



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 22 015 T2 2008.06.05

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 453 804 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 22 015.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP02/12997

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 803 781.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/045917

(86) PCT-Anmeldetag: 20.11.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 05.06.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 08.09.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 22.08.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 05.06.2008

(51) Int Cl.⁸: C07D 211/18 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

C07D 295/12 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

334819 P 30.11.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

DU BOIS, Daisy Joe, Palo Alto, CA 94304, US;
WANG, Beihan, Santa Clara, CA 95051, US

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: CCR-3-REZEPTORANTAGONISTEN VII

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft CCR-3-Rezeptorantagonisten, Arzneimittel, die sie enthalten, deren Verwendung zur Behandlung von CCR-3-vermittelten Erkrankungen wie Asthma und Verfahren zur deren Herstellung.

[0002] Gewebeeosinophilie ist ein Merkmal einer Anzahl von pathologischen Zuständen wie Asthma, Rhinitis, Ekzem und parasitären Infektionen (siehe Bousquet, J. et al., N. Eng. J. Med., 323: 1033-1039 (1990) und Kay, A. B. und Corrigan, C. J. Br. Med. Bull., 48: 51-64 (1992)). Bei Asthma werden eine Akkumulation und Aktivierung von Eosinophilen mit einer Schädigung an bronchialem Epithelgewebe und Überempfindlichkeit gegenüber Konstriktor-Mediatoren in Zusammenhang gebracht. Es ist bekannt, dass Chemokine wie RANTES, Eotaxin und MCP-3 Eosinophile aktivieren (siehe Baggioolini, M. und Dahinden, C. A. Immunol. Today, 15: 127-133 (1994), Rot, A. M. et al., J. Exp. Med., 176, 1489-1495 (1992) und Ponath P. D. et al., J. Clin. Invest., Vol. 97, #3, 604-612 (1996)). Jedoch im Gegensatz zu RANTES und MCP-3, welche auch die Migration anderer Leukozyten-Zellarten verursachen, ist Eotaxin selektiv chemotaktisch für Eosinophile (siehe Griffith-Johnson, D. A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 197: 1167 (1993) und Jose, P. J. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 207, 788 (1994)). An der Stelle der Eotaxinverabreichung, ob durch intradermale oder intraperitoneale Injektion oder Aerosolinhalation, wurde eine spezifische Ansammlung von Eosinophilen beobachtet (siehe Griffith-Johnson, D. A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 197: 1167 (1993); Jose, P. J. et al., J. Exp. Med., 179, 881-887 (1994); Rothenberg, M. E. et al., J. Exp. Med., 181, 1211 (1995) und Ponath. P. D., J. Clin. Invest., Vol. 97, #3, 604-612 (1996)).

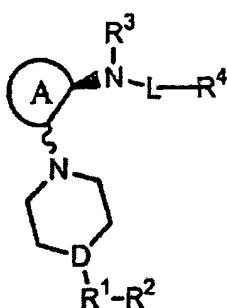
[0003] Glukokortikoide wie Dexamethason, Methylprednisolon und Hydrokortison sind zur Behandlung vieler Störungen, die Eosinophile betreffen, einschließlich Bronchialasthma (R. P. Schleimer et. al., Am. Rev. Respir. Dis., 141, 559 (1990)) verwendet worden. Von den Glukokortikoiden wird angenommen, dass sie das IL-5 und IL-3 vermittelte Überleben der Eosinophilen in diesen Erkrankungen inhibieren. Jedoch kann eine anhaltende Verwendung von Glukokortikoiden zu Nebenwirkungen wie Glaukom, Osteoporose und Wachstumsverzögerung bei den Patienten führen (siehe Hanania N. A. et al., J. Allergy and Clin. Immunol., Vol. 96, 571-579 (1995) und Saha M. T. et al., Acta Paediatrica, Vol. 86, #2, 138-142 (1997)). Es ist deshalb wünschenswert, alternative Mittel zur Behandlung von Erkrankungen, die Eosinophile betreffen, zu erhalten, um diese unerwünschten Nebenwirkungen nicht erleiden zu müssen.

[0004] Vor kurzem wurde der CCR-3-Rezeptor als ein wichtiger Chemokinrezeptor identifiziert, den Eosinophile für deren Response zu Eotaxin, RANTES und MCP-3 verwenden. Sobald in eine murine pre-β-Lymphomlinie transfiziert, bindet CCR-3 Eotaxin, RANTES und MCP-3 und überträgt chemotaktische Reaktionen von diesen Zellen auf Eotaxin, RANTES und MCP-3 (siehe Ponath, P. D. et al., J. Exp. Med., 183, 2437-2448 (1996)). Der CCR-3-Rezeptor wird an der Oberfläche von Eosinophilen, T-Zellen (Subtyp Th-2), Basophilen und Mastzellen exprimiert und ist für Eotaxin hoch selektiv. Studien haben gezeigt, dass die Vorbehandlung von Eosinophilen mit einem anti-CCR-3-mAb die eosinophile Chemotaxis zu Eotaxin, RANTES und MCP-3 vollständig inhibiert, (siehe Heath H. et al., J Clin. Invest., Vol. 99, #2, 178-184 (1997)). Die von den Anmeldern herausgegebenen U.S. Patente: U.S. Patent Nr. 6 140 344 und 6 166 015 und die veröffentlichte EP Anmeldung EP903349 (veröffentlicht 24. März 1999) offenbart CCR-3-Antagonisten, welche die Eosinophilen-Rekrutierung durch Chemokine wie Eotaxin inhibieren.

[0005] Folglich sollte, dadurch dass die Fähigkeit des CCR-3-Rezeptors RANTES, MCP-3 und Eotaxin zu binden blockiert wird und dadurch Vorbeugen der Eosinophilen-Rekrutierung eine Behandlung von eosinophil vermittelten entzündlichen Erkrankungen bereitgestellt werden.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, welche imstande sind, die Bindung von Eotaxin zu dem CCR-3-Rezeptor zu inhibieren und dadurch ein Mittel zur Bekämpfung von eosinophil induzierten Erkrankungen wie Asthma bereitstellen.

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



(I)

wobei:

R¹ Methylen oder Ethylen ist;R² ein Phenyl ist, das gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Halogen, Cyano und Nitro substituiert ist;R³ Wasserstoff, Alkyl, Acyl, Aryl oder Arylalkyl ist;

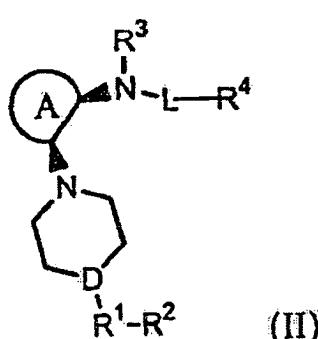
Ring A ein Cyclopentyl ist;

D N oder C-R^b ist;L -C(=O)-, -C(=S)-, -SO₂-, -C(=O)N(R^a)-, -C(=S)N(R^a)-, -SO₂N(R^a)-, -C(=O)O-, -C(=S)O-, -S(=O)₂O- ist;R⁴ Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Heteroalkyl oder Acylalkyl ist;R^a Wasserstoff, Alkyl, Acyl, Aryl, Arylalkyl, Alkoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl ist; undR^b Wasserstoff oder Alkyl ist;

und Ester, Carbamate von hydroxyfunktionellen Gruppen in Verbindungen der Formel (I), einzelne Enantiomere, racemische und nicht racemische Gemische von Enantiomeren und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

[0008] Ferner werden innerhalb der vorstehend definierten Verbindungen [sie werden nachstehend mit (i) bezeichnet] die nachstehenden Verbindungen bevorzugt:

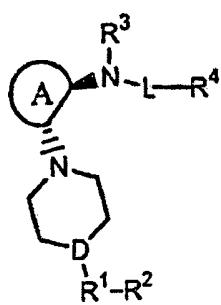
(ii) Die Verbindung von (i), welche eine Verbindung der Formel (II) ist:



(II)

wobei R¹ bis R⁴, A, D und L wie in (i) definiert sind.

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

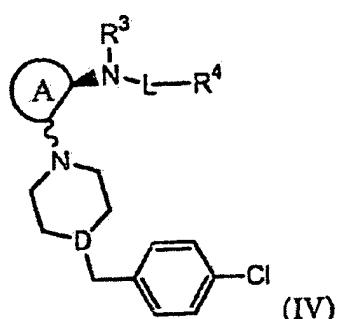


(III)

wobei R¹ bis R⁴, A, D und L wie in (i) definiert sind.(iv) Die Verbindung eines von (i) bis (iii), wobei R¹ Methylen ist.(v) Die Verbindung eines von (i) bis (iii), wobei R² 4-Chlorphenyl oder 3,4-Dichlorphenyl ist.(vi) Die Verbindung eines von (i) bis (iii), wobei R³ Wasserstoff ist.

(vii) Die Verbindung eines von (i) bis (iii), wobei L -C(=O)-, -SO₂-, -C(=O)N(R^a)-, -C(=S)N(R^a)- oder -C(=O)O- ist.

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



wobei R³ bis R⁴, A, D und L wie in (i) definiert sind.

(ix) Die Verbindung eines von (i) bis (viii), wobei R⁴ Cyclohexyl, Allyl, Isopropyl, n-Butyl oder 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl ist.

(x) Die Verbindung von (i), welche

Cyclohexancarbonsäure-((1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl)amid;

((1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl)-3-cyclohexylharnstoff;

1-Allyl-3-((1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl)harnstoff;

1-((1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl)-3-isopropylharnstoff;

1-Butyl-3-((1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl)harnstoff;

3-(3-((1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl)ureido)propionsäureethylester;

oder ein Salz davon ist;

[0009] In einer zweiten Ausführungsform stellt diese Erfindung Arzneimittel bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Exzipienten enthalten.

[0010] In einer dritten Ausführungsform stellt diese Erfindung hier offenbare Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit.

[0011] In einer vierten Ausführungsform werden hier neue Zwischenprodukte offenbart, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nützlich sind.

[0012] In einer fünften Ausführungsform stellt diese Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung in der medizinischen Therapie oder Diagnose, besonders zur Verwendung bei der Behandlung von CCR-3-vermittelten Erkrankungen, einschließlich Atemwegserkrankungen wie Asthma bereit.

[0013] In einer sechsten Ausführungsform stellt diese Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments bereit, das zur Behandlung einer Erkrankung (z.B. Asthma) in einem Säuger nützlich ist, die durch Verabreichung eines CCR-3-Rezeptorantagonisten behandelbar ist.

[0014] Wenn nicht anders angegeben, haben die nachstehenden Begriffe, die in der Beschreibung und Patentansprüchen verwendet werden, die nachstehend angegebenen Bedeutungen.

[0015] „Acyl“ bedeutet einen Rest -C(O)R, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Phenyl oder Phenylalkyl ist, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl und Phenylalkyl wie hier definiert sind. Repräsentative Beispiele schließen Formyl, Acetyl, Cyclohexylcarbonyl, Cyclohexylmethylcarbonyl, Benzoyl, Benzylcarbonyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0016] „Acylalkyl“ bedeutet einen Rest -Alkylen-C(O)R, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Benzyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist. Repräsentative Beispiele schließen Methylcarbonylmethyl, 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl, 2-(Methoxycarbonyl)ethyl, 2-Carboxyethyl ein.

[0017] „Acylamino“ bedeutet einen Rest -NR'C(O)R, wobei R' Wasserstoff oder Alkyl ist, und R Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Phenyl oder Phenylalkyl ist, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl und Phenylalkyl wie hier definiert sind. Repräsentative Beispiele schließen Formylamino, Acetylamino, Cyclohexylcarbonylamino, Cyclohexylmethylcarbonylamino, Benzoylamino, Benzylcarbonylamino ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0018] „Alkoxy“ bedeutet einen Rest -OR, wobei R ein Alkyl wie hier definiert ist, z.B. Methoxy, Ethoxy, Propanoxy, Butoxy.

[0019] „Alkoxycarbonyl“ bedeutet einen Rest -C(O)-R, wobei R Alkoxy wie hier definiert ist.

[0020] „Alkenyl“ bedeutet einen linearen einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit zwei bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, der mindestens eine Doppelbindung enthält, z.B. Ethenyl, Propenyl.

[0021] „Alkyl“ bedeutet einen linearen gesättigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten gesättigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl.

[0022] „Alkylamino“ oder „Monoalkylamino“ bedeutet einen Rest -NHR, wobei R ein Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylrest wie hier definiert darstellt. Repräsentative Beispiele schließen Methylamino, Ethylamino, Isopropylamino, Cyclohexylamino ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0023] „Alkylen“ bedeutet einen linearen gesättigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten gesättigten zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, z.B. Methylen, Ethylen, 2,2-Dimethylethylen, Propylen, 2-Methylpropylen, Butylen, Pentylen.

[0024] „Alkinyl“ bedeutet einen linearen einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit zwei bis sechs Kohlenstoffatomen oder einen verzweigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, der mindestens eine Dreifachbindung enthält, z.B. Ethinyl, Propinyl.

[0025] „Alkylsulfonyl“ bedeutet einen Rest -S(O)₂R, wobei R ein Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylrest wie hier definiert ist, z.B. Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Butylsulfonyl, Cyclohexylsulfonyl.

[0026] „Alkylsulfinyl“ bedeutet einen Rest -S(O)R, wobei R ein Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylrest wie hier definiert ist, z.B. Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Propylsulfinyl, Butylsulfinyl, Cyclohexylsulfinyl.

[0027] „Alkylthio“ bedeutet einen Rest -SR, wobei R ein Alkyl wie vorstehend definiert ist, z.B. Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio.

[0028] „Aryl“ bedeutet einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 10 Ringatomen, welcher gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, vorzugsweise einem, zwei oder drei Substituenten, die vorzugsweise aus Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Heteroalkyl, Acyl, Acylamino, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, -SO₂NR'R" (wobei R' und R" unabhängig Wasserstoff oder Alkyl sind), Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy oder Ethylendioxy ausgewählt sind. Insbesondere schließt der Begriff Aryl Phenyl, Chlorphenyl, Fluorphenyl, Methoxyphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und die Derivate davon ein, ist aber nicht darauf beschränkt.

[0029] „Arylen“ bedeutet einen zweiwertigen Arylrest wie vorstehend definiert.

[0030] „Arylalkyl“ bezieht sich wie hier definiert auf einen Alkylrest, in welchem eines der Wasserstoffatome des Alkylrests mit einem Arylrest ersetzt ist. Typische Arylalkylreste schließen Benzyl, 2-Phenylethan-1-yl, Naphthylmethyl, 2-Naphthylethan-1-yl, Naphthobenzyl, 2-Naphthophenylethan-1-yl ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0031] „Aryloxy“ bedeutet einen Rest -O-R, wobei R ein Arylrest wie hier definiert ist.

[0032] „Carbamoyl“ bedeutet den Rest -C(=O)NH₂.

[0033] „Cycloalkyl“ bezieht sich auf einen gesättigten einwertigen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit drei bis sieben Ringkohlenstoffen, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl.

[0034] „Cycloalkylalkyl“ bedeutet einen Rest $-R^xR^y$, wobei R^x ein Alkylenrest ist und R^y ein Cycloalkylrest wie hier definiert ist, z.B. Cyclohexylmethyl.

[0035] „Dialkylamino“ bedeutet einen Rest $-NRR'$, wobei R und R' unabhängig ein Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl wie hier definiert darstellen. Repräsentative Beispiele schließen Dimethylamino, Methylethylamino, Di(1-methylethyl)amino, (Cyclohexyl)(methyl)amino, (Cyclohexyl)(ethyl)amino, (Cyclohexyl)(propyl)amino, (Cyclohexylmethyl)(methyl)amino, (Cyclohexylmethyl)(ethyl)amino ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0036] „Halogen“ bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor und Chlor.

[0037] „Halogenalkyl“ bedeutet Alkyl, das mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiert ist, z.B. $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$.

