая кислота;  
 (5-хлор-(2-{2-[2R-этил-4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)метансульфоновая кислота;  
 (5-бром-(2-{2-[2R-этил-4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)метансульфоновая кислота;  
 (5-хлор-(2-{2-[2R-этил-4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)этансульфоновая кислота;  
 (5-бром-(2-{2-[2R-этил-4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)этансульфоновая кислота;  
 1-(5-бром-(2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)-2-метилпропан-2-сульфоновая кислота;  
 2-(5-хлор-(2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтиламино} фенил)этансульфоновая кислота и  
 (5-хлор-(2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтиламино} фенил)метансульфоновая кислота.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушения или состояния, выбранного из аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, недавно начавшегося диабета типа I, волчанки, воспалительного заболевания кишечника, ретробульбарного неврита, псориаза, рассеянного склероза, полимиалгии ревматической, увеита, васкулита, острых и хронических воспалительных состояний, остеоартрита, респираторного дистресс-синдрома взрослых, респираторного дистресс-синдрома младенцев, реперфузионных ишемических повреждений, гломерулонефрита, аллергических состояний, астмы, атопического дерматита, связанного с инфекцией воспаления, вирусного воспаления, инфекционного гриппа, гепатита, синдрома Гийена-Барре, хронического бронхита, ксенотрансплантации, хронического и острого отторжения при тканевой трансплантации, хронического и острого отторжения трансплантированного органа, атеросклероза, рестеноза (включая, но не ограничиваясь перечисленным, рестеноз после введения баллонного катетера и/или стента), ВИЧ-инфекции (корцепторное применение) и гранулематозных заболеваний (включая саркоидоз, проказу и туберкулез) и последствий, связанных с некоторыми видами раковых заболеваний, таких как множественная миелома. Соединения в данном ряду могут также иметь использование для профилактики раковых метастазов. Соединения в данном ряду могут также ограничить продуцирование цитокинов у мест воспаления (включая, но не ограничиваясь перечисленным, TNF и IL-1) как следствие понижения инфильтрации клеток, помогая тем самым при заболеваниях, связанных с TNF и IL-1, включая застойную сердечную недостаточность, легочную эмфизему или связанную с ней одышку, эмфизему; инфекции ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ-3, цитомегаловируса (CMV), аденовирусов, вирусов герпеса (опоясывающий лишай и простой герпес). Они могут также обеспечить помощь для последствий, связанных с инфекцией, где такая инфекция вызывает продуцирование пагубных для здоровья воспалительных цитокинов, таких как TNF, например грибкового менингита, повреждения соединительной ткани, гиперплазии, образования паннуса и резорбции костей, псориазического артрита, печеночной недостаточности, бактериального менингита, синдрома Кавасаки, инфаркта миокарда, острой печеночной недостаточности, болезни Лайма, септического шока, рака, травмы и малярии у млекопитающего, предпочтительно человека. Такая композиция включает количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное при лечении или профилактике такого нарушения или состояния, и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушения или состояния, которое можно лечить или предотвратить ингибированием связывания хемокина с рецептором CCR1 у млекопитающего, предпочтительно человека, включающей количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное при лечении или профилактике такого нарушения или состояния, и фармацевтически приемлемый носитель. Примерами таких нарушений и состояний являются нарушения и состояния, перечисленные в предыдущем абзаце.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения или профилактики нарушения или состояния, выбранного из аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, недавно начавшегося диабета типа I, волчанки, воспалительного заболевания кишечника, ретробульбарного неврита, псориаза, рассеянного склероза, полимиалгии ревматической, увеита, васкулита, острых и хронических воспалительных состояний, остеоартрита, респираторного дистресс-синдрома взрослых, респираторного дистресс-синдрома младенцев, реперфузионные ишемические повреждения, гломерулонефрита, аллергических состояний, астмы, атопического дерматита, связанного с инфекцией воспаления, вирусного воспаления, инфекционного гриппа, гепатита, синдрома Гийена-Барре, хронического бронхита, ксенотрансплантации, хронического и острого отторжения при тканевой трансплантации, хронического и острого отторжения трансплантированного органа, атеросклероза, рестеноза (включая, но не ограничиваясь перечисленным, рестеноз после введения баллонного катетера и/или стента), ВИЧ-инфекции (корцептор-

ное использование) и гранулематозных заболеваний (включая саркоидоз, проказу и туберкулез) и последствий, связанных с некоторыми видами раковых заболеваний, таких как множественная миелома. Соединения в данном ряду могут также иметь применение для профилактики раковых метастаз. Соединения в данном ряду могут также ограничить продуцирование цитокинов у мест воспаления (включая, но не ограничиваясь перечисленным TNF и IL-1) как следствие понижения инфильтрации клеток, обеспечивая тем самым помощь при заболеваниях, связанных с TNF и IL-1, включая застойную сердечную недостаточность, легочную эмфизему или связанную с ней одышку, эмфизему; инфекции ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ-3, цитомегаловируса (CMV), аденовирусов, вирусов герпеса (опоясывающий лишай и простой герпес). Они могут также обеспечить помощь для последствий, связанных с инфекцией, где такая инфекция вызывает продуцирование пагубных для здоровья воспалительных цитокинов, таких как TNF, например, грибкового менингита, повреждения соединительной ткани, гиперплазии, образования паннуса и резорбции костей, псориазического артрита, печеночной недостаточности, бактериального менингита, синдрома Кавасаки, инфаркта миокарда, острой печеночной недостаточности, болезни Лайма, септического шока, рака, травмы и малярии у млекопитающего, предпочтительно человека. Способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным при лечении или профилактике такого нарушения или состояния.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения или профилактики нарушения или состояния, которое можно лечить или предупредить противодействием (созданием антагонизма) CCR1-рецептору у млекопитающего, предпочтительно человека, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным при лечении или профилактике такого нарушения или состояния.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушения или состояния, выбранного из аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, недавно начавшегося диабета типа I, волчанки, воспалительного заболевания кишечника, ретробульбарного неврита, псориаза, рассеянного склероза, полимиалгии ревматической, увеита, васкулита, острых и хронических воспалительных состояний, остеоартрита, респираторного дистресс-синдрома взрослых, респираторного дистресс-синдрома младенцев, повреждения вследствие реперфузии при ишемии, гломерулонефрита, аллергических состояний, астмы, атопического дерматита, связанного с инфекцией воспаления, вирусного воспаления, инфекционного гриппа, гепатита, синдрома Гийена-Барре, хронического бронхита, ксенотрансплантации, хронического и острого отторжения при тканевой трансплантации, хронического и острого отторжения трансплантированного органа, атеросклероза, рестеноза (включая, но не ограничиваясь перечисленным, рестеноз после введения баллонного катетера и/или стента), ВИЧ-инфекции (корцепторное применение) и гранулематозных заболеваний (включая саркоидоз, проказу и туберкулез) и последствий, связанных с некоторыми видами раковых заболеваний, таких как множественная миелома. Соединения в данном ряду могут также иметь применение для профилактики раковых метастазов. Соединения в данном ряду могут также ограничить продуцирование цитокинов у мест воспаления (включая, но не ограничиваясь перечисленным, TNF и IL-1) как следствие понижения инфильтрации клеток, обеспечивая тем самым помощь при заболеваниях, связанных с TNF и IL-1, включая застойную сердечную недостаточность, легочную эмфизему или связанную с ней одышку, эмфизему; инфекции ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ-3 цитомегаловируса (CMV), аденовирусов, вирусов герпеса (опоясывающий лишай и простой герпес). Они могут также обеспечить помощь при последствиях, связанных с инфекцией, где такая инфекция вызывает продуцирование пагубных для здоровья воспалительных цитокинов, таких как TNF, например грибкового менингита, повреждения соединительной ткани, гиперплазии, образования паннуса и резорбции костей, псориазического артрита, печеночной недостаточности, бактериального менингита, синдрома Кавасаки, инфаркта миокарда, острой печеночной недостаточности, болезни Лайма, септического шока, рака, травмы и малярии у млекопитающего, предпочтительно человека. Такая композиция включает количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное для противодействия (создания антагонизма) CCR1-рецептору, и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушения или состояния, которое можно лечить или предупредить противодействием (созданием антагонизма) CCR1-рецептору у млекопитающего, предпочтительно человека, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным при лечении или профилактике такого нарушения или состояния.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения или профилактики нарушения или состояния, выбранного из аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, недавно начавшегося диабета типа I, волчанки, воспалительного заболевания кишечника, ретробульбарного неврита, псориаза, рассеянного склероза, полимиалгии ревматической, увеита, васкулита, острых и хронических воспалительных состояний, остеоартрита, респираторного дистресс-синдрома взрослых, респираторного дист-