[0038] „Heteroaryl“ bedeutet einen monocyclischen oder bicyclischen Rest mit 5 bis 12 Ringatomen mit mindestens einem aromatischen Ring, der ein, zwei oder drei Ringheteroatome enthält, die aus N, O oder S ausgewählt sind, die übrigen Ringatome sind C, mit dem Verständnis, dass der Bindungspunkt des Heteroarylrests am aromatischen Ring sein wird. Der Heteroarylring ist gegebenenfalls unabhängig substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, vorzugsweise einem oder zwei Substituenten, die aus Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Heteroalkyl, Acyl, Acylamino, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (wobei R' und R'' unabhängig Wasserstoff oder Alkyl sind), Alkoxy, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy oder Ethylenedioxy ausgewählt sind. Insbesondere schließt der Begriff Heteroaryl Pyridyl, Furanyl, Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Benzofuranyl, Tetrahydrobenzofuranyl, Isobenzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzotriazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzoxazolyl, Chinolyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolyl, Benzimidazolyl, Benzisoxazolyl oder Benzothienyl und Derivate davon ein, ist aber nicht darauf beschränkt.

[0039] „Heteroarylen“ bedeutet einen zweiwertigen Heteroarylrest wie vorstehend definiert.

[0040] „Heteroarylalkyl“ bedeutet einen Alkylrest wie hier definiert, in welchem eines der Wasserstoffatome des Alkylrests mit einem Heteroarylrest ersetzt ist.

[0041] „Heteroalkyl“ bedeutet einen Alkylrest wie hier definiert, wobei ein, zwei oder drei Wasserstoffatome durch einen Substituenten ersetzt worden sind, der unabhängig aus $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$ und $-\text{S(O)}_n\text{R}^d$ (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist) ausgewählt ist, mit dem Verständnis, dass der Bindungspunkt des Heteroalkylrests über ein Kohlenstoffatom erfolgt, wobei R^a Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist; R^b und R^c unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl sind; wenn n 0 ist, R^d Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist, und wenn n 1 oder 2 ist, R^d Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Amino, Acylamino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist; Repräsentative Beispiele schließen 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-1-hydroxymethylmethylethyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 1-Hydroxymethylethyl, 3-Hydroxybutyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 2-Hydroxy-1-methylpropyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Methylsulfonylethyl, Aminosulfonylmethyl, Aminosulfonylethyl, Aminosulfonylpropyl, Methylaminosulfonylmethyl, Methylaminosulfonylethyl, Methylaminosulfonylpropyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0042] „Hydroxyalkyl“ bedeutet einen Alkylrest wie hier definiert, der mit einem oder mehreren, vorzugsweise einem, zwei oder drei Hydroxygruppen substituiert ist, mit der Maßgabe, dass dasselbe Kohlenstoffatom nicht mehr als eine Hydroxygruppe trägt. Repräsentative Beispiele schließen 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 1-(Hydroxymethyl)-2-methylpropyl, 2-Hydroxybutyl, 3-Hydroxybutyl, 4-Hydroxybutyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 3,4-Dihydroxybutyl und 2-(Hydroxymethyl)-3-hydroxypropyl, vorzugsweise 2-Hydroxyethyl, 2,3-Dihydroxypropyl und 1-(Hydroxymethyl)-2-hydroxyethyl ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Folglich wird, wie hier verwendet der Begriff „Hydroxyalkyl“ verwendet, um eine Untergruppe von Heteroalkylresten zu definieren.

[0043] „Abgangsgruppe“ hat jene Bedeutung, die herkömmlich in der synthetischen organischen Chemie damit assoziiert wird, d.h. ein Atom oder eine Gruppe, die durch ein Nukleophil ersetzt werden kann und schließt Halogen (wie Chlor, Brom und Iod), Alkansulfonyloxy, Arensulfonyloxy, Alkylcarbonyloxy (z.B. Acetoxy), Arylcarbonyloxy, Mesyloxy, Tosyloxy, Trifluormethansulfonyloxy, Aryloxy (z.B. 2,4-Dinitrophenoxy), Methoxy,

N,O-Dimethylhydroxylamino ein.

[0044] „Optional“ oder „gegebenenfalls“ bedeutet, dass der anschließend beschriebene Fall oder Umstand vorkommen kann aber nicht muss, und dass die Beschreibung Beispiele einschließt, wobei der Fall oder Umstand vorkommt und Beispiele, in welchen nicht. Zum Beispiel bedeutet „Arylrest gegebenenfalls mit einem Alkylrest mono- oder disubstituiert“, dass das Alkyl vorliegen kann aber nicht muss, und die Beschreibung schließt Situationen ein, wobei der Arylrest mit einem Alkylrest mono- oder disubstituiert ist und Situationen, wobei der Arylrest nicht mit dem Alkylrest substituiert ist.

[0045] Ein „pharmazeutisch verträglicher Exzipient“ bedeutet einen Exzipienten, der bei der Herstellung eines Arzneimittels nützlich ist, der im Allgemeinen sicher, nicht-toxisch und weder biologisch noch sonst unerwünscht ist, und schließt einen Exzipienten ein, der für die tierärztliche Verwendung wie auch die menschliche pharmazeutische Verwendung verträglich ist. Ein „pharmazeutisch verträglicher Exzipient“ wie in der Beschreibung und den Patentansprüchen verwendet, schließt sowohl einen als auch mehr als einen derartigen Exzipienten ein.

[0046] „Pharmazeutisch verträgliches Salz“ einer Verbindung bedeutet ein Salz, das pharmazeutisch verträglich ist, und das die gewünschte pharmakologische Wirkung der Ausgangsverbindung besitzt. Derartige Salze schließen: (1) Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen gebildet werden; oder die mit organischen Säuren wie Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Cyclopentanpropionsäure, Glycolsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure, Malonsäure, Bersteinsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, 3-(4-Hydroxybenzoyl)benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 1,2-Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Chlorbenzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, 4-Methylbicyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carbonsäure, Glucoheptonsäure, 3-Phenylpropionsäure, Trimethyllessigsäure, tert-Butylesigsäure, Laurylschwefelsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Hydroxynaphthoësäure, Salicysäure, Stearinäsure, Muconsäure gebildet werden; oder (2) Salze, die gebildet werden, wenn ein in der Ausgangsverbindung vorliegendes saures Proton entweder durch ein Metallion, z.B. ein Alkalimetallion, ein Erdalkalimetallion oder ein Aluminiumion ersetzt wird; oder mit einer organischen Base wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Tromethamin, N-Methylglucamin koordiniert, ein.

[0047] „Phenylalkyl“ bezieht sich auf einen Alkylrest wie hier definiert, in welchem eines der Wasserstoffatome des Alkylrests durch ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl ersetzt worden ist.

[0048] „Schutzgruppe“ bezieht sich auf eine Gruppierung von Atomen, die, wenn sie an eine reaktive Gruppe in einem Molekül gebunden ist, deren Reaktivität maskiert, verringert oder unterdrückt. Beispiele für Schutzgruppen können in T. W. Green und P. G. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2. Aufl., 1991) und Harrison und Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vol. 1-8 (John Wiley und Söhne, 1971-1996) gefunden werden. Repräsentative Aminoschutzgruppen schließen Formyl, Acetyl, Trifluoracetyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl (CBZ), tert-Butoxycarbonyl (Boc), Trimethylsilyl (TMS), 2-Trimethylsilylethansulfonyl (SES), Trityl und substituierte Tritylgruppen, Allyloxycarbonyl, 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (FMOC), Nitroveratryloxycarbonyl (NVOC) ein. Repräsentative Hydroxyschutzgruppen schließen jene ein, wobei die Hydroxygruppe entweder acyliert oder alkyliert wird wie Benzyl und Tritylether wie auch Alkylether, Tetrahydropyranylether, Trialkylsilylether und Allylether.

[0049] „Behandeln“ oder „Behandlung“ einer Erkrankung schließt: (1) Vorbeugen der Erkrankung, d.h. Bewirken, dass sich die klinischen Symptome der Erkrankung in einem Säuger, welcher der Erkrankung ausgesetzt ist oder dafür anfällig sein kann, aber der jetzt noch keine Symptome der Erkrankung verspürt oder zeigt, nicht entwickeln; (2) Inhibieren der Erkrankung, d.h. Verhindern oder Verringern der Krankheitsentwicklung oder ihrer klinischen Symptome; oder (3) Lindern der Erkrankung, d.h. Bewirken einer Regression der Erkrankung oder ihrer klinischen Symptome ein.

[0050] Eine „therapeutisch wirksame Menge“ bedeutet die Menge an Verbindung, die, wenn sie an einen Säuger zur Behandlung einer Erkrankung verabreicht wird, ausreichend ist, um eine derartige Behandlung der Erkrankung zu bewirken. Die „therapeutisch wirksame Menge“ wird variieren, abhängig von der Verbindung, der Erkrankung und ihrer Schwere und dem Alter, Gewicht u.s.w. des zu behandelnden Säugers.

[0051] „Prodrugs“ bedeutet jede Verbindung, welche in vivo einen wirksamen Ausgangsarzneistoff gemäß der Formel I freisetzt, wenn ein derartiges Prodrug an einen Säuger verabreicht wird.

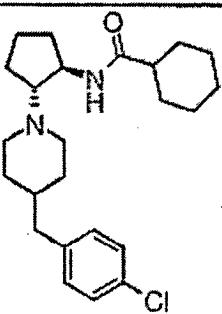
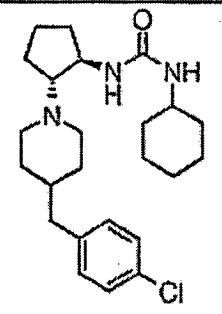
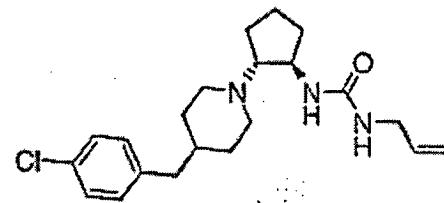
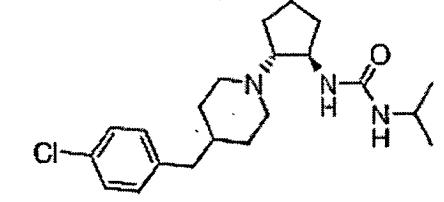
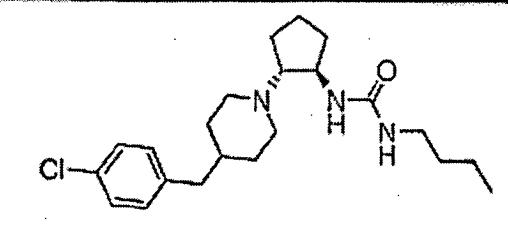
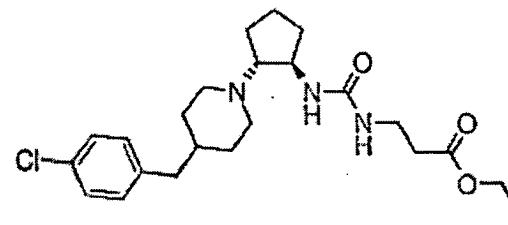
[0052] Prodrugs einer Verbindung der Formel I werden durch Modifizieren der in Verbindung der Formel I vorliegenden funktionellen Gruppen auf eine derartige Weise hergestellt, dass die Modifikationen in vivo gespalten werden können, um die Ausgangsverbindung freizusetzen. Prodrugs schließen Verbindungen der Formel I ein, wobei eine Hydroxy-, Amino- oder Sulfhydrylgruppe in einer Verbindung der Formel I an einen beliebigen Rest gebunden ist, der in vivo gespalten werden kann, um die freie Hydroxyl-, Amino- beziehungsweise Sulfhydrylgruppe zu regenerieren. Beispiele für Prodrugs schließen Ester (z.B. Acetat, Formiat und Benzoatderivate), Carbamate (z.B. N,N-Dimethylaminocarbonyl) von hydroxyfunktionellen Gruppen in Verbindungen der Formel I ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0053] Verbindungen, welche dieselbe Molekularformel aufweisen, aber sich in der Bindungsart oder -sequenz deren Atome oder in der Anordnung deren Atome im Raum unterscheiden, werden als „Isomere“ bezeichnet. Isomere, welche sich in der Anordnung deren Atome im Raum unterscheiden, werden als „Stereoisomere“ bezeichnet. Stereoisomere, welche keine Spiegelbilder voneinander sind, werden als „Diastereomere“ bezeichnet und jene, welche nicht deckungsgleiche Spiegelbilder voneinander sind, werden als „Enantiomere“ bezeichnet. Wenn eine Verbindung ein asymmetrisches Zentrum aufweist, zum Beispiel wenn ein Kohlenstoffatom an vier verschiedene Reste gebunden ist, ist ein Paar von Enantiomeren möglich. Ein Enantiomer kann anhand der absoluten Konfiguration seines asymmetrischen Zentrums charakterisiert werden und wird durch die R- und S-Sequenzregeln von Cahn und Prelog oder auf die Art und Weise, in welcher das Molekül die Ebene von polarisiertem Licht dreht, beschrieben und wird als rechtsdrehend oder linksdrehend (d.h. als (+) beziehungsweise (-)-Isomere) bezeichnet. Eine chirale Verbindung kann entweder als einzelnes Enantiomer oder als Gemisch davon vorliegen. Ein Gemisch, welches gleiche Anteile der Enantiomere enthält, wird „racemisches Gemisch“ genannt.

[0054] Die Verbindungen dieser Erfindung können ein oder mehrere asymmetrische Zentren besitzen; derartige Verbindungen können folglich als einzelne (R)- oder (S)-Stereoisomere oder als Gemische davon hergestellt werden. Wenn nicht anders angezeigt, soll die Beschreibung oder Benennung einer speziellen Verbindung in der Beschreibung und den Patentansprüchen sowohl einzelne Enantiomere als auch racemische oder andere Gemische davon einschließen. Die Verfahren zur Feststellung der Stereochemie und die Trennung von Stereoisomeren sind auf dem Fachgebiet bekannt, (siehe Besprechung in Kapitel 4 von „Advanced Organic Chemistry“, 4. Auflage, J. March, John Wiley und Söhne, New York, 1992).

[0055] Im Allgemeinen basiert die in dieser Anmeldung verwendete Nomenklatur auf AUTONOM™, einem Computersystem des Beilstein-Instituts zur Generierung der systematischen IUPAC Nomenklatur. Zum Beispiel wird eine Verbindung der Formel (I), wobei R¹ Methylen ist; R² 4-Chlorphenyl ist; L C(=O) ist; A Cyclopentyl ist; R³ Wasserstoff ist; R⁴ Cyclohexyl ist; und D -CH- ist (Beispiel 1): Cyclohexancarbonsäure-{2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}amid genannt.

[0056] Repräsentative Verbindungen der Formel (I) werden in der nachstehenden Tabelle gezeigt.

Struktur	Schmp. (°C)	Beispiel
		1
		3
		2
		2
		2
		2

[0057] Während die allgemeinste Definition dieser Erfindung zuvor beschrieben wird, werden gewisse Verbindungen der Formel (I) bevorzugt.

[0058] Eine bevorzugte erfindungsmäßige Verbindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R¹ Methylen ist.

[0059] Verbindungen der Formel (I) binden unerwartet stark an den CCR3-Rezeptor.

[0060] Eine bevorzugte erfindungsmäßige Verbindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R² Methyl, Ethyl, Methoxy, Trifluormethyl, Chlor, Fluor oder Brom; am stärksten bevorzugt 4-Nitrophenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Chlorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 3-Methyl-4-nitrophenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3-Chlor-4-fluorophenyl oder 3,4-Dichlorphenyl ist. Besonders bevorzugt werden 4-Chlorphenyl oder 3,4-Dichlorphenyl.

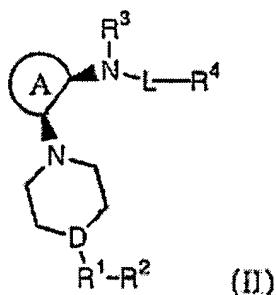
[0061] Eine bevorzugte erfindungsmäßige Verbindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R³ Wasserstoff oder Methyl, vorzugsweise Wasserstoff ist.

[0062] Eine bevorzugte erfindungsmäßige Verbindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei L -C(=O)-, -SO₂-, -C(=O)N(R^a)-, -C(=S)N(R^a)- oder -C(=O)O- ist. Stärker bevorzugt werden Verbindungen, wobei L -C(=O)-, -C(=O)N(R^a)-, am stärksten bevorzugt -C(=O)N(R^a)- ist. Im Vorstehenden ist R^a vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, am stärksten bevorzugt Wasserstoff.

[0063] Eine bevorzugte erfindungsmäßige Verbindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei D N ist. Wenn D C-R^b ist, werden Verbindungen bevorzugt, wobei R^b Wasserstoff ist.

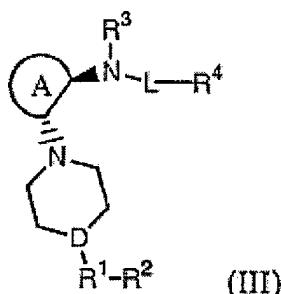
[0064] Eine bevorzugte erfindungsmäßige Verbindung ist eine Verbindung der Formel (I), wobei R⁴ Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkyl-alkenyl oder Acylalkyl; stärker bevorzugt Cyclohexyl, Allyl, Isopropyl, n-Butyl oder 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl ist.

[0065] Eine spezifische Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (II):



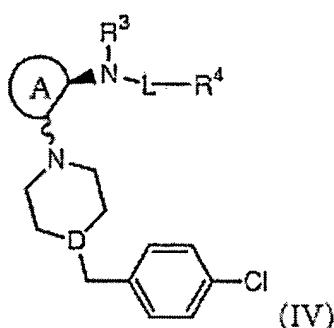
wobei R¹ bis R⁴, A, D und L eine der hier beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

[0066] Eine spezifische Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (III):



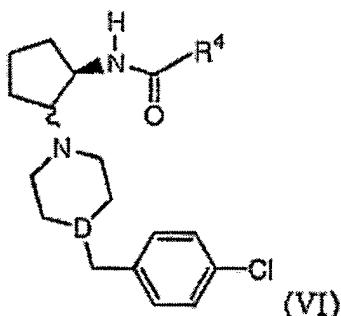
wobei R¹ bis R⁴, A, D und L eine der hier beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

[0067] Eine spezifische Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (IV):



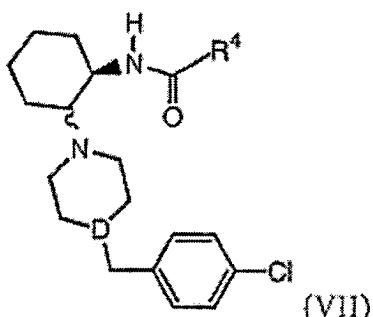
wobei R³, R⁴, A, D und L eine der hier beschriebenen Bedeutungen aufweisen.

[0068] Eine spezifische Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (VI):



wobei R⁴ und D eine der hier definierten Bedeutungen aufweisen.

[0069] Eine spezifische Verbindung der Formel (I) ist eine Verbindung der Formel (VII):



wobei R⁴ und D eine der hier definierten Bedeutungen aufweisen.

[0070] Besonders bevorzugte erfindungsmäßige Verbindungen sind:

Cyclohexancarbonsäure-{(1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}amid;
 {(1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}-3-cyclohexylharnstoff;
 1-Allyl-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}harnstoff;
 1-{(1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}-3-isopropylharnstoff;
 1-Butyl-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}harnstoff;
 3-(3-{(1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}ureido)propionsäureethylester;
 oder ein Salz davon.

[0071] Die erfindungsmäßigen Verbindungen sind CCR-3-Rezeptorantagonisten und inhibieren die Eosinophilien-Rekrutierung durch CCR-3-Chemokine wie RANTES, Eotaxin, MCP-2, MCP-3 und MCP-4. Verbindungen dieser Erfindung und Zusammensetzungen, welche diese enthalten, sind bei der Behandlung von eosinophil induzierten Erkrankungen wie entzündlichen oder allergischen Erkrankungen, einschließlich allergischen Erkrankungen des Respirationstrakts wie Asthma, allergischer Rhinitis, Hypersensitivitätserkrankungen der Lunge, Hypersensitivitätspneumonitis, eosinophilen Pneumonien (z.B. chronischer eosinphiler Pneumonie); entzündlichen Darmerkrankungen (z.B. Crohn-Krankheit und Colitis ulcerosa); und Psoriasis und entzündlichen Dermatosen wie Dermatitis und Ekzem nützlich.

[0072] Die CCR-3 antagonistische Wirkung der Verbindungen dieser Erfindung kann durch in vitro Assays wie Ligandenbindungs- und Chemotaxisassays wie ausführlicher in den Beispielen 4, 5 und 6 beschrieben, gemessen werden. Die in vivo Wirkung kann an Ovalbumin verursachtem Asthma in einem Balb/c Mäusemodell wie ausführlicher in Beispiel 7 beschrieben, untersucht werden.

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

[0074] Therapeutisch wirksame Mengen an Verbindungen der Formel (I) können von annähernd 0,01-20 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers pro Tag; vorzugsweise etwa 0,1-10 mg/kg/Tag reichen. So würde der Dosierungsbereich für eine Verabreichung an eine Person mit 70 kg am stärksten bevorzugt etwa 7 mg bis 0,7 g pro Tag betragen.

[0075] Im Allgemeinen werden Verbindungen dieser Erfindung als Arzneimittel auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: orale, transdermale, Inhalation (z.B. intranasale oder orale Inhalation) oder parenterale (z.B. intramuskuläre, intravenöse oder subkutane) Verabreichung. Eine bevorzugte Art und Weise der Verabreichung ist oral unter Verwendung eines einfachen täglichen Dosierungsschemas, welches gemäß dem Grad des Gebrechens angepasst werden kann. Zusammensetzungen können die Form von Tabletten, Pillen, Kapseln, Semifeststoffen, Pulvern, Formulierungen mit verlängerter Freisetzung, Lösungen, Suspensionen, Liposomen, Elixieren oder allen anderen passenden Zusammensetzungen annehmen. Eine andere bevorzugte Art und Weise der Verabreichung von Verbindungen dieser Erfindung ist die Inhalation. Diese ist ein wirksames Mittel zur Abgabe eines therapeutischen Mittels direkt an den Respirationstrakt zur Behandlung von Erkrankungen wie Asthma und anderen ähnlichen oder verwandten Erkrankungen des Respirationstraktes (siehe U.S. Pat. Nr. 5 607 915).

[0076] Die Wahl der Formulierung hängt von verschiedenen Faktoren wie der Art und Weise der Arzneimittelverabreichung und der Bioverfügbarkeit der Arzneistoffsubstanz ab. Für die Abgabe via Inhalation kann die Verbindung als flüssige Lösungen oder Suspensionen, Aerosoltreibgase oder trockenes Pulver formuliert und in einen für die Verabreichung geeigneten Spender geladen werden. Es gibt drei Arten von pharmazeutischen Inhalationsgeräten: Vernebler zur Inhalation, Dosieraerosole (MDI) und Trockenpulverinhalatoren (DPI). Verneblergeräte erzeugen einen Luftstrom von hoher Geschwindigkeit, der verursacht, dass die therapeutischen Wirkstoffe (welche in flüssiger Form formuliert worden sind) als Nebel versprüht werden, welcher in den Respirationstrakt des Patienten befördert wird. MDI's weisen typischerweise eine mit einem komprimierten Gas abgepackte Formulierung auf. Bei Betätigung stößt die Vorrichtung eine abgemessene Menge an therapeutischen Wirkstoff neben komprimiertem Gas aus und liefert so ein zuverlässiges Verfahren zur Verabreichung einer festgesetzten Menge an Wirkstoff. DPI's verabreichen therapeutische Wirkstoffe in der Form eines frei strömenden Pulvers, das in dem Inspirationsluftstrom des Patienten während des Atmens durch die Vorrichtung dispergiert werden kann. Um ein frei strömendes Pulver zu Stande zu bringen, wird der therapeutische Wirkstoff mit einem Exzipienten wie Lactose formuliert. Eine abgemessene Menge an Therapeutikum wird in einer Kapselform eingelagert und wird an den Patienten bei jeder Betätigung abgegeben. Vor kurzem sind pharmazeutische Formulierungen besonders für Arzneimittel, welche geringe Bioverfügbarkeit zeigen, entwickelt worden, basierend auf dem Prinzip, dass die Bioverfügbarkeit durch Vergrößern der Oberfläche, d.h. Vermindern der Teilchengröße, erhöht werden kann. Zum Beispiel beschreibt U.S. Pat. Nr. 4 107 288 eine pharmazeutische Formulierung mit Teilchen in dem Größenbereich von 10 bis 1 000 nm, in welcher das wirksame Material von einer vernetzten Matrix von Makromolekülen getragen wird. U.S. Pat. Nr. 5 145 684 beschreibt die Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung, in welcher die Arzneimittelsubstanz in der Gegenwart eines Oberflächenmodifikators zu Nanoteilchen (durchschnittliche Teilchengröße von 400 nm) pulverisiert und dann in einem flüssigen Medium dispergiert wird, um eine pharmazeutische Formulierung zu ergeben, welche eine bemerkenswert hohe Bioverfügbarkeit zeigt.

[0077] Die Zusammensetzungen beinhalten im Allgemeinen eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Exzipienten. Verträgliche Exzipienten sind nicht-toxisch, unterstützen die Verabreichung und beeinflussen den therapeutischen Nutzen der Verbindung der Formel (I) nicht nachteilig. Ein derartiger Exzipient kann jeder Feststoff, Flüssigkeit, Semifeststoff oder im Falle einer Aerosolzusammensetzung ein gasförmiger Exzipient, der im Allgemeinen dem Fachmann verfügbar ist, sein.

[0078] Feste pharmazeutische Exzipienten schließen Stärke, Cellulose, Talk, Glucose, Lactose, Saccharose, Gelatine, Malz, Reis, Mehl, Kreide, Kieselgel, Magnesiumstearat, Natriumstearat, Glycerinmonostearat, Natriumchlorid, getrocknete Magermilch ein. Flüssige und halbfeste Exzipienten können aus Glykol, Propylenglykol, Wasser, Ethanol und verschiedenen Ölen, einschließlich jener von Petroleum, tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs, z.B. Erdnussöl, Sojabohnenöl, Mineralöl, Sesamöl u.s.w. ausgewählt werden. Bevorzugte flüssige Träger, insbesondere für injizierbare Lösungen schließen Wasser, Kochsalzlösung, wässrige Dextrose und Glykole ein.

[0079] Komprimierte Gase können verwendet werden, um eine Verbindung dieser Erfindung in Aerosolform zu verteilen. Geeignete inerte Gase für diesen Zweck sind Stickstoff, Kohlendioxid u.s.w.

[0080] Für liposomale Formulierungen des Arzneimittels zur parenteralen oder oralen Abgabe werden das

Arzneimittel und die Lipide in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. tert-Butanol, Cyclohexan (1% Ethanol) gelöst. Die Lösung wird lyophilisiert, und das Lipidgemisch wird in einem wässrigen Puffer suspendiert, und man lässt es ein Liposom bilden. Gegebenenfalls kann die Liposomengröße durch Beschallung verringert werden (siehe Frank Szoka, Jr. und Demetrios Papahadjopoulos, „Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles (Liposomes)“, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467-508 (1980) und D. D. Lasic, „Novel Applications of Liposomes“, Trends in Biotech., 16: 467-608, (1998)).

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

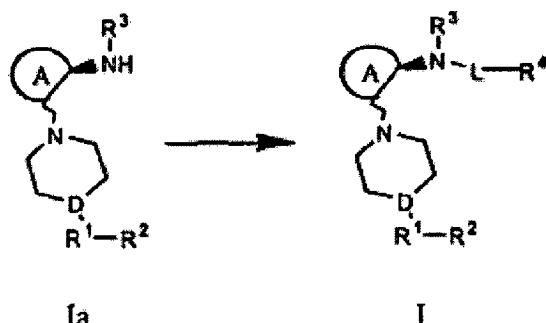
[0082] Die Menge an Verbindung in einer Formulierung kann innerhalb des ganzen Bereichs, welcher von den Fachleuten verwendet wird, variieren. Typischerweise wird die Formulierung etwa von 0,01-99,99 Gew.-% (auf einer Gewichtsprozentbasis (Gew.-%)) einer Verbindung der Formel (I), bezogen auf die gesamte Formulierung enthalten und als Differenz einen oder mehrere geeignete pharmazeutische Exzipienten. Vorzugsweise liegt die Verbindung in einer Menge von etwa 1-80 Gew.-% vor. Repräsentative pharmazeutische Formulierungen, welche eine Verbindung der Formel (I) enthalten, werden in Beispiel 4 beschrieben.

[0083] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auf eine Anzahl von Wegen, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden. Bevorzugte Verfahren schließen die allgemeinen nachstehend beschriebenen Syntheseverfahren ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0084] Die bei der Herstellung verwendeten Startmaterialien und Reagenzien dieser Verbindungen sind entweder von kommerziellen Lieferanten wie Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis., USA), Bachem (Torrance, Calif., USA), Enika-Chemie oder Sigma (St. Louis, Mo., USA), Maybridge (Dist: Ryan Scientific, P.O. Box 6496, Columbia, S.C. 92960), Bionet Research Ltd., (Cornwall PL32 9QZ, UK), Menai Organics Ltd., (Gwynedd, N. Wales, UK), Butt Park Ltd., (Dist. Interchim, Montlucon Cedex, France) erhältlich oder werden durch Verfahren, die den Fachleuten bekannt sind, durch Folgen von Verfahren, die in Bezugnahmen wie Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Bände 1-17 (John Wiley und Söhne, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Bände 1-5 und Ergänzungsbände (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Bände 1-40 (John Wiley und Söhne, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley und Söhne, 1992) und Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Verlag Inc., 1989) dargelegt werden, hergestellt. Diese Schemata erläutern nur einige Verfahren, durch welche die Verbindungen dieser Erfindung synthetisiert werden können, und verschiedene Modifikationen an diesen Schemata können gemacht werden und werden dem Fachmann vorgeschlagen, welcher in dieser Offenbarung nachgesehen hat.

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

[0086] Verbindungen der Formel (I) werden, wie nachstehend gezeigt, im Allgemeinen aus der Aminvorstufe der Formel (Ia) hergestellt.

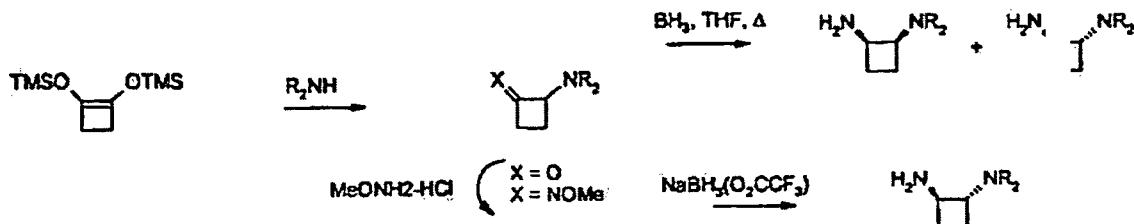


[0087] Die Herstellung von Verbindungen der Formel (Ia) und deren Umwandlung in Verbindungen der Formel I wird in den nachstehenden Schemata 1-8 veranschaulicht.

[0088] Die Schemata 2 und 3 zeigen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia. Eine spezifische Veranschaulichung wird für R¹-R² ist 4-Chlorbenzyl in den Herstellungen 1-6 bereitgestellt. Die Herstel-

lung analoger Verbindungen, wobei R¹ und R² innerhalb des ganzen Bereichs dieser Erfindung variieren, kann von einem Fachmann angesichts dieser Beschreibung und den eingebrachten Bezugnahmen ohne weiteres ausgearbeitet werden.