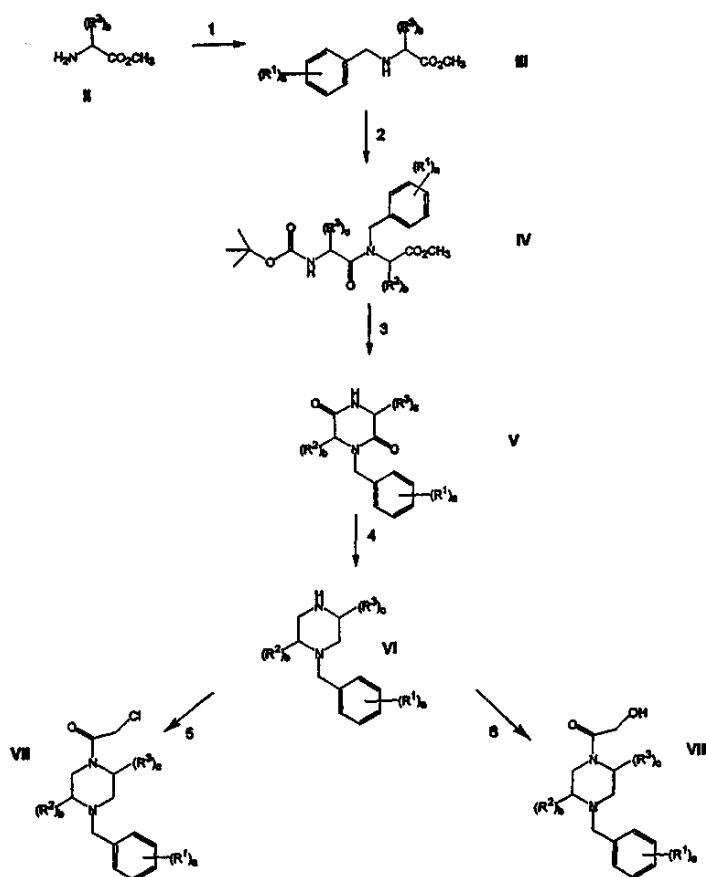
ресс-синдрома младенцев, реперфузионного ишемического повреждения, гломерулонефрита, аллергических состояний, астмы, атопического дерматита, связанного с инфекцией воспаления, вирусного воспаления, инфекционного гриппа, гепатита, синдрома Гийена-Барре, хронического бронхита, ксенотрансплантации, хронического и острого отторжения тканевой трансплантации, хронического и острого отторжения трансплантированного органа, атеросклероза, рестеноза (включая, но не ограничиваясь перечисленным, рестеноз после введения баллонного катетера и/или стента), ВИЧ-инфекции (корцепторное применение) и гранулематозных заболеваний (включая саркоидоз, проказу и туберкулез) и последствий, связанных с некоторыми видами раковых заболеваний, таких как множественная миелома. Соединения в данном ряду могут также иметь применение для профилактики раковых метастазов. Соединения в данном ряду могут также ограничить продуцирование цитокинов у мест воспаления, включая, но не ограничиваясь перечисленным, TNF и IL-1, как следствие понижения инфильтрации клеток, обеспечивая таким образом помощь при заболеваниях, связанных с TNF и IL-1, включая застойную сердечную недостаточность, легочную эмфизему или связанную с ней одышку, эмфизему; инфекции ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ-3 цитомегаловируса (CMV), аденовирусов, вирусов герпеса (опоясывающий лишай и простой герпес). Они могут также обеспечить помощь при последствиях, связанных с инфекцией, где такая инфекция вызывает продуцирование пагубных для здоровья воспалительных цитокинов, таких как TNF, например, грибкового менингита, повреждения соединительной ткани, гиперплазии, образования паннуса и резорбции костей, псориатического артрита, печеночной недостаточности, бактериального менингита, синдрома Кавасаки, инфаркта миокарда, острой печеночной недостаточности, болезни Лайма, септического шока, рака, травмы и малярии у млекопитающего, предпочтительно человека. Способ предусматривает введение млекопитающему, нуждающемуся в такой лечении или профилактике, количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное для противодействия (создания антагонизма) CCR1-рецептору.

#### Подробное описание изобретения

Следующие схемы реакций иллюстрируют получение соединений настоящего изобретения. Если не оговорено особо, символы a, b, c, d и радикалы от R<sup>1</sup> до R<sup>8</sup> и структурная формула I в схемах реакций и обсуждение, которое приводится ниже, определены, как указано выше.

Реакции в получениях и схемах описаны в одновременно рассматриваемых предварительных заявках с порядковым № 60/193789, зарегистрированным 31 марта 2000 г., порядковым № 60/241084, зарегистрированным 19 октября 2000 г., и порядковым № 09/821322, зарегистрированным 29 марта 2001 г., описание которых включено здесь в качестве ссылки на них.