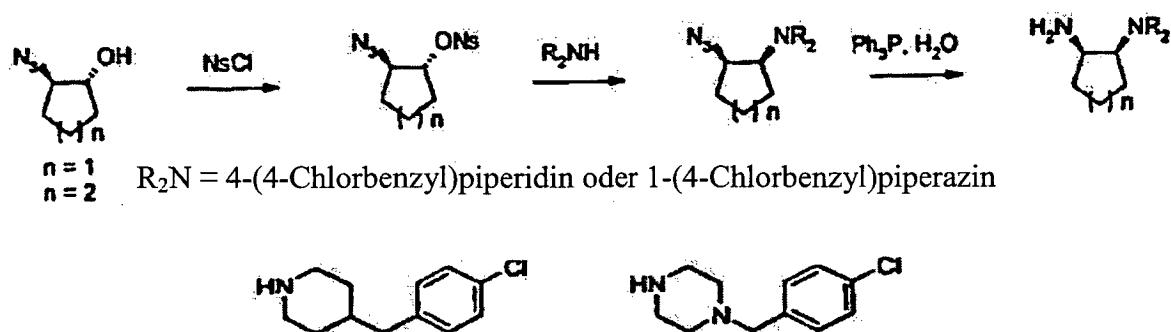
Schema 1 (Bezugnahme). Synthese von Cyclobutylaminen, Ring A = Cyclobutyl.



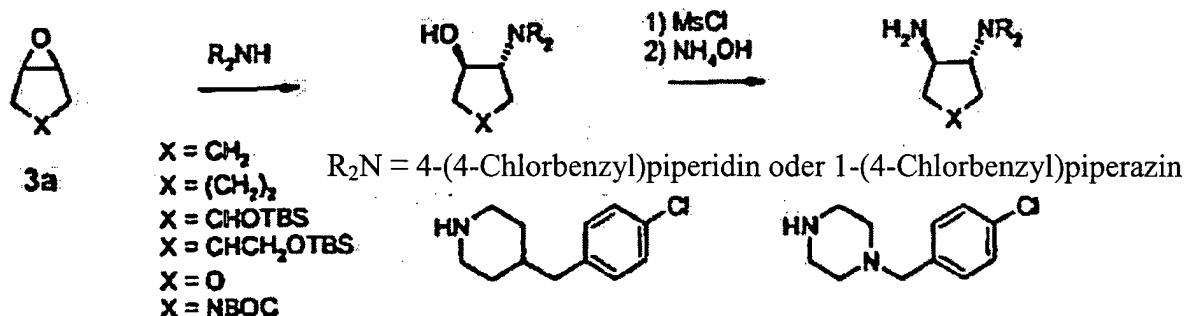
$\text{R}_2\text{N} = 4\text{-}(4\text{-Chlorbenzyl})\text{piperidin oder } 1\text{-}(4\text{-Chlorbenzyl})\text{piperazin}$



Schema 2. Synthese von cis-Diaminen, Ring A = Cyclopentyl und Cyclohexyl (Bezug).



Schema 3. Synthese von trans-Diaminen, Ring A = Cycloalkyl, Tetrahydrofuryl (Bezug), Pyrrolidinyl (Bezug) oder Tetrahydrothiophenyl (Bezug).



Allgemeines Verfahren A: (Aminalkylierung mit Epoxiden)

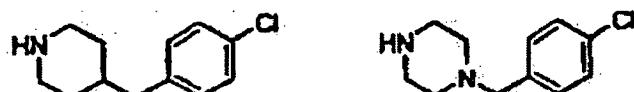
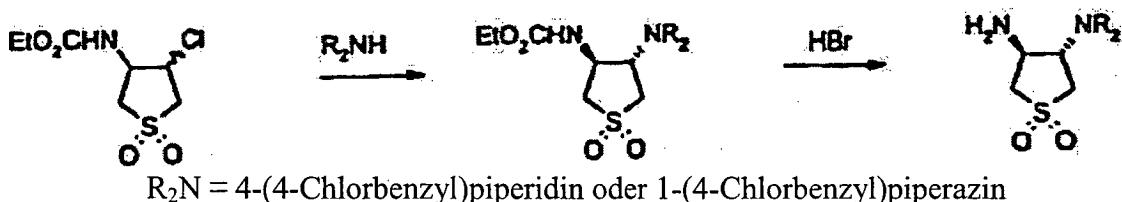
[0089] Eine 0,5-1,5M Lösung des Amins R²NH (1 äqu.) und das angegebene Epoxid 3a (1,1-10 äqu.) in EtOH wird bei 80-95 °C für 2-4,5 Tage gerührt, man lässt sie auf Raumtemperatur abkühlen und konzentriert auf. Der rohe Aminoalkohol wird mittels Chromatographie oder Umkristallisation gereinigt.

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

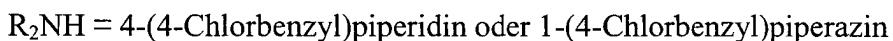
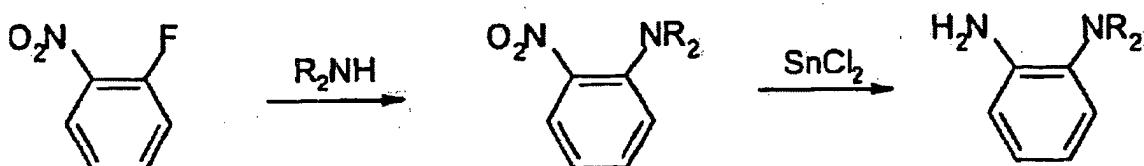
[0090] Eine 0,2-0,3M Lösung des Aminoalkohols (1 äqu.) in CH₂Cl₂ wird bei 0 °C nacheinander mit Et₃N (2 äqu.) und MeSO₂Cl (2 äqu.) behandelt, für 1-2 Stunden bei 0 °C gerührt und zwischen CH₂Cl₂ und 10-15% NH₄OH verteilt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die Extrakte werden getrocknet und aufkonzentriert. Eine 0,13M Lösung des Rückstands in 2,5:1 Dioxan:28-30 Gew.-% NH₄OH wird für 2,5-18 Stun-

den bei 70-80 °C gerührt, man lässt sie auf Raumtemperatur abkühlen und konzentriert auf. Der Rückstand wird zwischen EtOAc und 1N NaOH verteilt, die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, und die Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Das rohe Produkt wird mittels Chromatographie gereinigt oder ohne weitere Reinigung verwendet.

Schema 4 (Bezug). Synthese des Sulfons, Ring A = Sulfolan

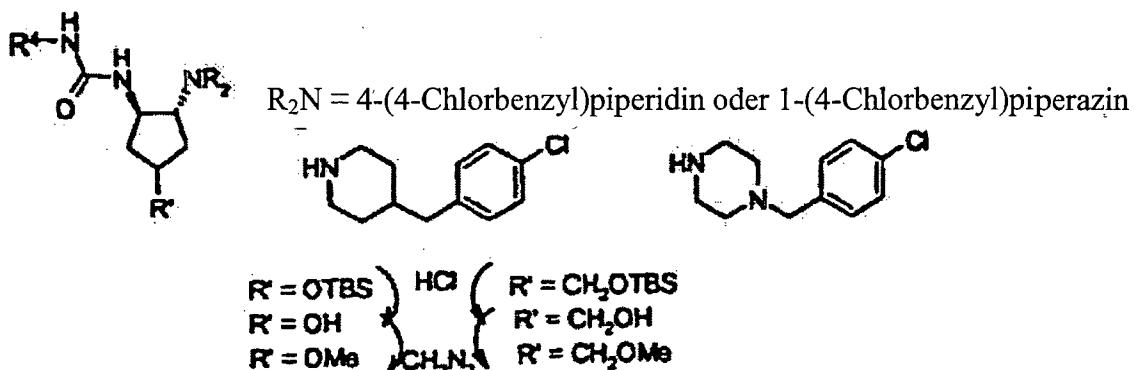


Schema 5 (Bezug). Synthese des Anilins, Ring A = Phenyl.

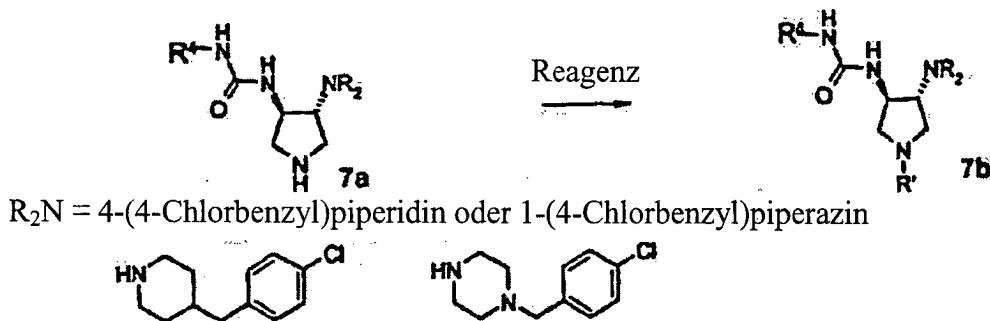


[0091] Die Schemata 6 und 7 zeigen die Herstellung von Verbindungen der Formel Ia, wobei der Ring A substituiert ist. Schema 6 zeigt die Herstellung von Verbindungen der Formel Ia mit einem substituierten Cyclopentyrring A. Schema 7 zeigt die Herstellung von Verbindungen der Formel Ia mit einem substituierten Pyrrolidinring A durch Behandeln des unsubstituierten Pyrrolidins 7a ($\text{R}=\text{H}$) mit dem geeigneten Reagenz, um das substituierte Pyrrolidin 7b herzustellen.

Schema 6 (Bezug). Synthese des substituierten Cycloalkyrrings A.



Schema 7 (Bezug). Synthese des substituierten Pyrrolidinrings A.



Reagenz	R'
$\text{CH}_2\text{CHSO}_2\text{Me}$	$(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Me}$
$\text{ICH}_2\text{CONH}_2$	CH_2CONH_2
Ac_2O	Ac
$\text{CICOCH}_2\text{CO}_2\text{Me; KOH}$	$\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
NaNCO	CONH_2
CICONMe_2	CONMe_2
MsCl	Ms
$\text{CISO}_2\text{NHBOC; HCl}$	SO_2NH_2
$\text{CISO}_2\text{NMe}_2$	SO_2NMe_2

[0092] Die Schemata 8 und 9 zeigen Umwandlungsverfahren der Verbindungen der Formel (Ia) in Verbindungen der Formel (I), wobei L und A variiert werden.

Schema 8

Allgemeines Verfahren C: (Harnstoffbildung unter Verwendung von Isocyanaten)

[0093] Eine 0,1-0,6M Lösung des Amins (1 äqu.) in CH_2Cl_2 oder CH_2Cl_2 und DMF wird bei 0-20 °C mit dem angegebenen Isocyanat (1,1-2 äqu.) behandelt, für 0,5-1,5 Stunden gerührt und zwischen CH_2Cl_2 und gesättigtem NaHCO_3 verteilt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die Extrakte werden getrocknet und aufkonzentriert. Der rohe Harnstoff wird mittels Säulenchromatographie oder präparativer DC gereinigt oder im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Allgemeines Verfahren D: (Harnstoffbildung unter Verwendung von Isocyanaten)

[0094] Eine 0,1-0,6M Lösung des Amins (1 äqu.) in CH_2Cl_2 oder CH_2Cl_2 und DMF wird bei 0-20 °C mit dem angegebenen Isocyanat (1,1-2 äqu.) behandelt, für 0,5-1,5 Stunden gerührt und zwischen CH_2Cl_2 und gesättigtem NaHCO_3 verteilt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die Extrakte werden getrocknet und aufkonzentriert. Der rohe Harnstoff wird mittels Säulenchromatographie oder präparativer DC gereinigt oder im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. Eine Lösung der freien Base in CH_2Cl_2 wird mit 1N HCl in Et_2O behandelt und aufkonzentriert, um das Hydrochloridsalz zu ergeben.

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

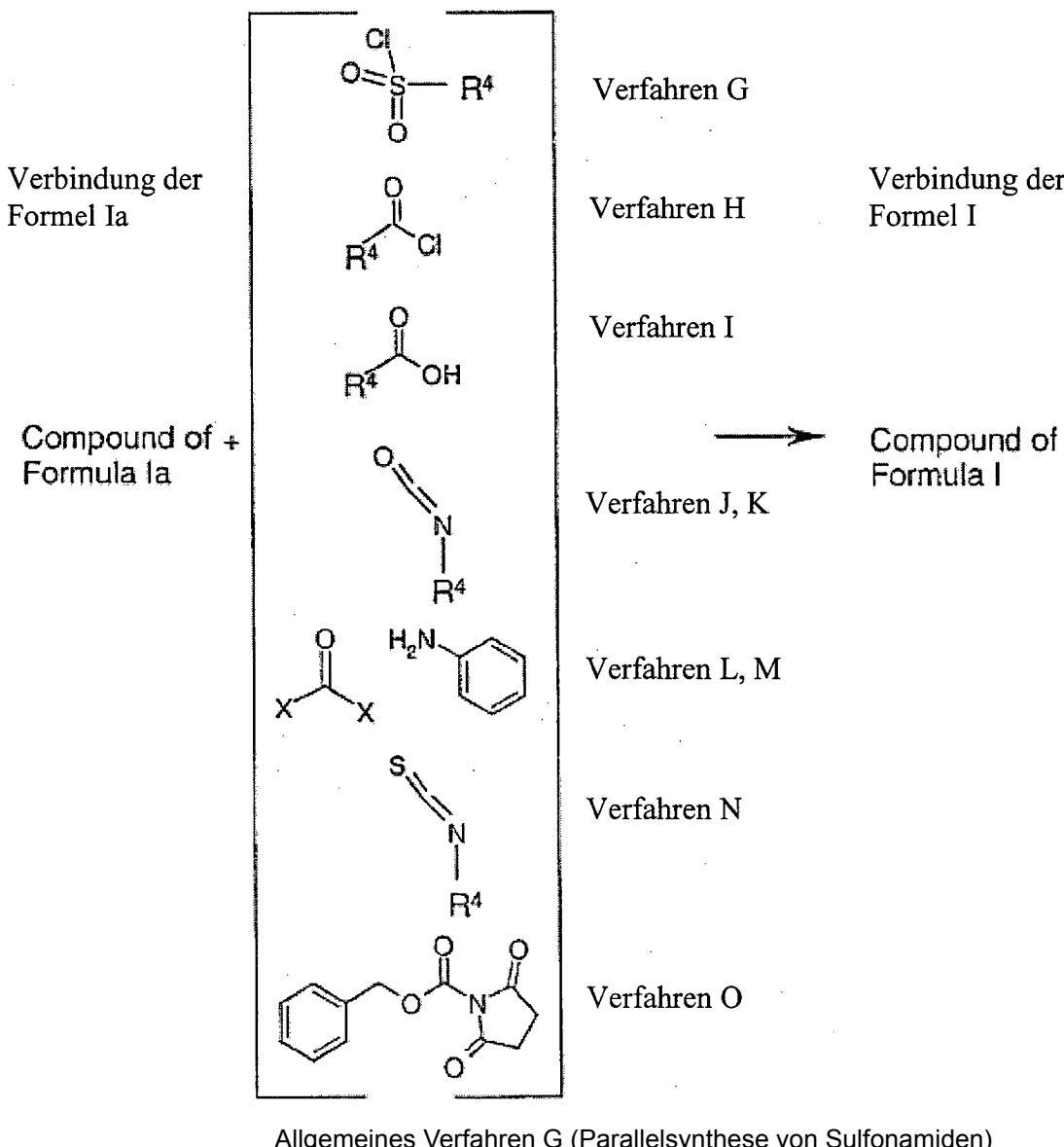
[0095] Eine 0,1-0,4M Lösung des Amins (1 äqu.) und der angegebenen Carbonsäure (1,2-1,5 äqu.) in CH_2Cl_2 wird bei 0 °C nacheinander mit 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat (HOt) (0,2-0,5 äqu.) und 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (DEC) (1,3-2 äqu.) behandelt, für 2-72 Stunden bei 0-20 °C gerührt und zwischen CH_2Cl_2 und gesättigtem NaHCO_3 verteilt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die Extrakte werden getrocknet und aufkonzentriert. Das rohe Amid wird mittels Säulenchromatographie und/oder präparativer DC gereinigt.