#### ПОЛУЧЕНИЕ А





## Получение В

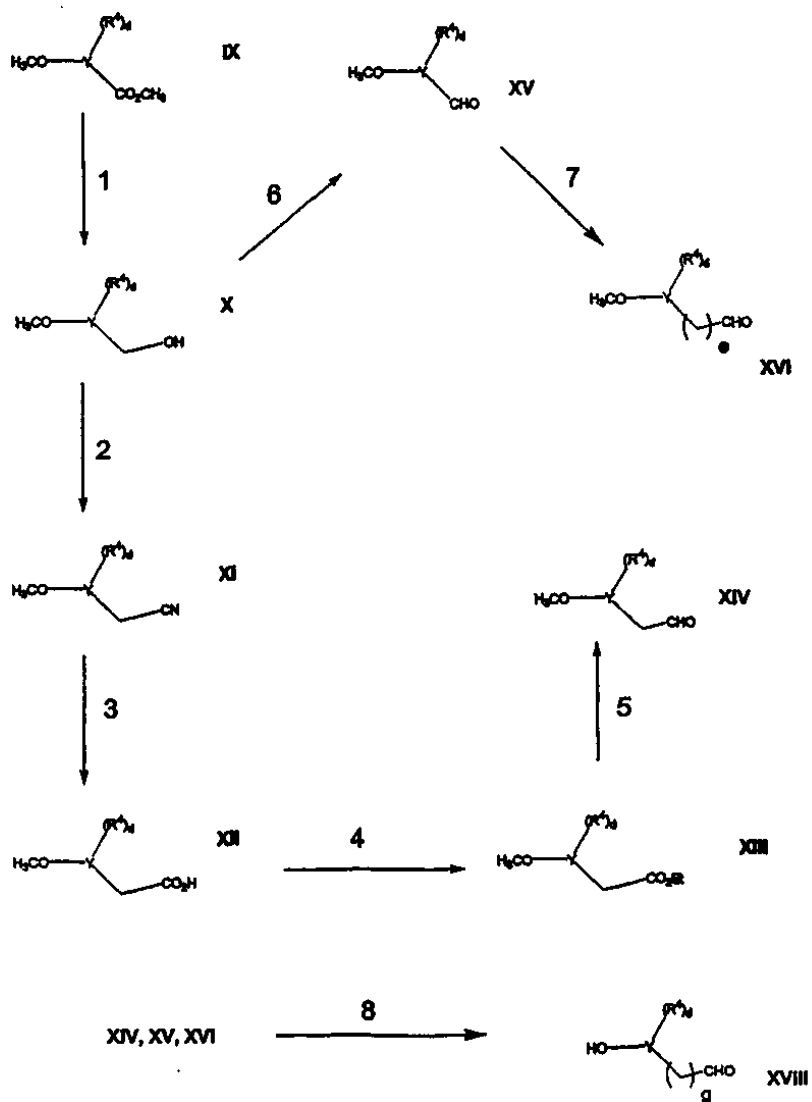
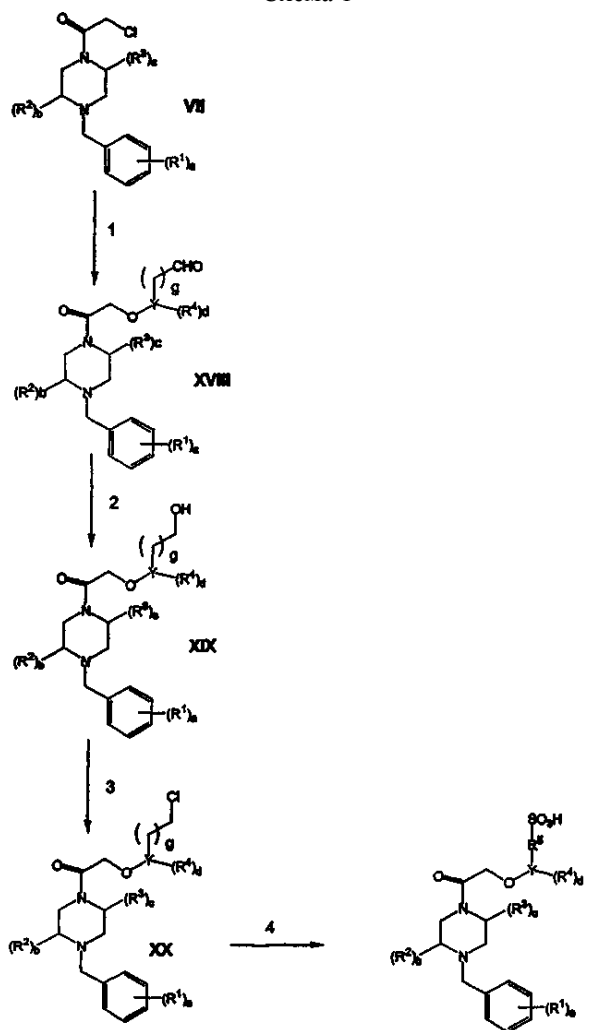
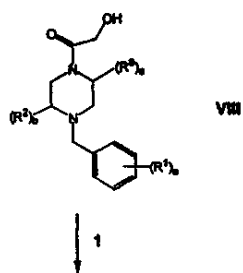
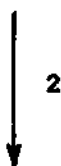
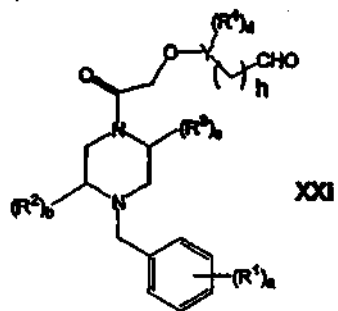


Схема 1



CXEMA 2

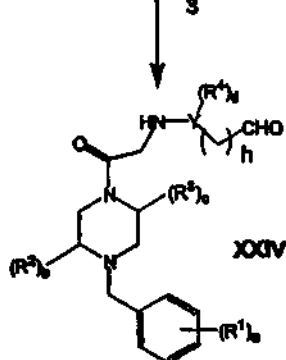
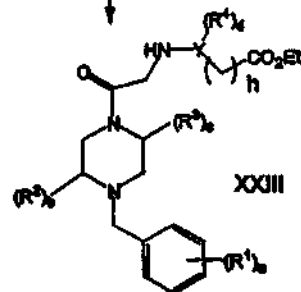
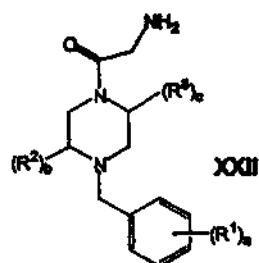




I

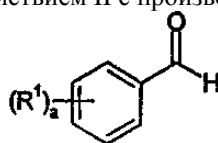
CXEMA 3

VII



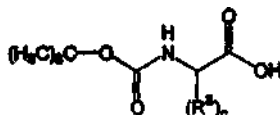
I

В реакции 1 получения А соединение формулы II, где  $b$  равно 0, 1 или 2, превращают в соответствующее соединение формулы III взаимодействием II с производным бенальдегида формулы



в присутствии основания, такого как триэтиламин, и восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборогидрид натрия, в апротонном растворителе, таком как 1,2-дихлорэтан. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени между приблизительно 1 и 4 ч, предпочтительно приблизительно 2 ч.

В реакции 2 получения А соединение формулы III превращают в соответствующее соединение формулы IV сначала взаимодействием соединения формулы



где  $c$  равно 0, 1 или 2, с 4-метилморфолином и изобутилхлорформиатом в присутствии полярного апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, с последующим взаимодействием таким образом образованного промежуточного продукта с соединением формулы III. Таким образом полученную реакционную смесь перемешивают на протяжении ночи при температуре окружающей среды.

В реакции 3 получения А соединение формулы IV превращают в соответствующее производное пиперидин-2,5-диона формулы V обработкой IV трифторуксусной кислотой в присутствии полярного апротонного растворителя, такого как метиленхлорид. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода времени между приблизительно 1 и 4 ч, предпочтительно приблизительно 2 ч.

В реакции 4 получения А соединение формулы V превращают в соответствующее соединение формулы VI восстановлением V восстанавливающим агентом, таким как литийалюминийгидрид. Взаимодействие проводят при температуре между приблизительно  $-10$  и  $10^\circ\text{C}$ , предпочтительно приблизительно  $0^\circ\text{C}$ , в течение периода времени между приблизительно 10 и 90 мин, предпочтительно приблизительно 40 мин.

В реакции 5 получения А соединение формулы VI превращают в соответствующее соединение формулы VII взаимодействием VI с хлорацетилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, в полярном апротонном растворителе, таком как метиленхлорид, при температуре окружающей среды в течение периода времени между 15 мин и 3 ч, предпочтительно приблизительно 30 мин.

В реакции 6 получения А соединение формулы VI превращают в соответствующее соединение формулы VIII взаимодействием VI с ацетоксацетилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, в полярном апротонном растворителе, таком как метиленхлорид, при температуре окружающей среды в течение периода времени между 15 мин и 4 ч, предпочтительно приблизительно 1 ч. Образовавшийся ацетилзащищенный спирт подвергают взаимодействию с гидратом гидроксида лития в смеси растворителей, включающей воду, тетрагидрофуран и метанол, при температуре окружающей среды в течение периода времени между 1 и 8 ч, предпочтительно приблизительно 2 ч.

В реакции 1 получения В соединение формулы IX превращают в соответствующее соединение формулы X обработкой IX восстанавливающим агентом, таким как литийалюминийгидрид, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран. Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение периода времени между 1 и 6 ч, предпочтительно приблизительно 2 ч.

В реакции 2 получения В соединение формулы X превращают в соответствующее соединение формулы XI сначала превращением гидроксильной группы в группу хлора взаимодействием X с тионилхлоридом в присутствии апротонного растворителя, такого как метиленхлорид. Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение периода времени между приблизительно 1 и 10 ч, предпочтительно приблизительно 3 ч. Образовавшийся алкилхлорид затем обрабатывают источником цианида, таким как цианид калия, в присутствии апротонного растворителя, такого как ацетонитрил и краун-эфир, такой как 18-краун-6. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение периода времени между приблизительно 1 и 10 ч, предпочтительно приблизительно 3 ч.

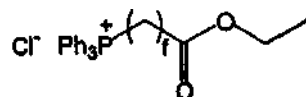
В реакции 3 получения В соединение формулы XI превращают в соединение формулы XII сначала обработкой XI источником гидроксида, таким как гидроксид калия, в смеси этанола и воды. Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение периода времени между приблизительно 1 и 10 ч, предпочтительно приблизительно 8 ч.