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

[0096] Eine 0,1-0,4M Lösung des Amins (1 äqu.) und der angegebenen Carbonsäure (1,2-1,5 äqu.) in CH_2Cl_2

wird bei 0 °C nacheinander mit 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat (HOBT) (0,2-0,5 äqu.) und 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (DEC) (1,3-2 äqu.) behandelt, für 2-72 Stunden bei 0-20 °C gerührt, und zwischen CH₂Cl₂ und gesättigtem NaHCO₃ verteilt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die Extrakte werden getrocknet und aufkonzentriert. Das rohe Amid wird mittels Säulenchromatographie und/oder préparativer DC gereinigt. Eine Lösung der freien Base in CH₂Cl₂ wird mit 1N HCl in Et₂O behandelt und aufkonzentriert, um das Hydrochloridsalz zu liefern.

[0097] Schema 9 und die nachstehenden Verfahren G-O beschreiben die verschiedenen Verfahren, die verwendet werden, um Verbindungen der Formel Ia in Verbindungen der Formel I umzuwandeln, wobei L variiert wird.



[0098] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 äqu.), dem geeigneten Sulfonylchlorid (1,5 äqu.) und Amberlite IRA67 (2 äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde über Nacht rotiert. Das Gemisch wurde mit PS-Trisamin (1,2 äqu.) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA, USA) behandelt und über Nacht rotiert. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, um das Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren H (Parallelsynthese von Amiden aus Säurechloriden)

[0099] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 äqu.), dem geeigneten Säurechlorid (1,5 äqu.) und Amberlite IRA67 (2 äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde über Nacht rotiert. Das Gemisch wurde mit PS-Trisamin (1,2 äqu.) und MP-Carbonat (2 äqu.) (Argonaut Technologies, San Carlos, CA) behandelt und über Nacht rotiert.

Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, um das Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren I (Parallelsynthese von Amiden aus Carbonsäuren)

[0100] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 äqu.), der geeigneten Carbonsäure (1,5 äqu.) und PS-Carbodiimid (2 äqu.) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA, USA) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde über Nacht rotiert. Das Gemisch wurde mit MP-Carbonat (2 äqu.) behandelt und über Nacht rotiert. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, um das Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren J (Parallelsynthese von Harnstoffen aus Isocyanaten und Reinigung mittels Parallel-Chromatographie)

[0101] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 äqu.) und dem geeigneten Isocyanat (1,2 äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde aufkonzentriert, um das Rohprodukt zu ergeben, welches mittels Parallel-Chromatographie unter Verwendung eines Stufengradienten (2,5% MeOH/CH₂Cl₂, 10% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt wurde.

Allgemeines Verfahren K (Parallelsynthese von Harnstoffen aus Isocyanaten und Reinigung mittels „Catch and Release“ Abfangreagenzien)

[0102] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 äqu.) und dem geeigneten Isocyanat (1,2 äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit MP-TsOH behandelt und für 3 Stunden rotiert. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Der Feststoff wurde mit 2M NH₃ in MeOH für 2 Stunden rotiert. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, um das gereinigte Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren L (Parallelsynthese von Harnstoffen aus Anilinen unter Verwendung von Phoxim Harz)

[0103] Ein Gemisch aus dem geeigneten Anilin (3 äqu.) und Phoxim Harz (1 äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde für 3 Stunden rotiert. Falls sich das Anilin nicht löste, wurde Triethylamin (3,5 äqu.) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht rotiert. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Ein Gemisch aus Feststoff und dem erforderlichen Amin Ia (1,1 äqu.) in CH₂Cl₂ (0,5 ml) und Toluol (1,5 ml) wurde unter Schütteln über Nacht auf 80 °C erhitzt, und man ließ es auf Raumtemperatur abkühlen. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, um das Produkt zu ergeben.

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

[0104] Ein Gemisch aus dem geeigneten Anilin (1,2 äqu.), Triphosgen (0,4 äqu.) und Triethylamin (1,4 äqu.) in CH₂Cl₂ wurde für 1 Stunde auf 35 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das erforderliche Amin Ia (1 äqu.) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, mit H₂O und Kochsalzlösung gewaschen, durch Na₂SO₄ hindurchgeleitet und aufkonzentriert, um das Rohprodukt zu ergeben, welches mittels Parallel-Chromatographie gereinigt wurde.

Allgemeines Verfahren N (Parallelsynthese von Thioharnstoffen aus Thioisocyanaten)

[0105] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 äqu.) und dem geeigneten Thioisocyanat (1,2 äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit MP-TsOH behandelt und für 3 Stunden rotiert. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Der Feststoff wurde mit 2M NH₃ in MeOH für 2 Stunden rotiert. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, um das gereinigte Produkt zu ergeben.

Allgemeines Verfahren O (Parallelsynthese von Carbamaten)

[0106] Ein Gemisch aus dem erforderlichen Amin Ia (1 äqu.) und dem geeigneten Succinimid (1,5 äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde über Nacht gerührt. Falls die Umsetzung nicht vollständig war, wurde sie für 1 Stunde auf

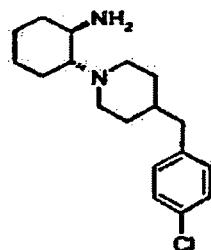
38 °C erhitzt. Das Gemisch wurde mit H₂O und Kochsalzlösung gewaschen, durch Na₂SO₄ hindurchgeleitet und aufkonzentriert, um das Rohprodukt zu ergeben, welches mittels Parallelreinigung (Stufengradient 5% MeOH/CH₂Cl₂, 10% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt wurde.

[0107] Sofern nicht anders angegeben, wurden alle nicht wässrigen Umsetzungen unter einer Stickstoffatmosphäre ausgeführt, und Na₂SO₄ wurde verwendet, um alle organischen Phasen zu trocknen. Reinigungen wurden typischerweise mittels Flash-Chromatographie über Kieselgel (230-400 Mesh) oder präparativer DC über Uniplate Kieselgel GF PLC Platten (20 × 20 cm, 1000 Mikrometer) von Analtech, Inc., Newark, DE durchgeführt. Das verwendete Aluminiumoxid war basisch mit 6 Gew.-% H₂O (Brockmann III). Die in Kapillarröhrchen aufgenommenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. IR-Spektren wurden in KBr bestimmt. NMR Spektren wurden, sofern nicht anders angezeigt, in CDCl₃ ausgeführt. ¹H NMR Spektren wurden auf 300 MHz Instrumenten aufgenommen, und ¹³C NMR Spektren wurden bei 75,5 MHz aufgenommen. Massenspektralanalysen wurden unter Verwendung von Elektrosprayionisation ausgeführt. Analytische Umkehrphasen-HPLC wurde auf einem Shimadzu System, ausgestattet mit einem Diodenarrayspektrometer (Bereich 190-300 nm; Hewlett Packard) durchgeführt. Die stationäre Phase war eine Zorbax SB-Phenyl Rapid Resolution Säule (4,6 mm × 50 mm; Hewlett Packard), die mobile Phase A war 0,1% Trifluoressigsäure, und die mobile Phase B war CH₃CN. Eine Flussrate von 2,5 ml/min mit einem linearen Gradienten von 20-55% B in 5 min. und dann 55-20% B in 5 min. wurde verwendet. Alle Parallelsynthese-Umsetzungen wurden in verschlossenen Röhrchen ausgeführt, die vor dem Rotieren über Nacht belüftet wurden. Amberlite IRA67 (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis., USA) wurde aufeinander folgend mit CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂ gewaschen und dann vor der Verwendung unter Vakuum getrocknet. Alle Produkte, die von Parallelsynthese-Umsetzungen stammen, wurden mittels HPLC-MS charakterisiert.

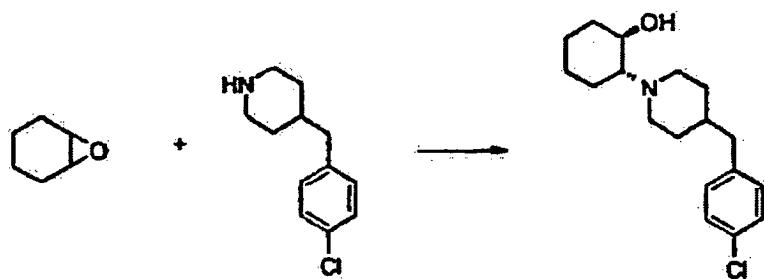
BEISPIELE

[0108] Die nachstehenden Herstellungen (1-7) sind zur Herstellung synthetischer Zwischenprodukte nützlich, die verwendet werden können, um erfindungsmäßige Verbindungen, wie in den Schemen und Beispielen beschrieben, herzustellen.

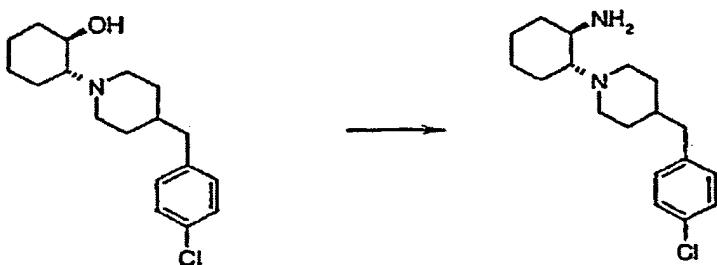
Herstellung 1 (Bezug): Herstellung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclohexylamin



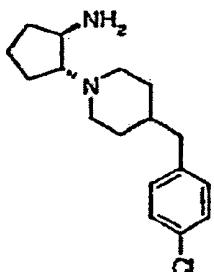
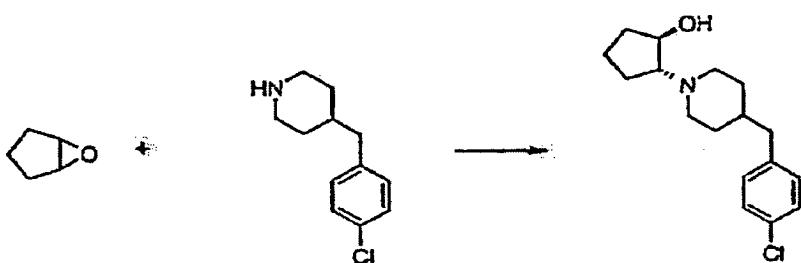
Schritt A: Herstellung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclohexanol



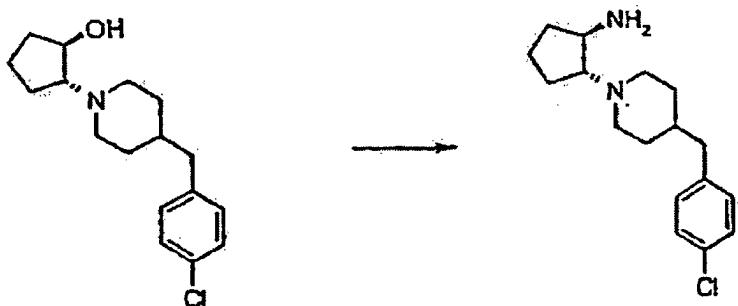
[0109] In Anlehnung an das Verfahren A wurde 4-(4-Chlorbenzyl)piperidin (siehe Herstellung 7) (52 mg, 0,25 mmol) mit 7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan (0,25 ml, 2,5 mmol) in EtOH (0,5 ml) für 3 Tage bei 80 °C alkyliert. Chromatographie des Rohprodukts mit 90:9,5:0,5-80:19:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH ergab das Produkt (68 mg, 88%) als ein hellbraunes Öl, welches sich durch Stehenlassen zu einem cremefarbenen Feststoff verfestigte: Schmp. 100-101,3 °C; IR 3379, 2929 cm⁻¹; ¹H NMR δ 1,05-1,76 (m, 12H), 2,02 (dt, J = 2,4, 11,6 Hz, 1H), 2,06-2,20 (m, 2H), 2,49 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,51-2,64 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,24 (m, 2H); MS m/z 308 (M + H)⁺. Anal. (C₁₈H₂₆CINO) C, H, N.

Schritt B: Herstellung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclohexylamin

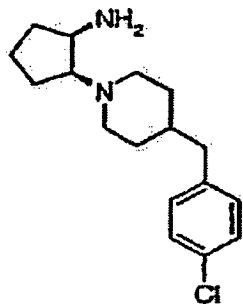
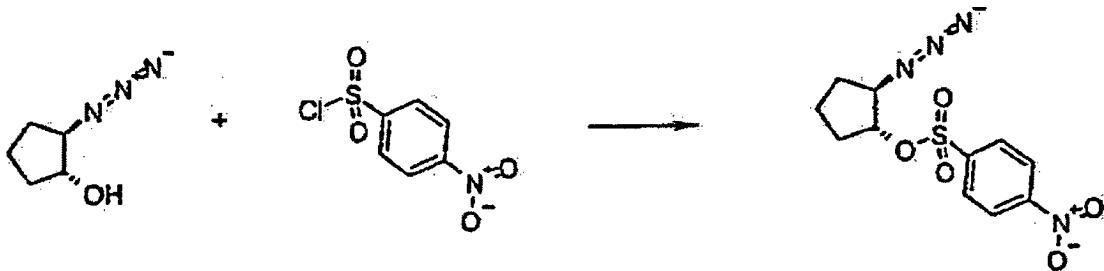
[0110] Eine Lösung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclohexanol (390 mg, 1,27 mmol) in CH_2Cl_2 (6 ml) wurde bei 0 °C nacheinander mit Et_3N (350 μL , 2,53 mmol) und MeSO_2Cl (194 μl , 2,53 mmol) behandelt, für 2 Stunden bei 0 °C gerührt und zwischen CH_2Cl_2 und 10% NH_4OH verteilt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Eine Lösung des Rückstands in THF (3 ml) und 28-30 Gew.-% NH_4OH (1,2 ml) wurde für 24 Stunden bei 70 °C gerührt, man ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen und verteilte sie zwischen EtOAc und 1N NaOH. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, und die Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Chromatographie des Rückstands über Aluminiumoxid mit 1:3 EtOAc:MeOH zu 100% MeOH und einer anschließenden Chromatographie über Aluminiumoxid mit 20:1 Hexanen:EtOAc zu 100% EtOAc, gefolgt von 3:1 EtOAc:MeOH zu 100% MeOH ergab das Produkt (260 mg, 67%) als hellbraunes Öl, welches sich durch Stehenlassen verfestigte: Schmp. 69,1-70,4 °C; ^1H NMR δ 1,03-1,34 (m, 6H), 1,37-1,52 (m, 1H), 1,57-1,77 (m, 5H), 1,92-2,05 (m, 3H), 2,48 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45-2,64 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); MS m/z 307 ($M + H$)⁺.