В реакции 4 получения В соединение формулы XII превращают в соединение формулы XIII обработкой этанолом в присутствии кислоты, такой как хлористо-водородная кислота, при температуре окружающей среды в течение периода времени между приблизительно 8 и 16 ч, предпочтительно приблизительно 12 ч.

В реакции 5 получения В соединение формулы XIII превращают в соответствующее соединение формулы XVI сначала обработкой XIII восстанавливающим агентом, как указано выше в реакции 1 получения В. Образовавшийся спирт можно превратить в XIV окисляющим агентом, таким как периодинан Dess-Martin, в присутствии апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, при температуре окружающей среды в течение периода времени между приблизительно 1 и 16 ч, предпочтительно приблизительно 4 ч.

В реакции 6 получения В соединение формулы X превращают в соответствующее соединение формулы XV сначала обработкой X окисляющим агентом, таким как периодинан Dess-Martin, в присутствии апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, при температуре окружающей среды в течение периода времени между приблизительно 1 и 16 ч, предпочтительно приблизительно 4 ч.

В реакции 7 получения В соединение формулы XV превращают в соответствующее соединение формулы XVI, в которой e может быть равно 2-7, сначала обработкой XV фосфонийилидом, полученным из фосфониевой соли формулы



где f может быть (C<sub>1-8</sub>)алкилом, где алкил имеет указанные выше значения, в присутствии апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран. Взаимодействие проводят при температуре между -78°C и температурой флегмы, предпочтительная температура зависит от того, какой фосфонийилид используют, в течение периода времени между приблизительно 4 и 16 ч, предпочтительно приблизительно 10 ч. (Для аналогичных превращений см. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 217). Образовавшийся олефиновый сложный эфир затем гидрируют встряхиванием под избыточным давлением водорода в присутствии катализатора, такого как диоксид платины, в присутствии апротонного растворителя, такого как этилацетат. Эфир затем восстанавливают и снова окисляют по методике, описанной в реакции 5 получения В, получая при этом соединение формулы XVI.

В реакции 8 получения С соединения формулы XIV, XV или XVI превращают в соответствующее соединение формулы XVIII, где g равно 0-7, деметилированием метилового простого эфира кислотой, такой как 47%-ный водный бромид водорода. Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение периода времени между приблизительно 10 и 30 ч, предпочтительно приблизительно 24 ч.

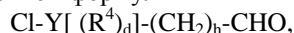
В реакции 1 схемы 1 соединение формулы VII превращают в соответствующее соединение формулы XVIII, где g равно 0-7, взаимодействием VII с соединением формулы XVII в присутствии карбоната калия, иодида калия и апротонного растворителя, такого как диметилформамид. Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение периода времени между приблизительно 4 и 8 ч, предпочтительно приблизительно 6 ч.

В реакции 2 схемы 1 соединение формулы XVIII превращают в соответствующее соединение формулы XIX, где g равно 0-7, взаимодействием XVIII с восстанавливающим агентом, таким как борогидрид натрия, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре между приблизительно -10°C и температурой окружающей среды, предпочтительно при температуре окружающей среды, в течение периода времени между 15 и 90 мин, предпочтительно приблизительно 60 мин.

В реакции 3 схемы 1 соединение формулы XIX превращают в соответствующее соединение формулы XX, где g равно 0-7, как описано в реакции 2 получения В.

В реакции 4 схемы 1 соединение формулы XX превращают в соответствующее соединение формулы I взаимодействием XX с сульфитом натрия в воде при температуре между 70 и 100°C, предпочтительно 100°C, в течение периода времени между 1 и 5 ч, предпочтительно приблизительно 1 ч. Добавление каталитического иодида натрия может быть благоприятным.

В реакции 1 схемы 2 соединение формулы VIII превращают в соответствующее соединение формулы XXI взаимодействием VIII с соединением формулы



где Y представляет (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил, у которого хлор присоединен к атому углерода, соседнему с гетероатомом (например, 2-пиридил), и где h равно 0-7. Реагенты перемешивают в полярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии основания, такого как триэтиламин, при температуре флегмы в течение периода времени между приблизительно 4 ч и 24 ч, предпочтительно приблизительно 12 ч.

В реакции 2 схемы 2 соединение формулы XXI, где Y представляет (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил, можно превратить в I с использованием методологий, описанных выше в схеме 1.

В реакции 1 схемы 3 соединение формулы VII можно превратить в соответствующее соединение формулы XXII, где Y представляет (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил, взаимодействием VII с трет-бутоксикарбониламиноуксусной кислотой в апротонном растворителе, таком как метилхлорид, с карбодиимидом, таким как дициклогексилкарбодиимид, в присутствии основания, такого как триэтиламин, при комнатной температуре в течение периода времени между приблизительно 1 и 24 ч, предпочтительно при-

близительно 3 ч. Соединение формулы XXII можно затем получить из данного карбамата воздействием трифторуксусной кислотой при комнатной температуре в течение периода времени между приблизительно 1 и 12 ч, предпочтительно приблизительно 4 ч.

В реакции 2 схемы 3 соединение формулы XXII можно превратить в соответствующее соединение формулы XXIII, где Y представляет  $(C_2-C_9)$ гетероарил, в соответствии со схемой 2, приведенной в реакции 1.

В реакции 3 схемы 3 соединение формулы XXIII можно превратить в соответствующее соединение формулы XXIV, где Y представляет  $(C_2-C_9)$ гетероарил, сначала восстановлением сложного эфира в соответствующий спирт восстанавливающим агентом, таким как борогидрид натрия, в трет-бутаноле и метаноле при температуре между приблизительно  $20^{\circ}C$  и температурой флегмы, предпочтительно при температуре флегмы, в течение периода времени между 1 и 6 ч, предпочтительно приблизительно 1 ч. Образовавшийся спирт можно превратить в соединение формулы XXIV обработкой окисляющим агентом, таким как периодинан Dess-Martin, в присутствии апротонного растворителя, такого как тетрагидрофуран, при температуре окружающей среды в течение времени между приблизительно 1 и 16 ч, предпочтительно приблизительно 4 ч.

В реакции 4 схемы 3 соединение формулы XXIV, где Y представляет  $(C_2-C_9)$ гетероарил, можно превратить в I с использованием методик, описанных выше в схеме 1.

Если не указано особо, давление в каждой из вышеуказанных реакций не является критическим. Обычно реакцию проводят при давлении приблизительно от 1 до 3 атм, предпочтительно при давлении окружающей среды (приблизительно 1 атм).

Соединения формулы I, которые являются основными по природе, способны образовывать большое число разных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, часто на практике нужно сначала выделить соединение формулы I из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, затем просто превратить последнюю обратно в соединение в виде свободного основания обработкой щелочным реагентом и затем превратить свободное основание в фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль. Кислотно-аддитивные соли основных соединений данного изобретения легко получить обработкой основного соединения, по существу, эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После осторожного выпаривания растворителя получают твердую соль.

Кислоты, которые используют для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей основных соединений данного изобретения, являются кислотами, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлоридные, гидробромидные, гидроиодидные, нитратные, сульфатные или бисульфатные, фосфатные или кислые фосфатные, ацетатные, лактатные, цитратные или кислые цитратные, тартратные или битартратные, сукцинатные, малеатные, fumarатные, глюконатные, сахаратные, бензоатные, метансульфонатные и памоатные (т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидроксипропан-3-илсульфонатные)) соли.

Те соединения формулы I, которые являются также кислотными по природе, способны образовывать соли оснований с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочно-земельных металлов и, особенно, соли натрия и калия. Все эти соли получают общепринятыми способами. Химические основания, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей с основаниями данного изобретения, являются основаниями, которые образуют нетоксичные соли с основаниями описанных здесь кислотных соединений формулы I. Эти нетоксичные соли с основаниями включают соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы натрия, калия, кальция и магния и т.д. Эти соли можно легко получить обработкой соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим нужные фармакологически приемлемые катионы, и затем упариванием образовавшегося раствора досуха предпочтительно при пониженном давлении. В альтернативном случае их можно также получить смешиванием растворов в низших спиртах кислотных соединений и алкоксида нужного щелочного металла и затем упариванием образовавшегося раствора досуха таким же образом, как описано выше. В любом случае предпочтительно используют стехиометрические количества реагентов, чтобы обеспечить полноту реакции и максимальные выходы продукта.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли (далее называемые также все вместе «активными соединениями») являются сильнодействующими антагонистами CCR1-рецептора. Активные соединения являются полезными при лечении или профилактике аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, диабет типа I (недавно начавшийся), волчанка, воспалительное заболевание кишечника, ретробульбарный неврит, псориаз, рассеянный склероз, полимиалгия ревматическая, увеит и васкулит), острых и хронических воспалительных состояний (таких как остеоартрит, респираторный дистресс-синдром взрослых, респираторный дистресс-синдром младенцев, реперфузионное ишемическое повреждение, гломерулонефрит и хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD)), аллергических состояний (таких как астма и атопический дерматит), связанного с инфекцией воспаления (такого как вирусное воспаление (включая инфекционный грипп и гепатит) и синдром Гийе-

на-Барре), хронического бронхита, хронического и острого отторжения трансплантированной ткани, клеток и твердого органа (включая ксенотрансплантацию), атеросклероза, рестеноза, ВИЧ-инфекции (корецепторное применение) и гранулематозных заболеваний (в том числе саркоидоз, проказа и туберкулез) и последствий, связанных с некоторыми видами раковых заболеваний, таких как множественная миелома. Соединения в данном ряду могут также иметь применение для профилактики раковых метастазов, а также рестеноза после введения баллона и/или стента. Соединения в данном ряду могут также ограничить продуцирование цитокинов у мест воспаления (включая, но не ограничиваясь перечисленным, TNF и IL-1) как следствие уменьшения инфильтрации клеток, принося таким образом пользу при заболеваниях, связанных с TNF и IL-1, включая застойную сердечную недостаточность, легочную эмфизему или связанную с ней одышку, эмфизему; инфекции ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ-3 цитомегаловируса (CMV), аденовирусов, вирусов герпеса (опоясывающий лишай и простой герпес. Они могут также принести пользу при последствиях, связанных с инфекцией, где такая инфекция вызывает продуцирование пагубных для здоровья воспалительных цитокинов, таких как TNF, например грибкового менингита, повреждения соединительной ткани, гиперплазии, образования паннуса и резорбции костей, псориатического артрита, печеночной недостаточности, бактериального менингита, синдрома Кавасаки, инфаркта миокарда, острой печеночной недостаточности, болезни Лайма, септического шока, рака, травмы и малярии и т.д.

Активность соединений изобретения можно оценить по методикам, известным среднему специалисту в данной области. Примеры признанных способов определения CCR1-индуцированной миграции можно найти в Coligan, J.E., Krusbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. Editors: *Current Protocols In Immunology*. 6.12.1-6.12.3. (John Wiley and Sons, NY, 1991). Один конкретный пример того, как определить активность соединения в отношении ингибирования миграции, описан подробно ниже.

#### Анализ хемотаксиса.

Способность соединений ингибировать хемотаксис для различных хемокинов можно оценить с использованием стандартных 48- или 96-луночных камер Бойдена с поликарбонатным фильтром 5 мкм. Все реагенты и клетки получают в стандартной среде для культивирования тканей RPMI (BioWhittaker Inc.), дополненной 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина. Кратко, MIP-1 $\alpha$  (Peprotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) или другие испытуемые агонисты помещают в нижние отделения камеры Бойдена. Затем накладывают поликарбонатный фильтр и прикрепляют нижний компартмент. Количество выбранного агониста является количеством, определенным для получения максимального уровня хемотаксиса в этой системе (например, 1 нМ для MIP-1 $\alpha$  должен быть адекватным).

THP-1-клетки (ATCC TIB-202), первичные моноциты человека или первичные лимфоциты, выделенные стандартными способами, можно затем добавить к верхним отделениям (компартаментам) в трех повторностях вместе с различными концентрациями испытуемого соединения. Разведение соединений можно провести с использованием стандартных серологических способов, разведенные соединения смешивают с клетками перед добавлением в камеру.

После подходящего периода инкубации при 37°C (например, 3,5 ч для THP-1-клеток, 90 мин для первичных моноцитов) камеру убирают, клетки в верхнем компартменте аспирируют, верхнюю часть фильтра вытирают и число мигрирующих клеток определяют следующим способом.

Для THP-1-клеток камеру (96-луночный вариант, изготовленный Neugorobe) можно поместить в центрифугу для проталкивания клеток в нижний компартмент и число клеток можно количественно определить по сравнению со стандартной кривой по изменению цвета красителя флуоросцеиндиацетата.

Для первичных моноцитов человека или лимфоцитов фильтр можно окрасить красителем Dif Quik® (American Scientific Products) и число мигрирующих клеток можно определить микроскопически.

Число клеток, мигрирующих в присутствии соединения, делят на число клеток, мигрирующих в контрольных лунках (без соединения). Полученные числа являются % ингибирования для соединения, эти числа можно затем нанести на диаграмму с использованием стандартных способов построения графиков в зависимости от концентрации используемого соединения. Точку 50% ингибирования затем определяют с использованием анализа подгонки прямой для всех испытуемых концентраций. Подгонка прямых для всех точек данных должна иметь коэффициент корреляции ( $R$  в квадрате)  $>90\%$ , чтобы анализ считался достоверным.

Все соединения изобретения, показанные в следующих примерах, имели  $IC_{50}$  меньше, чем 10 мкМ, в анализе хемотаксиса.

Композиции настоящего изобретения могут быть изготовлены общепринятым способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей. Так, активные соединения изобретения могут быть изготовлены для перорального, трансбуккального, интраназального, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного) или ректального введения или могут быть в форме, подходящей для введения ингаляцией или инсуффляцией. Активные соединения изобретения можно также изготовить в виде системы для непрерывной доставки.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут быть в форме, например, таблеток или капсул, полученных общепринятыми способами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связующие агенты (например, предварительно клейстеризованный кукурузный крахмал,

поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); дезинтегрирующие агенты (например, кукурузный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала) или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки можно покрыть оболочкой способами, известными в данной области. Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме, например, растворов, сиропов или суспензий или препараты могут быть представлены в виде сухого продукта для создания жидкого препарата с водой или другим подходящим наполнителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут быть получены общепринятыми способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или аравийская камедь); неводные наполнители (например, миндальное масло, маслянистые сложные эфиры или этиловый спирт) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

Для трансбуккального введения композиция может быть в форме таблеток или лепешек, изготовленных общепринятым способом.

Активные соединения изобретения можно изготовить для парентерального введения инъекцией, включающей использование общепринятых способов катетеризации или инфузии. Готовые препаративные формы для инъекции могут быть представлены в стандартной дозированной лекарственной форме, например в ампулах или мультидозовых контейнерах с добавленным консервантом. Композиции могут иметь такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных наполнителях, и могут содержать формулирующие агенты композиций, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В альтернативном случае, активный ингредиент может быть в форме порошка для восстановления с подходящим наполнителем, например стерильной водой без пирогенов, перед использованием.

Активные соединения изобретения могут быть также изготовлены в форме ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие общепринятые основы суппозиториев, такие как какао-масло или другие глицериды.

Для интраназального введения или введения ингаляцией активные соединения изобретения обычно доставляют в форме раствора или суспензии из контейнера с насосом для распыления, который сжимает или накачивает воздухом пациент, или в виде аэрозольного спрея, доставляемого из находящегося под давлением контейнера или распылителя с использованием подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае находящегося под давлением аэрозоля стандартную дозу можно определить посредством клапана для доставки отмеренного количества. Находящийся под давлением контейнер или распылитель может содержать раствор или суспензию активного соединения. Для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть изготовлены капсулы и картриджи (изготовленные, например, из желатина), содержащие порошкообразную смесь соединения изобретения и подходящего порошка в качестве основы, такого как лактоза или крахмал.