Herstellung 2: Herstellung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentylaminSchritt A: Herstellung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentanol

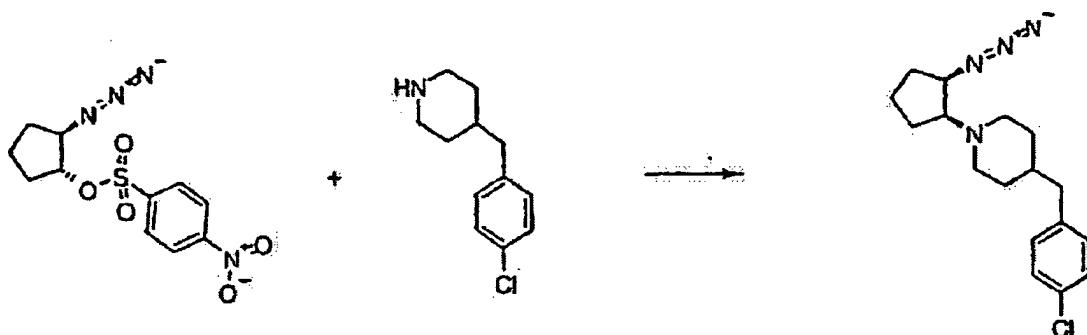
[0111] In Anlehnung an das allgemeine Verfahren A wurde eine Lösung von 4-(4-Chlorbenzyl)piperidin (17,86 g, 85,05 mmol) und 6-Oxabicyclo[3.1.0]hexan (50 g, 0,6 mol) in EtOH (170 ml) für 40 Stunden bei 95 °C gerührt, ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen und wurde aufkonzentriert. Der Rückstand wurde aus heißem CH_2Cl_2 (80 ml) auskristallisiert, das Kristallisat gemisch wurde auf das halbe Volumen aufkonzentriert und über Nacht auf 0 °C gehalten und filtriert, und der Niederschlag wurde mit kalten Hexanen gespült, um das Produkt (18,2 g, 73%) als hellbraunen Feststoff zu ergeben. Die Mutterlaugen wurden auf das halbe Volumen aufkonzentriert, mit CH_2Cl_2 verdünnt und für 1 Stunde auf -10 °C gehalten, und der Niederschlag wurde mit kaltem CH_2Cl_2 und Hexanen gespült, um ein zusätzliches Produkt (1,8 g, 7%) als hellbraunen Feststoff zu ergeben: Schmp. 104,1-105,5 °C; IR 3436, 2928 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1,19-1,75 (m, 8H), 1,81-1,99 (m, 4H), 2,06 (dt, J = 2,5, 11,7 Hz, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,50 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 21,63, 27,35, 32,01, 32,15, 34,31, 37,87, 42,47, 50,47, 52,97, 75,15, 75,22, 128,27, 130,43, 131,55, 139,04; MS m/z 294 ($M + H$)⁺. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ 0,1 H_2O) C, H, N.

Schritt B: Herstellung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentylamin

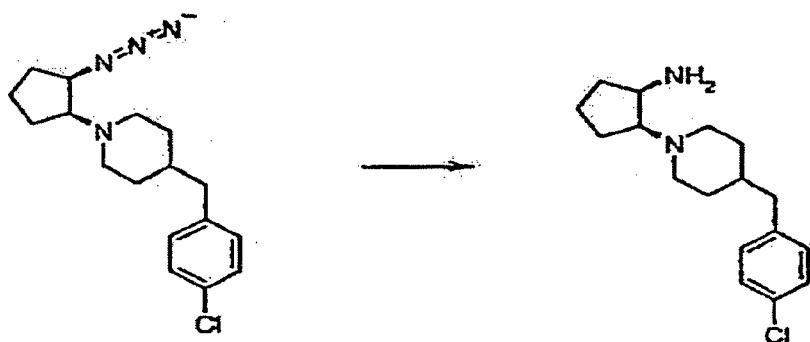
[0112] In Anlehnung an das allgemeine Verfahren B wurde bei 0 °C eine Lösung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentanol (205 mg, 0,697 mmol) in CH₂Cl₂ (2,8 ml) nacheinander mit Et₃N (190 μ l, 1,4 mmol) und MeSO₂Cl (110 μ l, 1,4 mmol) behandelt, für 1 Stunde bei 0 °C gerührt und zwischen CH₂Cl₂ und 10% NH₄OH verteilt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die Extrakte wurden getrocknet und aufkonzentriert, um 220 mg eines Öls zu ergeben. Eine Lösung des Rückstands (110 mg) in Dioxan (2 ml) und 28-30 Gew.-% NH₄OH (0,8 ml) wurde über Nacht bei 70-80 °C gerührt, man ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen und konzentrierte auf. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und 1N NaOH verteilt, die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, und die Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Chromatographie des Rückstands über Aluminiumoxid mit 10:1 Hexanen:EtOAc zu 100% EtOAc, gefolgt von 95:4,75:0,25-60:38:2 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH ergab das Produkt (87 mg, 85%) als Öl: ¹H NMR δ 1,18-1,71 (m, 9H), 1,76-2,00 (m, 3H), 2,07 (dt, J = 2,4, 11,5 Hz, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,50 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,86-2,99 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); MS m/z 293,2 (M + H)⁺.

Herstellung 3: Herstellung von (\pm)-cis-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentylaminSchritt A: Herstellung von (\pm)-trans-4-Nitrobenzolsulfonsäure-2-azidocyclopentylester

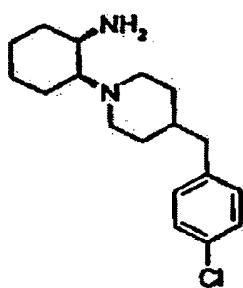
[0113] Eine Lösung von (\pm)-trans-2-Azidocyclopentanol (1,27 g, 10,0 mmol) (Zhang, Z. da; Scheffold, R. Helv. Chim. Acta 1993, 76, 2602) in CH₂Cl₂ (14 ml) wurde bei 0 °C nacheinander mit Pyridin (0,88 ml, 10,9 mmol) und 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (2,22 g, 10,0 mmol) behandelt und man ließ sie langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 Tage gerührt, währenddessen wurde zusätzliches Pyridin (0,9 ml, 11 mmol) und 4-Nitrobenzolsulfinsäure (2,2 g, 10 mmol) zugegeben und zwischen CH₂Cl₂ und 1N HCl verteilt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die Extrakte wurden mit gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Chromatographie des Rückstands mit 10:1-4:1 Hexanen:EtOAc ergab das Produkt (2,63 g, 84%) als gelbes Öl: ¹H NMR δ 1,61-1,90 (m, 4H), 2,00-2,16 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,43 (m, 2H).

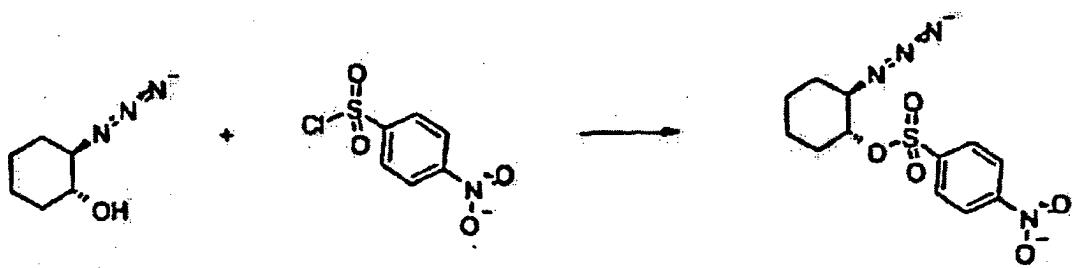
Schritt B: Herstellung von (\pm)-cis-1-(2-Azidocyclopentyl)-4-(4-chlorbenzyl)piperidin

[0114] Eine dunkle Lösung von (\pm)-trans-4-Nitrobenzolsulfonsäure-2-azidocyclopentylester (630 mg, 2,0 mmol), 4-(4-Chlorbenzyl)piperidin (420 mg, 2,0 mmol) und Et₃N (280 μ l, 2,0 mmol) in CH₃CN (4 ml) wurde für 10 Tage bei Raumtemperatur und für 2 Tage bei 65 °C gerührt, man ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen und konzentrierte auf. Der Rückstand wurde zwischen CH₂Cl₂ und 1N NaOH verteilt, die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die Extrakte wurden getrocknet und aufkonzentriert. Chromatographie des Rückstands mit 20:1:1:1 Hexanen:EtOAc, gefolgt von einer Chromatographie mit 100% CH₂Cl₂ zu 95:4,75:0,25 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH ergab das Produkt (145 mg, 22%) als hellbraunes Öl: ¹H NMR δ 1,32-1,90 (m, 13H), 2,33 (m, 1H), 2,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 4,04 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); MS m/z 319,2 (M - H)⁺.

Schritt C: Herstellung von (\pm)-cis-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentylamin

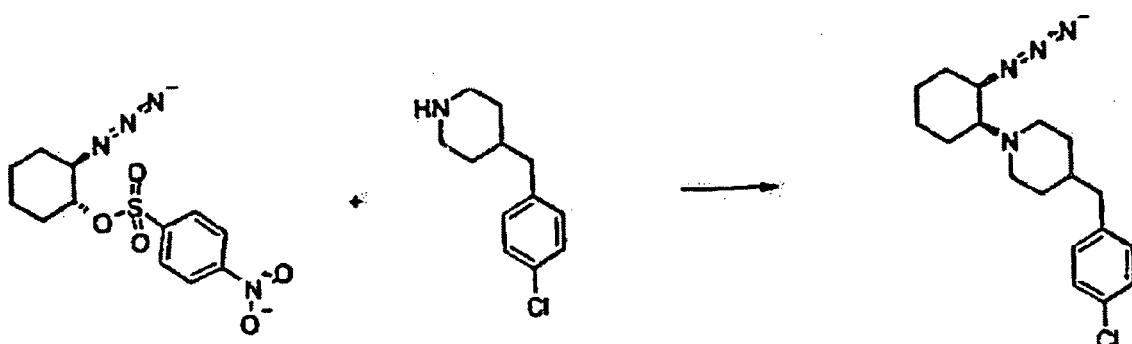
[0115] Eine Lösung von (\pm)-cis-1-(2-Azidocyclopentyl)-4-(4-chlorbenzyl)piperidin (210 mg, 0,65 mmol) in THF (2,5 ml) wurde nacheinander mit PPh₃ (514 mg, 1,96 mmol) und H₂O (141 μ l, 7,83 mmol) behandelt, für 3,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, man ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen und konzentrierte auf. Chromatographie des Rückstands mit 90:9,5:0,5-75:23,75:1,25 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH ergab das Produkt (183 mg, 95%) als farbloses Öl, welches sich durch Stehenlassen zu einem cremefarbenen Feststoff verfestigte: Schmp. 69,6-71,3 °C; ¹H NMR δ 1,20-1,35 (m, 2H), 1,43-1,93 (m, 11H), 2,17 (m, 1H), 2,49 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,89-3,02 (m, 2H), 3,34 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); ¹³C NMR δ 20,72, 27,08, 32,48, 32,61, 38,32, 42,95, 52,14, 53,09, 53,61, 71,49, 128,63, 130,80, 131,88, 139,58; MS m/z 293,2 (M + H)⁺.

Herstellung 4 (Bezug): Herstellung von (\pm)-cis-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclohexylamin

Schritt A: Herstellung von (\pm)-trans-4-Nitrobenzolsulfonsäure-2-azidocyclohexylester

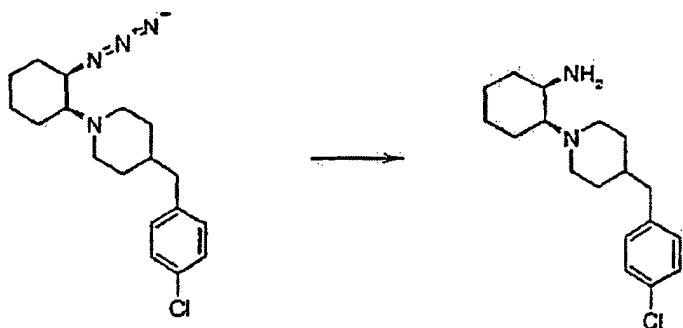
[0116] Eine Lösung von (\pm)-trans-2-Azidocyclohexan-1-ol (11,3 g, 80,0 mmol) (Zhang, Z. da; Scheffold, R. Helv. Chim. Acta 1993, 76, 2602) in CH_2Cl_2 (110 ml) wurde bei 0 °C nacheinander mit Pyridin (14,2 ml, 176 mmol) und 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (35,6 g, 160 mmol) behandelt, man ließ sie auf Raumtemperatur erwärmen, sie wurde für 4 Tage gerührt und zwischen CH_2Cl_2 und 1N HCl verteilt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die Extrakte wurden mit gesättigtem NaHCO_3 gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert.

[0117] Chromatographie des Rückstands mit 10:1:1:1 Hexanen:EtOAc ergab das Produkt (19 g, 72%) als cremefarbenen Feststoff. ^1H NMR δ 1,19-1,39 (m, 3H), 1,53-1,82 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 4,35 (ddd, $J = 4,7, 9,2, 10,8$ Hz, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,41 (m, 2H).

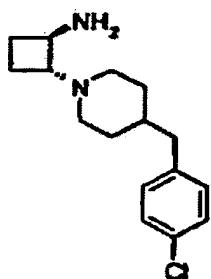
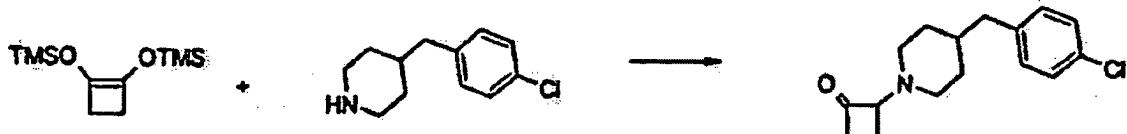
Schritt B: Herstellung von (\pm)-cis-1-(2-Azidocyclohexyl)-4-(4-chlorbenzyl)piperidin

[0118] Eine dunkle Lösung von (\pm)-trans-4-Nitrobenzolsulfonsäure-2-azidocyclohexylester (1,77 g, 5,41 mmol), 4-(4-Chlorbenzyl)piperidin (1,14 g, 5,43 mmol) und Et_3N (0,75 ml, 5,4 mmol) in CH_3CN (11,2 ml) wurde für 17 Stunden bei Raumtemperatur, für 31 Stunden bei 65 °C und für 5 Tage bei 80 °C gerührt, man ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen und konzentrierte auf. Der Rückstand wurde zwischen CH_2Cl_2 und 1N NaOH verteilt, die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die Extrakte wurden getrocknet und aufkonzentriert. Chromatographie des Rückstands mit 98:1,9:0,1-95:4,75:0,25 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH zu 100% MeOH und anschließender Chromatographie mit 10:1 Hexanen:EtOAc zu 100% EtOAc, gefolgt von 95:5 EtOAc:MeOH ergab in der Reihenfolge der Elution das Ausgangsprodukt (\pm)-trans-4-Nitrobenzolsulfonsäure-2-azidocyclohexylester (1,2 g, 68%), das gewünschte Produkt (155 mg, 9%) und das Ausgangsprodukt 4-(4-Chlorbenzyl)piperidin (810 mg, 71%).

Produkt: ^1H NMR δ 1,19-1,81 (m, 12H), 1,92-2,08 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); MS m/z 333,2 ($M + H$)⁺.

Schritt C: Herstellung von (\pm)-cis-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclohexylamin

[0119] Eine Lösung von (\pm)-cis-1-(2-Azidocyclohexyl)-4-(4-chlorbenzyl)piperidin (155 mg, 0,463 mmol) in THF (1,8 ml) wurde nacheinander mit PPh_3 (364 mg, 1,39 mmol) und H_2O (141 μl , 5,56 mmol) behandelt, für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, man ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen und konzentrierte auf. Chromatographie des Rückstands mit 95:4,75:0,25-75:23,75:1,25 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ergab das Produkt (121 mg, 85%) als cremefarbenen Feststoff: ^1H NMR δ 1,14-1,93 (m, 15H), 1,96 (dt, $J = 11,8, 3,5$ Hz, 1H), 2,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,03-3,13 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); MS m/z 307,2 ($M + H$)⁺.

Herstellung 5 (Bezug): Herstellung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclobutylaminSchritt A: Herstellung von (\pm)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclobutanon

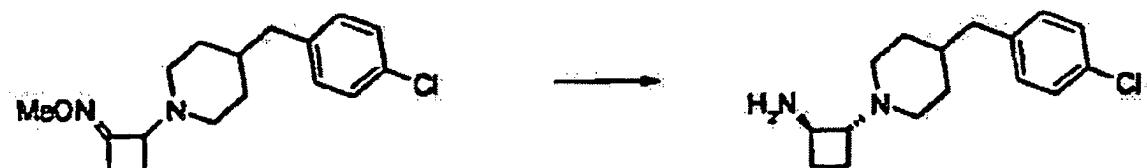
[0120] 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclobutene (5,0 g, 22 mmol) wurde unter Ar bei 0 °C während 15 min. tropfenweise mit einer Lösung von 4-(4-Chlorbenzyl)piperidin (4,56 g, 21,7 mmol) in MeOH (10,9 ml) behandelt und man ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 5 Stunden gerührt, währenddessen wurde zusätzliches 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclobutene (0,99 g, 4,3 mmol) zugegeben und aufkonzentriert. Chromatographie des Rückstands mit 95:4,75:0,25 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ ergab das Produkt (4,8 g, 80%) als gelbes Öl: ^1H NMR δ 1,20-1,35 (m, 2H), 1,43-1,64 (m, 3H), 1,93-2,18 (m, 4H), 2,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,64-2,91 (m, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), MS m/z 278,1 ($M + H$)⁺.