Предполагаемая доза активных соединений изобретения для перорального, парентерального или трансбуккального введения среднему взрослому человеку для лечения состояний, указанных выше (например, ревматоидного артрита), составляет от 0,1 до 1000 мг активного ингредиента на стандартную дозу, которая может быть введена, например, от 1 до 4 раз в день.

Аэрозольные готовые препаративные формы для лечения вышеуказанных состояний (например, ревматоидного артрита) среднего взрослого человека предпочтительно изготавливают так, чтобы каждая отмеренная доза или «пшик» аэрозоля содержал от 20 до 1000 мкг соединения изобретения. Общая суточная доза, доставляемая аэрозолем, будет в диапазоне от 0,1 до 1000 мг. Введение можно проводить несколько раз в сутки, например 2, 3, 4 или 8 раз, при подаче, например, 1, 2 или 3 дозы каждый раз.

Активные агенты можно изготовить для непрерывной доставки способами, хорошо известными среднему специалисту в данной области. Примеры таких готовых препаративных форм можно найти в патентах Соединенных Штатов №№ 3538214, 4060598, 4173626 3119742 и 3492397.

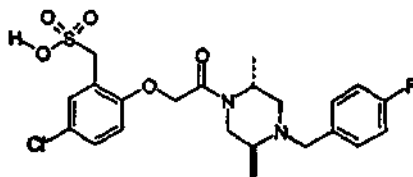
Соединения изобретения можно также использовать в комбинированной терапии с иммунодепрессантами агентами, включающими, но не ограничивающимися перечисленным, рапамицин, циклоспорин А, FK-506, целлцепт®, азатиоприн и ингибирующие антитела IL-2R, или с классическими противовоспалительными агентами (например, ингибиторами циклооксигеназы/липоксигеназы), включающими, но не ограничивающимися перечисленным, аспирин, ацетаминофен, напроксен и пироксикам, или с ингибирующими агентами цитокинов, включающими, но не ограничивающимися перечисленным, ENBREL.

Следующие примеры иллюстрируют получение соединений настоящего изобретения. Коммерческие реагенты использовали без дополнительной очистки. Хроматография относится к колоночной хроматографии, проводимой с использованием силикагеля 32-63 мм и выполняемой в условиях давления азота (флэш-хроматография). Масс-спектры с пучком частиц регистрировали на Hewlett Packard 5989® с использованием химической ионизации (аммиак) или платформы Fisons (или micromass) для химической



ионизации при атмосферном давлении (APCI), в которой используют смесь 50/50 ацетонитрил/вода. Комнатная температура или температура окружающей среды относится к 20-25°C. Все безводные реакции для удобства и обеспечения максимума выходов проводили в атмосфере азота. Концентрирование в вакууме означает, что использовали роторный испаритель. Названия для соединений изобретения давали по версии the Autonom 2.0 PC-batch Beilstein informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4).

Пример 1.



(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоная кислота.

Метиловый эфир (S)-2-(4-фторбензиламино)пропионовой кислоты.

К раствору гидрохлорида метилового эфира (S)-2-аминопропионовой кислоты (25 г, 179 ммоль) и 4-фторбензальдегида (23 мл, 215 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (200 мл) добавляют триэтиламин (25 мл, 179 ммоль). Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 2 ч при температуре окружающей среды с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (57 г, 268 ммоль) в виде четырех порций. Образовавшуюся смесь перемешивают на протяжении ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нейтрализуют разбавленным водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматография на силикагеле дает указанное в заголовке соединение (34,4 г).

Метиловый эфир (2S)-2-[(2R)-(2-трет-бутоксикарбониламинопропионил)-(4-фторбензил)амино]пропионовой кислоты.

К раствору (R)-2-трет-бутоксикарбониламинопропионовой кислоты (37 г, 195 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (250 мл) при 0°C добавляют 4-метилморфолин (21,5 мл, 195 ммоль) с последующим добавлением изобутилхлорформиата (25,3 мл, 195 ммоль). Реакционной смеси дают возможность нагреться до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 2 ч. После перемешивания добавляют метиловый эфир (S)-2-(4-фторбензиламино)пропионовой кислоты (34,4 г, 162 ммоль). Образовавшуюся смесь перемешивают на протяжении ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтруют через подушку целита и фильтровальный осадок промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют в вакууме, разбавляют этилацетатом и промывают водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматография на силикагеле дает указанное в заголовке соединение (43,2 г).

(3R,6S)-1-(4-Фторбензил)-3,6-диметилпиперазин-2,5-дион.

К раствору метилового эфира (2S)-2-[(2R)-(2-трет-бутоксикарбониламинопропионил)-(4-фторбензил)амино]пропионовой кислоты (43 г, 382 ммоль) в дихлорметане (120 мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту (60 мл). Реакционной смеси дают возможность нагреться до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и медленно гасят добавлением 3н. гидроксида натрия до получения основной смеси. Образовавшуюся смесь экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая при этом указанное в заголовке соединение (22 г).

(2R,5S)-1-(4-Фторбензил)-2,5-диметилпиперазин.

К раствору (3R,6S)-1-(4-фторбензил)-3,6-диметилпиперазин-2,5-диона (22 г, 87,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (160 мл) при 0°C добавляют по каплям раствор литийалюминийгидрида (1M в тетрагидрофуране, 373 мл, 373 ммоль) на протяжении 40 мин. Реакционную смесь затем кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждают до температуры окружающей среды и медленно гасят водой. Образовавшуюся смесь фильтруют через подушку целита и фильтровальный осадок промывают этилацетатом. Фильтрат затем концентрируют, разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным гидрокарбонатом натрия. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая при этом указанное в заголовке соединение (17,7 г).

2-Хлор-1-[4-(4-фторбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]этанон.

К раствору (2R,5S)-1-(4-фторбензил)-2,5-диметилпиперазина (2,5 г, 11,2 ммоль) в сухом дихлорметане (11 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (1,57 мл, 11,2 ммоль) с последующим добавлением хлор-ацетилхлорида (0,86 мл, 11,2 ммоль). Образовавшуюся реакцию смесь перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь затем фильтруют через подушку целита, промывают дихлорметаном и образовавшийся фильтрат концентрируют. Хроматография на силикагеле дает указанное в заголовке соединение (2,84 г).

5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}бензальдегид.

К раствору 2-хлор-1-[4-(4-фторбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]этанона (2,87 г, 9,6 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) добавляют 5-хлорсалициловый альдегид (1,65 г, 10,5 ммоль), кар-

бонат калия (2,64 г, 19,2 ммоль) и иодид калия (1,59 г, 9,6 ммоль). Образовавшуюся смесь нагревают до 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют насыщенным водным раствором соли и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая при этом сырой продукт. Очистка посредством хроматографии на силикагеле дает указанное в заголовке соединение (3,40 г).

2-(4-Хлор-2-гидроксиметилфенокси)-1-[4-(4-фторбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]этанон.

К раствору 5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} бензальдегида (0,99 г, 2,36 ммоль) в сухом метаноле (25 мл) добавляют борогидрид натрия (0,19 г, 4,92 ммоль). Спустя 1 ч реакцию смесь подкисляют до pH 2 добавлением 1н. хлористо-водородной кислоты. Спустя 5 мин реакцию смесь нейтрализуют 1н. гидроксидом натрия и метанол удаляют выпариванием. Образовавшуюся водную суспензию экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают, получая при этом указанное в заголовке соединение (0,98 г).

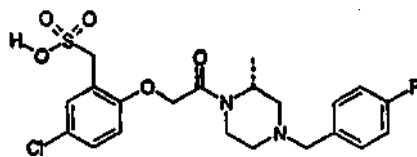
2-(4-Хлор-2-хлорметилфенокси)-1-[4-(4-фторбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]этанон.

К 2-(4-хлор-2-гидроксиметилфенокси)-1-[4-(4-фторбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил] этанону (0,55 г, 1,3 ммоль) в метилхлориде (6 мл) добавляют тионилхлорид (0,26 мл, 3,58 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения реакцию смесь гасят добавлением воды. Органический слой промывают насыщенным бикарбонатом натрия, затем насыщенным водным хлоридом натрия. Органический слой затем концентрируют, получая при этом указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (0,52 г).

(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)метансульфоновая кислота.

К 2-(4-хлор-2-хлорметилфенокси)-1-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]этанону (0,52 г, 1,2 ммоль) в смеси 1:1 этанол:вода (6 мл) добавляют сульфит натрия (0,75 г, 5,97 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч. После охлаждения реакцию смесь концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, получая при этом указанное в заголовке соединение (0,39 г) в виде натриевой соли.

Пример 2.



(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)метансульфоновая кислота.

(3R)-1-(4-Фторбензил)-3-метилпиперазин.

К раствору (2R)-2-метилпиперазина (4,5 г, 45 ммоль) в этаноле (80 мл) добавляют 4-фторбензилхлорид (5,38 мл, 45,0 ммоль) и гидрокарбонат натрия (11,3 г, 135 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником на протяжении ночи, охлаждают и концентрируют. Оставшийся остаток разбавляют дихлорметаном и промывают водой. Органический слой отделяют и концентрируют, получая при этом прозрачное масло. Хроматография на силикагеле дает указанное в заголовке соединение (5,0 г).

2-Хлор-1-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]этанон.

К раствору (3R)-1-(4-фторбензил)-3-метилпиперазина (3 г, 14,4 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляют триэтиламин (2,0 мл, 14,4 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют хлорацетилхлорид (1,1 мл, 14,4 ммоль). Реакционной смеси дают возможность нагреться до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают 10% лимонной кислотой. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматография на силикагеле дает указанное в заголовке соединение (3,9 г).

5-Хлор-2-{2-[4(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} бензальдегид.

К раствору 2-хлор-1-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]этанона (0,1 г, 0,352 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляют 5-хлорсалициловый альдегид (60 мг, 0,387 ммоль), карбонат калия (97 мг, 0,704 ммоль) и иодид калия (58 мг, 0,352 ммоль). Образовавшуюся смесь нагревают до 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и диметилформамид удаляют в вакууме. Сырую реакцию смесь разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным водным раствором и органический слой сушат над сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая при этом указанное в заголовке соединение (140 мг), которое используют непосредственно в следующей стадии.

(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} фенил)метансульфоновая кислота.

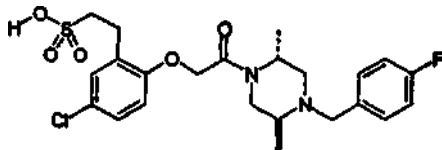
К раствору 5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси} бензальдегида

(90 мг, 0,223 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляют борогидрид натрия (25 мг, 0,667 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой, затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая при этом соответствующий спирт, который используют в следующей стадии.

К 2-(4-хлор-2-гидрокси-метилфенокси)-1-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]этанону (0,223 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) добавляют тионилхлорид (0,04 мл, 0,558 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют дополнительным метиленхлоридом, промывают насыщенным водным бикарбонатом натрия с последующим промыванием насыщенным раствором соли. Органический слой затем сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, получая при этом соответствующий хлорид в виде желтого масла, который используют в следующей стадии.

К 2-(4-хлор-2-хлорметилфенокси)-1-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]этанону (0,223 ммоль) в смеси 1:1 этанол:вода (2 мл) добавляют сульфит натрия (0,75 г, 5,97 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают хроматографией на силикагеле, получая при этом указанное в заголовке соединение (пример 2) в виде натриевой соли (10 мг).

Пример 3.



2-(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)этансульфоновая кислота.

(5-Хлор-2-метоксифенил)метанол.

К раствору метилового эфира 5-хлор-2-метоксибензойной кислоты (20 г, 9,97 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляют по каплям раствор литийалюминийгидрида (210 мл, 210 ммоль, 1 М раствор в ТГФ). Раствор затем нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и осторожно гасят добавлением холодной воды. Смесь фильтруют через целит и фильтровальный осадок промывают диэтиловым эфиром. Фильтрат промывают насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, затем сушат над сульфатом магния. Концентрирование в вакууме дает указанное в заголовке соединение (17,2 г).

(5-Хлор-2-метоксифенил)ацетонитрил.

К раствору (5-хлор-2-метоксифенил)метанола (17,1 г, 99,1 ммоль) в метиленхлориде (100 мл) добавляют тионилхлорид (14,5 мл, 198 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Сырой продукт растворяют в метиленхлориде и промывают насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и затем сушат над сульфатом магния. Концентрирование в вакууме дает 4-хлор-2-хлорметил-1-метоксибензол (18,4 г). К раствору 4-хлор-2-хлорметил-1-метоксибензола (18,4 г, 96,4 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляют цианид калия (12,5 г, 193 ммоль) и 18-краун-6 (2,54 г, 9,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 12 ч при температуре окружающей среды, разбавляют этилацетатом и промывают водным гидрокарбонатом натрия. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают пропусканием его через подушку силикагеля с элюированием метиленхлоридом, получая при этом указанное в заголовке соединение (17,2 г).

(5-Хлор-2-метоксифенил)уксусная кислота.

К раствору (5-хлор-2-метоксифенил)ацетонитрила (17,2 г, 96,3 ммоль) в этаноле (200 мл) и воде (20 мл) добавляют гидроксид натрия (27 г, 481 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч, охлаждают и этанол удаляют концентрированием в вакууме. Оставшийся раствор подкисляют водной хлористо-водородной кислотой (3 М) и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, получая при этом указанное в заголовке соединение (15,6 г). Этиловый эфир (5-хлор-2-гидроксифенил)уксусной кислоты Раствор (5-хлор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (15,5 г, 77,5 ммоль) в 48% водном бромиде водорода нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 20 ч. Раствор охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают растированием в смеси 2:1 метиленхлорид/гексаны, получая при этом (5-хлор-2-гидроксифенил)уксусную кислоту (12,8 г). Кислоту растворяют в растворе этанола, насыщенного хлористо-водородной кислотой, и перемешивают 12 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, затем сырой продукт растворяют в диэтиловом эфире и промывают насыщенным водным гидрокарбонатом натрия.

Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая при этом указанное в заголовке соединение (12,7 г).

Этиловый эфир (5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)

уксусной кислоты.

К раствору 2-хлор-1-{4-(4-фторбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил}этанона (3,3 г, 11,0 ммоль) в 2-бутаноне (100 мл) добавляют этиловый эфир (5-хлор-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (2,3 г, 11,0 ммоль), карбонат калия (3,05 г, 22,1 ммоль) и иодид калия (1,83 г, 11,0 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 48 ч. Раствор охлаждают, разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают растворением в дихлорметане и пропусканием через подушку силикагеля. Концентрирование в вакууме дает указанное в заголовке соединение (5,13 г).

2-[4-Хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенокси]-1-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]этанон.

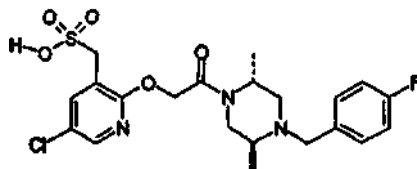
К раствору этилового эфира (5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)уксусной кислоты (0,05 г, 0,1 ммоль) в трет-бутаноле (1 мл) добавляют борогидрид лития (0,01 г, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником и на протяжении 1 ч добавляют метанол (0,2 мл). Спустя 1 ч реакционную смесь разбавляют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме и очищают хроматографией на силикагеле, получая при этом указанное в заголовке соединение (0,04 г).

2-(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)этансульфо-новая кислота.

К 2-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенокси]-1-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]этанону (0,072 г, 0,166 ммоль) в метилхлориде (2 мл) добавляют тионилхлорид (0,1 мл, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение дополнительных 3 ч. После охлаждения реакционную смесь гасят добавлением воды и разбавляют дополнительным метилхлоридом. Органический слой промывают насыщенным бикарбонатом натрия с последующим промыванием насыщенным водным хлоридом натрия. Органический слой затем концентрируют, получая при этом соответствующий хлорид в виде коричневого масла (0,075 г).