Schritt B: Herstellung von (\pm)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclobutanon-O-methyloxim

[0121] Eine Lösung von (\pm)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclobutanon (1,74 g, 6,26 mmol) und MeONH_2HCl (2,63 g, 31,3 mmol) in MeOH (20 ml) wurde für 3 Stunden bei 65 °C unter Ar gerührt, man ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen und konzentrierte auf. Der Rückstand wurde zwischen CH_2Cl_2 und gesättig-

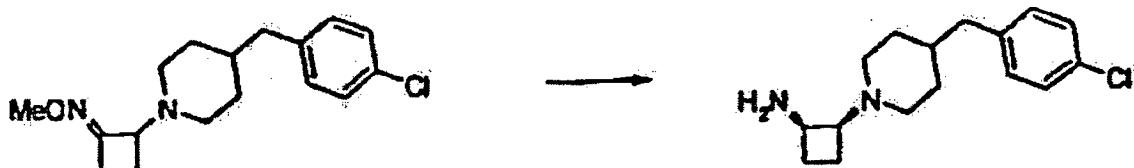
tem NaHCO₃ verteilt, die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die Extrakte wurden getrocknet und aufkonzentriert. Chromatographie des Rückstands mit 95:4,75:0,25 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH ergab das Produkt (1,5 g, 78%) als braunes Öl und überwiegend einem Stereoisomer: ¹H NMR δ 1,05-1,65 (m, 4,5H), 1,92-2,11 (m, 4H), 2,45-2,65 (m, 3H), 2,73-2,96 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,82 (m, 3H), 4,57 (m, 0,5H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); MS m/z 307,1 (M + H)⁺.

Schritt C: Herstellung von (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclobutylamin



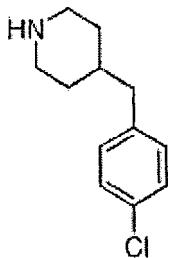
[0122] Ein Gemisch aus NaBH₄ (604 mg, 16,0 mmol) in THF (13 ml) wurde unter Ar tropfenweise mit Trifluoressigsäure (1,23 ml, 16,0 mmol) behandelt, für 5 min. gerührt, tropfenweise mit einer Lösung von (\pm)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclobutanon-O-methyloxim (985 mg, 3,21 mmol) in THF (35 ml) behandelt und für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde vorsichtig mit 6N HCl (1,5 ml) bis zu pH ~2 behandelt, für 10 min. gerührt, mit 8N NaOH bis zu pH ~10 basisch gemacht und zwischen EtOAc und 1N NaOH verteilt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, und die Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und aufkonzentriert. Eine Lösung des Rückstands in MeOH (30 ml) und 1N HCl (3 ml) wurde für 1 Stunde bei 50 °C und für 5 Stunden bei 75 °C gerührt, man ließ sie auf Raumtemperatur abkühlen und konzentrierte auf. Der Rückstand wurde zwischen CH₂Cl₂ und 1N NaOH verteilt, die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die Extrakte wurden getrocknet und aufkonzentriert. Chromatographie des Rückstands- über Aluminiumoxid mit 10:1 Hexanen:EtOAc zu 100% EtOAc, gefolgt von 98:1,9:0,1-90:9,5:0,5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH ergab 400 mg des Produkts (80% rein gemäß ¹H NMR) als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde: ¹H NMR δ 1,19-1,90 (m, 9H), 2,11 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,44-2,59 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); MS m/z 279,2 (M + H)⁺.

Herstellung 6 (Bezug): Herstellung von (\pm)-cis-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclobutylamin

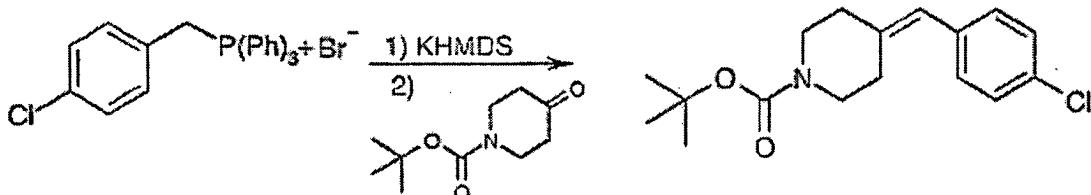


[0123] Eine Lösung von (\pm)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclobutanon-O-methyloxim (438 mg, 1,43 mmol) in THF (13 ml) wurde unter Ar tropfenweise mit einem 1M BH₃·THF Komplex in THF (8,6 ml, 8,6 mmol) behandelt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur und für 20 Stunden bei 75 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit 6N HCl (1 ml) bis zu pH ~2 behandelt. Das THF wurde eingedampft und eine Lösung des Rückstands in EtOH (9 ml) und 6N HCl (1 ml) wurde für 1 Stunde bei 75 °C gerührt. Man ließ sie dann auf Raumtemperatur abkühlen, machte mit 8N NaOH (4 ml) bis zu pH ~10 basisch, verdünnte mit H₂O (5 ml), um den so erhaltenen weißen Niederschlag zu lösen und konzentrierte auf. Der Rückstand wurde zwischen CH₂Cl₂ und 1N NaOH verteilt, die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die Extrakte wurden getrocknet und aufkonzentriert. Chromatographie des Rückstands mit 90:9,5:0,5-60:38:2 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH ergab in der Reihenfolge der Elution 70 mg des gewünschten Produkts (80% rein gemäß ¹H NMR) als farbloses Öl, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde, 48 mg (12%) des reinen gewünschten Produkts als farbloses Öl und 125 mg eines Gemisches aus gewünschtem Produkt, stereoisomeren (\pm)-trans-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclobutylamin und einer nicht identifizierten Verunreinigung. Produkt: ¹H NMR δ 1,19-1,70 (m, 8H), 1,89-2,05 (m, 3H), 2,50 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,23 (m, 2H); ¹³C NMR δ 24,39, 25,56, 31,63, 31,76, 38,01, 42,61, 49,17, 49,63, 51,74, 62,51, 128,25, 130,42, 131,50, 139,16; MS m/z 279,2 (M + 1)⁺.

Herstellung 7: Herstellung von 4-(4-Chlorbenzyl)piperidin

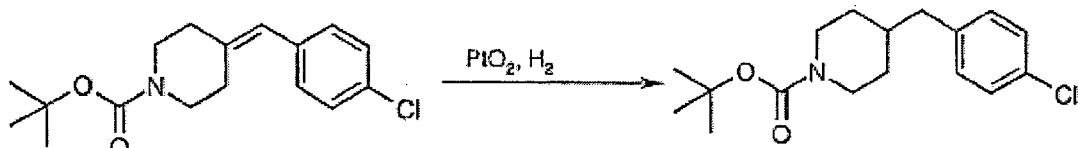


Schritt A: Herstellung von 4-(4-Chlorbenzyliden)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



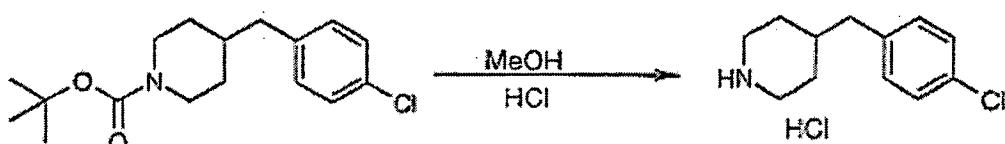
[0124] Das Phosphoniumsalz (10 g) wurde in THF aufgenommen und in ein Eisbad gestellt. Das KHMDS (42 ml) wurde langsam zugegeben, das Eisbad wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann auf -78 °C abgekühlt und das Keton (4,2 g) wurde langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten gerührt, das Kühlbad wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in eine gesättigte NH₄Cl-Lösung (100 ml) geschüttet, die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc gewaschen, die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und auf ~40 ml aufkonzentriert. Die Lösung wurde mit Hexan verdünnt und filtriert, um den Hauptbestandteil des Ph₃PO zu entfernen. Chromatographie des Rohprodukts mit 20:1-10:1 Hexan:EtOAc ergab das Produkt als farbloses Öl (4,7 g).

Schritt B: Herstellung von 4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester



[0125] Das geschützte Piperidin (10 g) wurde in EtOAc (100 ml) gelöst, das PtO₂ wurde zugegeben, und das Gemisch wurde unter H₂ für 3 Stunden schnell gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde in heißem Hexan aufgenommen, filtriert und man ließ es kristallisieren. Das Produkt wurde aus heißem Hexan umkristallisiert, um das reine Produkt (8,0 g) zu ergeben. Zusätzliches Produkt wurde aus der Mutterlauge isoliert.

Schritt C: Herstellung von 4-(4-Chlorbenzyl)piperidin



[0126] Methanol (400 ml) wurde in ein Eisbad gestellt und AcCl (60 ml) wurde zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde die Lösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das geschützte Piperidin (62,8 g) wurde zugegeben, und die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf ~70 ml aufkonzentriert (wenn das Produkt erstmals begann, auszufallen), mit Ether (500 ml) verdünnt, und das Produkt wurde durch Filtration gesammelt (44,9 g). Zusätzliche 3,1 g Produkt wurden aus der Mutterlauge gesammelt.

Beispiel 1: Die nachstehende Verbindung wurde unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens E mit dem geeigneten Amin Ia und der Carbonsäure hergestellt.

Cyclohexancarbonsäure- $\{(1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl\}$ amid

Beispiel 2: Die nachstehenden Verbindungen wurden unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens K mit dem geeigneten Amin Ia und dem Isocyanat $R^4N=C=O$ hergestellt.

1-Allyl-3- $\{(1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl\}$ harnstoff;
 1- $\{(1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl\}$ -3-isopropylharnstoff;
 1-Butyl-3- $\{(1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl\}$ harnstoff; und
 3-(3- $\{(1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl\}$ ureido)propionsäureethylester;

Beispiel 3: Die nachstehenden Verbindungen wurden unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens J mit dem geeigneten Amin Ia und dem Isocyanat $R^4N=C=O$ hergestellt.

$\{(1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl\}$ -3-cyclohexylharnstoff;

Beispiel 4: Formulierungsbeispiele

[0127] Das Folgende sind repräsentative pharmazeutische Formulierungen, die eine Verbindung der Formel (I) enthalten.

Tablettenformulierung

[0128] Die nachstehenden Inhaltsstoffe werden gründlich gemischt und zu einfach gekerbten Tabletten verpresst.

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

Kapselformulierung

[0129] Die nachstehenden Inhaltsstoffe werden gründlich gemischt und in eine Hartschalen-Gelatinekapsel geladen.

Inhaltsstoff	Menge pro Kapsel, mg
Verbindung dieser Erfindung	200
Lactose, spraygetrocknet	148
Magnesiumstearat	2

Suspensionsformulierung

[0130] Die nachstehenden Inhaltsstoffe werden gemischt, um eine Suspension für die orale Verabreichung zu bilden.

Inhaltsstoff	Menge
Verbindung dieser Erfindung	1,0 g
Fumarsäure	0,5 g
Natriumchlorid	2,0 g
Methylparaben	0,15 g
Propylparaben	0,05 g
Kristallzucker	25,5 g
Sorbitol (70% Lösung)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Geschmacksstoffe	0,035 ml
Farbstoffe	0,5 mg
destilliertes Wasser	q.s. zu 100 ml

Injizierbare Formulierung

[0131] Die nachstehenden Inhaltsstoffe werden gemischt, um eine injizierbare Formulierung zu bilden.

Inhaltsstoff	Menge
Verbindung dieser Erfindung	0,2 g
Natriumacetat Pufferlösung	0,4M 2,0 ml
HCl (1N) oder NaOH (1N)	q.s. zu geeignetem pH
Wasser (destilliert, steril)	q.s. zu 20 ml

Liposomale Formulierung

[0132] Die nachstehenden Inhaltsstoffe werden gemischt, um eine liposomale Formulierung zu bilden.

Inhaltsstoff	Menge
Verbindung dieser Erfindung	10 mg
L- α -Phosphatidylcholin	150 mg
tert-Butanol	4 ml

Gefriertrocknen der Probe und lyophilisieren über Nacht. Rekonstitution der Probe mit 1 ml 0,9% Kochsalzlösung. Liposomengröße kann durch Beschallung verringert werden.

Beispiel 5: in vitro CCR-3-Rezeptor Bindungsassay

[0133] Die CCR-3 antagonistische Wirkung der erfindungsmäßigen Verbindungen wurde durch deren Fähigkeit, die Bindung von ^{125}I Eotaxin zu CCR-3 L1.2 transfektierten Zellen zu inhibieren, bestimmt (siehe Ponath, P. D. et al., J. Exp. Med., Vol. 183, 2437-2448, (1996)).

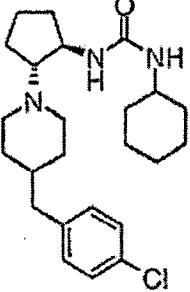
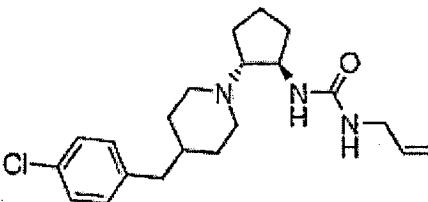
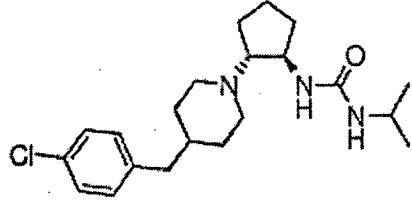
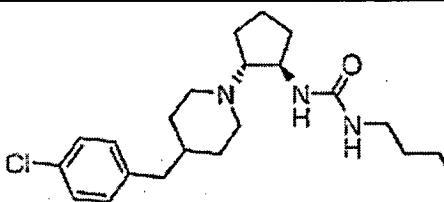
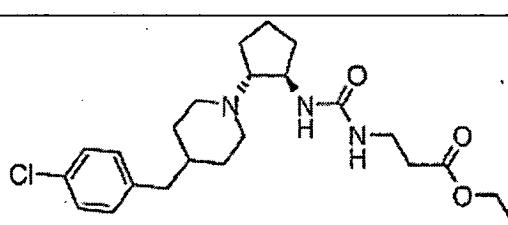
[0134] Der Assay wurde in Costar Polypropylen Rundbodenplatten mit 96 Vertiefungen durchgeführt. Testverbindungen wurden in DMSO gelöst und dann mit Bindungspuffer (50 mM HEPES, 1 mM CaCl_2 , 5 mM MgCl_2 , 0,5% Rinderserumalbumin (BSA), 0,02% Natriumazid, pH 7,24) so verdünnt, dass die endgültige DMSO Konzentration 2% betrug, 25 μl der Testlösung oder nur Puffer mit DMSO (Kontrollproben) wurde zu jeder Vertiefung gegeben, gefolgt von der Zugabe von 25 μl ^{125}I -Eotaxin (100 pmol) (NEX314, New England Nuclear, Boston, Mass.) und $1,5 \times 10^5$ der CCR-3 L1.2 transfizierten Zellen in 25 μl Bindungspuffer. Das endgültige Reaktionsvolumen betrug 75 μl .