К 2-[4-хлор-2-(2-хлорэтил)фенокси]-1-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]этанону (0,075 г, 0,166 ммоль) в смеси 1:1 этанол:вода (5 мл) добавляют сульфит натрия (0,1 г, 0,79 ммоль) и иодид натрия (0,024 г, 0,16 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, получая при этом указанное в заголовке соединение (6,0 мг) в виде натриевой соли.

Пример 4.



(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}пиридин-3-ил)метансульфо-новая кислота.

2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтиловый эфир уксусной кислоты.

К 1-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазину (2 г, 9 ммоль) в метилхлориде (45 мл) при 0°C добавляют триэтиламин (1,36 мл, 9,9 ммоль), затем хлоркарбонилметильный эфир уксусной кислоты (1,06 г, 9,9 ммоль). Спустя 3 ч реакционную смесь промывают насыщенным бикарбонатом натрия. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, получая при этом указанное в заголовке соединение (2,6 г).

1-[4-(4-Хлорбензил)-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-гидроксиэтанон.

К 2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтиловому эфиру уксусной кислоты (2,6 г, 8 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/метанол/вода (2:2:1, 40 мл) добавляют гидрат гидроксида лития (0,5 г, 12 ммоль). Спустя 2 ч реакционную смесь концентрируют досуха и растворяют в этилацетате. Органический слой промывают насыщенным бикарбонатом натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая при этом указанное в заголовке соединение (2,12 г).

Метильный эфир 5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}никотиновой кислоты.

К 1-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-гидроксиэтанону (0,05 г, 0,178 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (11 мг, 0,275 ммоль), затем 18-краун-6 (26 мг, 0,10 ммоль). Спустя 15 мин реакционной смеси дают возможность нагреться до температуры окружающей среды и медленно добавляют метильный эфир 2,5-дихлорникотиновой кислоты (55 мг, 0,267 ммоль) (из модификации J. Med. Chem., 1997, 40, 2674) в тетрагидрофуране (0,25 мл). Спустя 2 ч реакционную смесь гасят насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагируют три раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния,

фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматография на силикагеле дает указанное в заголовке соединение (25 мг).

2-(5-Хлор-3-гидроксиметилпиридин-2-илокси)-1-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]этанол.

К метиловому эфиру 5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}никотиновой кислоты (24 мг, 0,053 ммоль) и борогидриду натрия (5 мг, 0,132 ммоль) в трет-бутаноле (1 мл) при кипении с обратным холодильником добавляют метанол (0,04 мл, 1,06 ммоль). Спустя 90 мин реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и растворитель удаляют в вакууме. Реакционную смесь растворяют в воде и экстрагируют три раза метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Хроматография на силикагеле дает указанное в заголовке соединение (22 мг).

(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}пиридин-3-ил)метансульфоновая кислота.

К 2-(5-хлор-3-гидроксиметилпиридин-2-илокси)-1-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]этанолу (0,067 г, 0,159 ммоль) в метиленхлориде (1,5 мл) добавляют тионилхлорид (0,04 мл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды и разбавляют дополнительным метиленхлоридом. Органический слой промывают насыщенным водным хлоридом натрия и сушат над сульфатом магния. Органический слой затем концентрируют, получая при этом соответствующий хлорид в виде коричневого масла (0,07 г).

К 2-(5-хлор-3-хлорметилпиридин-2-илокси)-1-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]этанолу (0,05 г, 0,161 ммоль) в смеси 1:1 этанол:вода (1 мл) добавляют сульфит натрия (0,07 г, 0,58 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, получая при этом указанное в заголовке соединение (46 мг) в виде натриевой соли.

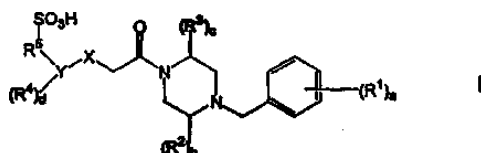
Примеры 1-5.

Соединения из табл. 1 получают по способам, описанным выше.

# примера	ГУПАК	LRMS
1	(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота	485,3
2	(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота	469,1
3	2-(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)этансульфоновая кислота	499,4
4	(5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}пиридин-3-ил)метансульфоновая кислота	486,4
5	(5-Бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота	529,1
6	(5-Бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота	513,2

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемые соли или пролекарства,

где a = 0-5,

b = 0-2,

c = 0-2,

d = 0-4,

X представляет -O-,

Y представляет (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил или (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил,

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей H-, галоген;

каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей H-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из группы, включающей H-, галоген;

R<sup>5</sup> представляет (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил-.

2. Соединение по п.1, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из Н- и галогена.
3. Соединение по п.1 или 2, где  $R^2$  и  $R^3$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из Н-,  $(C_1-C_8)$ алкила.
4. Соединение по п.1 или 2, где Х представляет -О- и Y представляет  $(C_6-C_{10})$ арил или  $(C_2-C_9)$ гетероарил.
5. Соединение по пп. 1, 2 или 4, где  $R^4$  выбран из группы, состоящей из Н- и галогена.
6. Соединение по п.5, где, когда Y представляет  $(C_6-C_{10})$ арил,  $R^4$  выбран из группы, состоящей из Н- и галогена, и когда Y представляет  $(C_2-C_9)$ гетероарил,  $R^4$  выбран из группы, состоящей из Н- и галогена.
7. Соединение по п.6, где  $R^5$  представляет  $(C_1-C_8)$ алкил, когда Y представляет  $(C_6-C_{10})$ арил, и где  $R^5$  представляет  $(C_1-C_3)$ алкил, когда Y представляет  $(C_2-C_9)$ гетероарил.
8. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:
- (5-бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновой кислоты;
- 2-(5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)этансульфоновой кислоты;
- (5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновой кислоты;
- (5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновой кислоты;
- (5-хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}пиридин-3-ил)метансульфоновой кислоты;
- (5-бром-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновой кислоты
- или их фармацевтически приемлемой соли.
9. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики нарушения или состояния, выбранного из аутоиммунных заболеваний, волчанки, острых и хронических воспалительных состояний, аллергических состояний, инфекции, связанной с воспалением, вирусного, хронического бронхита, ксенотрансплантации, отторжения ткани при трансплантации, атеросклероза, рестеноза, ВИЧ-инфекции и гранулематоза у млекопитающего, включающая количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным при лечении или профилактике такого нарушения или состояния, и фармацевтически приемлемый носитель.
10. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики нарушения или состояния, которое можно лечить или предотвратить ингибированием связывания MIP-1 $\alpha$  и/или RANTES с рецептором CCR1 у млекопитающего, включающая количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное при лечении или профилактике такого нарушения или состояния, и фармацевтически приемлемый носитель.
11. Способ лечения или профилактики нарушения или состояния, выбранного из аутоиммунных заболеваний, волчанки, острых и хронических воспалительных состояний, аллергических состояний, инфекции, связанной с воспалением, вирусного, хронического бронхита, ксенотрансплантации, отторжения ткани при трансплантации, атеросклероза, рестеноза, ВИЧ-инфекции и гранулематоза у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным при лечении или профилактике такого нарушения или состояния.
12. Способ лечения или профилактики нарушения или состояния, которое можно лечить или предотвратить противодействием (созданием антагонизма) рецептору CCR1 у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным при лечении или профилактике такого нарушения или состояния.
13. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики нарушения или состояния, которое можно лечить или предупредить противодействием (созданием антагонизма) CCR1-рецептору у млекопитающего, включающая количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное для создания антагонизма CCR1-рецептору, и фармацевтически приемлемый носитель.
14. (5-Хлор-2-{2-[4-(4-фторбензил)-2R,5S-диметилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтокси}фенил)метансульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль.
15. Соединение по п.8 или 14, где соединение представляет фармацевтически приемлемую соль калия или кальция.
16. Соединение по п.8 или 14, где соединение представляет фармацевтически приемлемую соль аргинина или этилендиамина.