[0135] Nach Inkubation des Reaktionsgemisches für 1 Stunde bei Raumtemperatur wurde die Umsetzung durch Filtern des Reaktionsgemisches durch eine mit Polyethylenimin behandelte Packard Unifilter GF/C Filterplatte (Packard, Chicago. III.) abgebrochen. Die Filter wurden viermal mit eiskaltem Waschpuffer, welcher 10 mm HEPES und 0,5M Natriumchlorid (pH 7,2) enthielt, gewaschen und bei 65 °C für annähernd 10 Minuten

getrocknet. 25 µl/Vertiefung einer Microscint-20® Szintillationsflüssigkeit (Packard) wurde zugegeben, und die auf den Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde unter Verwendung eines Packard TopCount® bestimmt.

[0136] Die Verbindungen dieser Erfindung waren in diesem Assay aktiv.

Verbindung	IC50 (µM)
	2,9116

	0,3975
	0,4993
	0,8846
	0,5071
	0,7289

Beispiel 6: Inhibierung der Eotaxin vermittelten Chemotaxis von CCR-3 L1.2 transfektierten Zellen, in vitro Assay

[0137] Die CCR-3 antagonistische Wirkung der Verbindungen dieser Erfindung kann durch Messen der Inhibition einer Eotaxin vermittelten Chemotaxis der CCR-3 L1.2 transfektierten Zellen unter Verwendung einer geringfügigen Modifikation des in Ponath. P. D. et al., J. Clin. Invest., 97: 604-612 (1996) beschriebenen Verfahrens bestimmt werden. Der Assay wird in einer Chemotaxisplatte (Costar Corp., Cambridge Mass.) mit 24 Vertiefungen durchgeführt.

[0138] CCR-3 L1.2 transfektierte Zellen werden in Kulturmedium, welches RPMI 1640, 10% Hyclone® fötales Kälberserum, 55 mM 2-Mercaptoethanol und Geneticin 418 (0,8 mg/ml) enthält, gezüchtet. 18-24 Stunden vor dem Assay werden die transfizierten Zellen mit n-Butansäure bis zu einer endgültigen Konzentration von 5 mM/1 × 10⁶ Zellen/ml behandelt, isoliert und zu 1 × 10⁷ Zellen/ml in einem Assaymedium, welches gleiche Anteile an RPMI 1640 und Medium 199 (M 199) mit 0,5% Rinderserumalbumin enthält, resuspendiert.

[0139] Menschliches Eotaxin, welches in Phosphat gepufferter Kochsalzlösung zu 1 mg/ml suspendiert ist,

wird zu der unteren Kammer in einer endgültigen Konzentration von 100 nM gegeben. Transwell Kultureinsätze (Costar Corp., Cambridge Mass.) mit 3 Mikrometer Porengröße werden in jede Vertiefung eingesetzt und die L1.2 Zellen (1×10^6) werden zu der oberen Kammer in einem endgültigen Volumen von 100 µl gegeben. Testverbindungen in DMSO werden sowohl zu der oberen als auch unteren Kammer gegeben, so dass das endgültige DMSO-Volumen 0,5% beträgt. Der Assay wird gegen zwei Kontrollsätze durchgeführt. Die positive Kontrolle enthielt Zellen mit keiner Testverbindung in der oberen Kammer und nur Eotaxin in der unteren Kammer. Die negative Kontrolle enthält Zellen mit keiner Testverbindung in der oberen Kammer und weder Eotaxin noch Testverbindung in der unteren Kammer. Die Platten werden bei 37 °C inkubiert. Nach 4 h werden die Einsätze von den Kammern entfernt, und die Zellen, die zu der unteren Kammer migriert waren, werden durch Auspippettieren von 500 µl Zellsuspension der unteren Kammer zu 1,2 ml Clusterröhrchen (Costar) und Zählen dieser auf einer FACS für 30 Sekunden gezählt.

Beispiel 7: Inhibierung der Eotaxin vermittelten Chemotaxis der menschlichen Eosinophilen, in vitro Assay

[0140] Die Fähigkeit der erfindungsmäßigen Verbindungen die Eotaxin vermittelte Chemotaxis der menschlichen Eosinophilen zu inhibieren, kann unter Verwendung einer geringfügigen Modifikation des in Carr, M. W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91: 3652-3656 (1994) beschriebenen Verfahrens abgeschätzt werden. Versuche werden unter Verwendung von Chemotaxisplatten (Costar Corp., Cambridge Mass.) mit 24 Vertiefungen durchgeführt. Eosinophile werden unter Verwendung des in der PCT Anmeldung, Publikation Nr. WO 96/22371 beschriebenen Verfahrens aus dem Blut isoliert. Die verwendeten Endothelzellen sind die Endothelzelllinie ECV 304, welche von der europäischen Sammlung von Tierzellkulturen (Porton Down, Salisbury, U.K.) erhalten wurden. Endothelzellen werden auf BioCoat™ Transwell Gewebekultureinsätzen (Costar Corp., Cambridge Mass.) mit 6,5 mm Durchmesser mit einer 3,0 µM Porengröße gezüchtet. Das Kulturmedium für die ECV 304 Zellen besteht aus M199, 10% fötalem Kälberserum, L-Glutamin und Antibiotika. Das Assaymedium besteht aus gleichen Anteilen RPMI 1640 und M199 mit 0,5% BSA. 24 Stunden vor dem Assay werden 2×10^5 ECV 304 Zellen auf jeden Einsatz der Chemotaxisplatte mit 24 Vertiefungen gestrichen und bei 37 °C inkubiert. 20 nM in Assaymedium verdünntes Eotaxin werden zu der unteren Kammer gegeben. Das endgültige Volumen in der unteren Kammer beträgt 600 µl. Die endothelial bestrichenen Gewebekultureinsätze werden in jede Vertiefung eingesetzt. 10^6 in 100 µl Assaypuffer suspendierte Eosinophilzellen werden zu der oberen Kammer gegeben. In DMSO gelöste Testverbindungen werden sowohl zu der oberen als auch unteren Kammer gegeben, so dass das endgültige DMSO-Volumen in jeder Vertiefung 0,5% betrug. Der Assay wird gegen zwei Kontrollsätze durchgeführt. Die positive Kontrolle enthält Zellen in der oberen Kammer und Eotaxin in der unteren Kammer. Die negative Kontrolle enthält Zellen in der oberen Kammer und nur Assaypuffer in der unteren Kammer. Die Platten werden für 1-1,5 Stunden bei 37 °C in 5% CO₂/95% Luft inkubiert.

[0141] Die Zellen, die zu der unteren Kammer migrieren, werden unter Verwendung der Durchflusscytometrie gezählt. 500 µl der Zellsuspension von der unteren Kammer werden in ein Röhrchen gegeben, und die relativen Zellzählungen werden durch Erfassen von Ereignissen für eine festgesetzte Zeitspanne von 30 Sekunden erhalten.

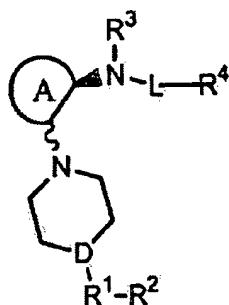
Beispiel 8: Inhibierung des Einstroms von Eosinophilen in die Lungen von Ovalbumin sensibilisierten Balb/c Mäusen durch einen CCR-3-Antagonisten, in vivo Assay

[0142] Die Fähigkeit der erfindungsmäßigen Verbindungen Leukozyteninfiltration in die Lungen zu inhibieren, kann durch Messen der Inhibition der Akkumulation von Eosinophilen in der bronchioalveolären Lavage-Flüssigkeit (BAL) von Ovalbumin (OA)-sensibilisierten Balb/c Mäusen nach Antigenprovokation durch ein Aerosol bestimmt werden. Kurz, männliche Balb/c Mäuse, welche 20-25 g wiegen, werden mit OA (10 µg in 0,2 ml Aluminiumhydroxidlösung) an den Tagen 1 und 14 intraperitoneal sensibilisiert. Nach einer Woche werden die Mäuse in zehn Gruppen geteilt. Testverbindung oder nur Vehikel (Kontrollgruppe) oder anti-Eotaxin Antikörper (positive Kontrollgruppe) wird entweder intraperitoneal, subkutan oder oral verabreicht. Nach 1 Stunde werden die Mäuse in eine Plexiglasbox gesetzt und für 20 Minuten einem OA-Aerosol, welches von einem PARISTAR™ Vernebler (PARI, Richmond, Va.) erzeugt wurde, ausgesetzt. Die Mäuse, welche nicht sensibilisiert oder provoziert worden sind, werden als negative Kontrolle einbezogen. Nach 24 oder 72 Stunden werden die Mäuse anästhesiert (Urethan, ca. 1 g/kg, i.p.), eine Trachealkanüle (PE 60 Schlauch) wird eingebracht, und die Lungen werden viermal mit 0,3 ml PBS gespült. Die BAL-Flüssigkeit wird in Plastikröhren transferiert und auf Eis aufbewahrt. Die Gesamtzahl der Leukozyten in einer 20 µl Teilprobe der BAL-Flüssigkeit wird durch einen Coulter Counter™ (Coulter, Miami, Fla.) bestimmt. Differential-Leukozytenzählungen werden an Cyto-spin™ Präparationen, welche mit einem modifizierten Wright's Färbemittel (DiffQuick™) eingefärbt worden sind, durch Lichtmikroskopie unter Verwendung von Standard morphologischen Kriterien durchgeführt.

[0143] Die vorangehende Erfindung ist zum Zwecke der Klarheit und des Verständnisses einigermaßen ausführlich durch die Erläuterung und Beispiel beschrieben worden. Es wird dem Fachmann offensichtlich sein, dass Änderungen und Modifikationen innerhalb des Bereichs der beigefügten Patentansprüche praktiziert werden können. Deshalb sollte es selbstverständlich sein, dass die vorstehende Beschreibung erläuternd und nicht einschränkend sein soll. Der Bereich der Erfindung sollte deshalb nicht in Bezug auf die vorstehende Beschreibung festgelegt werden, stattdessen sollte er in Bezug auf die nachstehend beigefügten Patentansprüche festgelegt werden.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



(I)

wobei:

R¹ (C₁-C₂)-Alkylen ist;

R² Phenyl ist, das gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Halogen, Cyano und Nitro, substituiert ist;

R³ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Acyl, Aryl oder Aryl-C₁₋₆-alkyl ist;

Ring A ein Cyclopentyl ist;

D N oder C-R^b ist;

L -C(=O)-, -C(=S)-, -SO₂-, -C(=O)N(R^a)-, -C(=S)N(R^a)-, -SO₂N(R^a)-, -C(=O)O-, -C(=S)O-, -S(=O)₂O- ist;

R⁴ C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, Heteroalkyl oder Acyl-C₁₋₆-alkyl ist;

R^a Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Acyl, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl oder Benzyloxycarbonyl ist; und

R^b Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl;

und Ester, Carbamate von hydroxyfunktionellen Gruppen in Verbindungen der Formel (I), einzelne Enantiomere, racemische und nicht racemische Gemische von Enantiomeren und pharmazeutisch verträgliche Salze davon;

wobei:

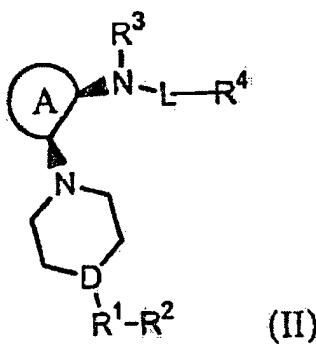
der Begriff „Acyl“ sich auf einen Rest -C(O)R bezieht, wobei R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁₋₆-alkyl ist;

der Begriff „Acyl-C₁₋₆-alkyl“ sich auf einen Rest -C₁₋₆-Alkylen-C(O)R bezieht, wobei R Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Benzyl, Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, Mono-C₁₋₆-alkylamino oder Di-C₁₋₆-alkylamino ist;

der Begriff „Aryl“ sich auf einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 10 Ringatomen bezieht, welcher gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die aus C₁₋₆-Alkyl, Halogen-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Heteroalkyl, Acyl, Acylamino, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, Di-C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, -SO₂NR'R" (wobei R' und R" unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl sind), C₁₋₆-Alkoxy, Halogen-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Mercapto, Methylendioxy oder Ethylendioxy ausgewählt sind;

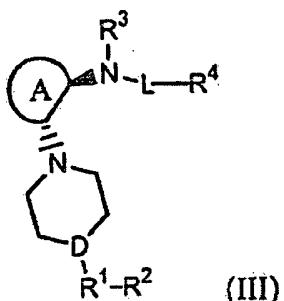
der Begriff „Heteroalkyl“ sich auf einen Alkylrest bezieht, wobei ein, zwei oder drei Wasserstoffatome durch einen Substituenten ersetzt worden sind, der unabhängig aus -OR^a, -NR^bR^c und -S(O)_nR^d (wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist) ausgewählt ist, mit dem Verständnis, dass der Bindungspunkt des Heteroalkylrests über ein Kohlenstoffatom erfolgt, wobei R^a Wasserstoff, Acyl, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl ist; R^b und R^c unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl sind; wenn n 0 ist, R^d Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl ist, und wenn n 1 oder 2 ist, R^d C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, Amino, Acylamino, Mono-C₁₋₆-alkylamino oder Di-C₁₋₆-alkylamino ist.

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



wobei R¹ bis R⁴, A, D und L wie in Anspruch 1 definiert sind.

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



wobei R¹ bis R⁴, A, D und L wie in Anspruch 1 definiert sind.

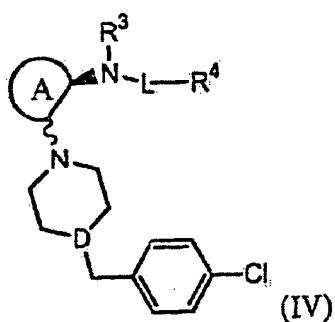
4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R¹ Methylen ist.

5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R² 4-Chlorphenyl oder 3,4-Dichlorphenyl ist.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R³ Wasserstoff ist.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei L -C(=O)-, -SO₂-, -C(=O)N(R^a)-, -C(=S)N(R^a)- oder -C(=O)O- ist.

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



wobei R³ bis R⁴, A, D und L wie in Anspruch 1 definiert sind.

9. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R⁴ Cyclohexyl, Allyl, Isopropyl, n-Butyl oder 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl ist.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1, die

Cyclohexancarbonsäure-{(1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}amid;

{(1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}-3-cyclohexylharnstoff,

1-Allyl-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}harnstoff;

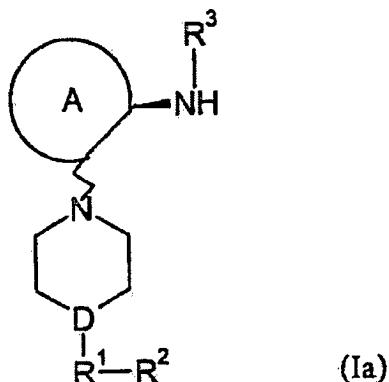
1-{(1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}-3-isopropylharnstoff;

1-Butyl-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}harnstoff;

3-(3-{(1R,2R)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperidin-1-yl]cyclopentyl}ureido)propionsäureethylester;

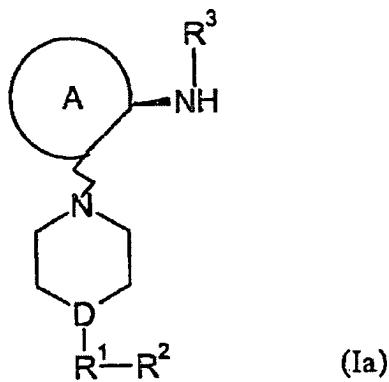
oder ein Salz davon ist.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei L-C(=O)NR^a- ist, R^a Wasserstoff ist, umfassend Umsetzen einer Verbindung der Formel (Ia)



mit einem Isocyanat einer Formel R⁴-N=C=O.

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



mit einer Verbindung der Formel R⁴-C(=O)OH.

13. Zusammensetzung, enthaltend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Salzes davon, und einen Exzipienten.

14. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein Salz davon zur Verwendung in der medizinischen Therapie oder Diagnose.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments, umfassend eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein Salz davon zur Behandlung einer mit einem CCR-3-Rezeptorantagonisten behandelbaren Erkrankung.

16. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei die Erkrankung Asthma ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen