



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328714**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*C07D 295/02 (2006.01)*

*A61K 31/495 (2006.01)*

*A61K 31/496 (2006.01)*

*A61K 31/498 (2006.01)*

*A61K 31/4985 (2006.01)*

*A61K 31/501 (2006.01)*

*A61P 1/04 (2006.01)*

*A61P 3/04 (2006.01)*

*A61P 3/10 (2006.01)*

*A61P 25/28 (2006.01)*

*A61P 27/16 (2006.01)*

*A61P 37/08 (2006.01)*

*A61P 43/00 (2006.01)*

*C07D 213/74 (2006.01)*

*C07D 213/82 (2006.01)*

*C07D 215/38 (2006.01)*

*C07D 215/46 (2006.01)*

*C07D 237/20 (2006.01)*

*Finnes flere klasser*

## Patentstyret

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |                           |                                                                                                          |
|------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 20043709                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2003.02.05<br>PCT/DK03/00071                                                                             |
| (22) | Inng.dag              | 2004.09.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | (85) | Videreføringsdag          | 2004.09.03                                                                                               |
| (24) | Løpedag               | 2003.02.05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | (30) | Prioritet                 | 2002.02.05, DK, 00168/02<br>2002.07.26, DK, 01142/02<br>2002.02.08, US, 356630<br>2002.07.26, US, 399304 |
| (41) | Alm.tilgj             | 2004.09.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |                           |                                                                                                          |
| (45) | Meddelt               | 2010.05.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |                           |                                                                                                          |
| (73) | Innehaver             | High Point Pharmaceuticals, LLC, 4170 Mendenhall Oaks Parkway, US-NC27265 HIGH POINT, USA                                                                                                                                                                                                                                      |      |                           |                                                                                                          |
| (72) | Oppfinner             | Rolf Hohlweg, Nybovej 6, DK-3490 KVISTGAARD, Danmark<br>Bernd Peschke, Eskebjerggård 56, DK-2760 MÅLØV, Danmark<br>Florencio Zaragoza Dörwald, Højagerparken 30, 1, DK-2750 BALLERUP, Danmark<br>Henrik Stephensen, Brudelysvej 29, DK-3520 FARUM, Danmark<br>Ingrid Pettersson, Eskebjerggård 56, 2tv, DK-2760 MÅLØV, Danmark |      |                           |                                                                                                          |
| (74) | Fullmektig            | Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                |      |                           |                                                                                                          |
| (54) | Benevnelse            | <b>Aryl- og heteroarylpiperaziner, farmasøytiske preparater som omfatter minst en slik forbindelse, samt anvendelser av slike forbindelser til fremstilling av farmasøytiske preparater</b>                                                                                                                                    |      |                           |                                                                                                          |
| (56) | Anførte publikasjoner | Ingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |                           |                                                                                                          |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |                           |                                                                                                          |

Nye aryl- og heteroarylpiperaziner, anvendelse av disse forbindelsene som farmasøytiske preparater, farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene, og en fremgangsmåte for behandling under anvendelse av disse forbindelsene og preparatene. Forbindelsene oppviser en sterk og selektiv bindingsaffinitet til histamin H<sub>3</sub>-reseptoren, noe som indikerer histamin H<sub>3</sub>-reseptorantagonistisk, -inversagonistisk eller -agonistisk aktivitet. Som et resultat av dette er forbindelsene anvendbare til behandlingen av sykdommer og forstyrrelser relatert til histamin H<sub>3</sub>-reseptoren.

### Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye aryl- og heteroarylpiperaziner, anvendelser av slike forbindelser til fremstilling av farmasøytiske preparater, og farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsene. De foreliggende forbindelser oppviser en sterk og selektiv bindingsaffinitet til histamin H3-reseptoren, noe som indikerer histamin H3-reseptor-antagonistisk, -inversagonistisk eller -agonistisk aktivitet. Som et resultat av dette kan forbindelsene anvendes til behandlingen av bestemte sykdommer og forstyrrelser relatert til histamin H3-reseptoren.

### Oppfinnelsens bakgrunn

Eksistensen av histamin H3-reseptoren har vært kjent i flere år, og reseptoren har aktuell interesse for utviklingen av nye medikamenter. Nylig er den humane histamin H3-reseptor blitt klonet. Histamin H3-reseptoren er en presynaptisk autoreseptor lokalisert både i sentralnervesystemet og det perifere nervesystem, huden og i slike organer som lunge, tynntarm, sannsynligvis milten og mage- og tarmkanalen. Nyere bevismateriale tyder på at H3-reseptoren oppviser intrinsisk, konstitutiv aktivitet, *in vitro* så vel som *in vivo* (det vil si at den er aktiv i fravær av en agonist). Forbindelser som virker som inversagonister, kan hemme denne aktiviteten. Histamin H3-reseptoren er blitt påvist å regulere frigjørelsen av histamin og også av andre neurotransmittere, slik som serotonin og acetylcholin. En histamin H3-reseptorantagonist eller -inversagonist ville derfor forventes å øke frigjørelsen av disse neurotransmitterne i hjernen. En histamin H3-reseptoragonist fører derimot til en hemming av biosyntesen av histamin og en hemming av frigjørelsen av histamin, og også av andre neurotransmittere, slik som serotonin og acetylcholin. Disse funn tyder på at histamin H3-reseptoragonister, -inversagonister og -antagonister kan være viktige mediatorer for nevronal aktivitet. Følgelig er histamin H3-reseptoren et viktig mål for nye terapeutika.

Forbindelser som ligner på forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse, er tidligere blitt beskrevet, jf. J. Med. Chem., 1999, 42, 336; J. Med. Chem., 1992, 35, 2369;

DE 2804096; J. Org. Chem., 1996, 61, 3849; Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 319; WO 00/66578; WO 99/21845 og J. Med. Chem., 1968, 11(6), 1144-1150. Disse litteraturreferansene verken åpenbarer eller foreslår imidlertid at disse forbindelsene kan ha en  
 5 histamin H3-reseptorantagonistisk eller -agonistisk aktivitet.

Flere publikasjoner beskriver fremstillingen og anvendelsen av histamin H3-agonister og -antagonister. Flesteparten av disse er imidazolderivater. Nylig er imidlertid noen imidazolfrie ligander for histamin H3-reseptoren blitt beskrevet (se  
 10 f.eks. Linney et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 2362-2370; US 6 316 475; WO 01/66534 og WO 01/74810). Disse forbindelsene atskiller seg imidlertid strukturelt fra de foreliggende forbindelser.

På bakgrunn av interessen på fagområdet for histamin H3-reseptoragonister, -inversagonister og -antagonister ville nye forbindelser som reagerer med histamin H3-reseptoren, være et svært ønskelig bidrag til teknikkens stand. Den foreliggende oppfinnelse gir et slikt bidrag til teknikkens stand basert på det funn at en ny klasse av aryl- og heteroarylpiperaziner har  
 20 en sterk og spesifikk affinitet til histamin H3-reseptoren.

På grunn av deres interaksjon med histamin H3-reseptoren er de foreliggende forbindelser anvendbare ved behandlingen av et bredt spekter av tilstander og forstyrrelser hvor en interaksjon med histamin H3-reseptoren er gunstig. Forbindelsene kan således finne anvendelse f.eks. ved behandlingen av  
 25 sykdommer i sentralnervesystemet, det perifere nervesystem, det kardiovaskulære system, det pulmonale system, det gastrointestinale system og det endokrinologiske system.

### 30 Definisjoner

I strukturformlene som er angitt her og gjennom den foreliggende beskrivelse, har de følgende uttrykk den angitte betydning:

Uttrykket "halogen" betyr F, Cl, Br eller I.

35 Uttrykket "alkyl" representerer, slik det her er brukt, en mettet, forgrenet eller rettkjedet hydrokarbongruppe som har det angitte antall karbonatomer. Uttrykkene "C<sub>1-3</sub>-alkyl", "C<sub>1-8</sub>-alkyl" og "C<sub>1-10</sub>-alkyl" representerer således, slik de her er brukt, mettede, forgrenede eller rettkjedede hydrokarbongrupper

som henholdsvis har fra 1 til 3 karbonatomer, 1-8 karbonatomer og fra 1 til 10 karbonatomer. Typiske alkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.-butyl, tert.-butyl, pentyl, heksyl og lignende.

5           Uttrykket "alkenyl" representerer, slik det her er brukt, en forgrenet eller rettkjedet hydrokarbongruppe som har det angitte antall karbonatomer og minst én dobbeltbinding. Uttrykkene "C<sub>2-8</sub>-alkenyl" og "C<sub>2-10</sub>-alkenyl" representerer således, slik de her er brukt, en forgrenet eller rettkjedet hydrokarbon-  
10 gruppe som henholdsvis har fra 2 til 8 karbonatomer, fra 2 til 10 karbonatomer og minst én dobbeltbinding. Eksempler på slike grupper omfatter, men er ikke begrenset til, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, allyl, isopropenyl, 1,3-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 1-heksenyl, 2-heksenyl, 1-  
15 heptenyl, 2-heptenyl, 1-oktenyl, 2-oktenyl, 2-nonenyl, 2-decenyl og lignende.

          Uttrykket "alkynyl" representerer, slik det her er brukt, en forgrenet eller rettkjedet hydrokarbongruppe som har det angitte antall karbonatomer og minst én trippelbinding.  
20 Uttrykket "C<sub>2-8</sub>-alkynyl" representerer således, slik det her er brukt, en forgrenet eller rettkjedet hydrokarbongruppe som har fra 2 til 8 karbonatomer og minst én trippelbinding. Eksempler på slike grupper omfatter, men er ikke begrenset til, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-  
25 pentylnyl, 1-heksynyl, 2-heksynyl, 2-heptylnyl, 1-oktynyl, 2-oktynyl og lignende.

          Uttrykket "forgrenet C<sub>4-6</sub>-alkyl" representerer, slik det her er brukt, en mettet, forgrenet hydrokarbongruppe som har fra 4 til 6 karbonatomer. Typiske forgrenede C<sub>4-8</sub>-alkylgrupper omfat-  
30 ter, men er ikke begrenset til, 1-metylpropyl, tert.-butyl, 1-etylpropyl, 1,1-(dimetyl)propyl, isopentyl-1-etylbutyl, 1,1-(dimetyl)butyl, 1,1 (dimetyl)pentyl, 1-etylpentyl, 1,1-(dimetyl)-heksyl, 1-etylheksyl og lignende.

          Uttrykket "forgrenet C<sub>4-6</sub>-alkenyl" representerer, slik  
35 det her er brukt, en forgrenet hydrokarbongruppe som har fra 4 til 6 karbonatomer og minst én dobbeltbinding. Typiske forgrenede C<sub>4-6</sub>-alkenylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, 1-etylprop-2-enyl, 1,1-(dimetyl)prop-2-enyl, 1-etylbut-3-enyl, 1,1-(dimetyl)but-2-enyl, 1,1-(dimetyl)pent-3-enyl, 1-etylpent-2-

enyl, 1,1-(dimetyl)pent-3-enyl, 1,1-(dimetyl)heks-3-enyl, 1-etylheks-4-enyl og lignende.

Uttrykket "forgrenet C<sub>4-6</sub>-alkynyl" representerer, slik det her er brukt, en forgrenet hydrokarbongruppe som har fra 4  
 5 til 6 karbonatomer og minst én trippelbinding. Typiske forgrenede C<sub>4-6</sub>-alkynylgrupper omfatter, men er ikke begrenset till, 1-etylprop-2-ynyl, 1,1-(dimetyl)prop-2-ynyl, 1-etylbut-3-ynyl, 1,1-(dimetyl)but-2-ynyl, 1,1-(dimetyl)pent-3-ynyl, 1-ethylpent-2-ynyl, 1,1-(dimetyl)pent-3-ynyl, 1,1-(dimetyl)heks-3-ynyl, 1-etylheks-4-ynyl og lignende.  
 10

Uttrykket "C<sub>1-6</sub>-alkoksy" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, hvor C<sub>1-6</sub>-alkyl er som definert ovenfor. Representative eksempler er metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, butoksy, sek.-butoksy, tert.-butoksy,  
 15 pentoksy, isopentoksy, heksoksy, isoheksoksy og lignende.

Uttrykket "C<sub>2-10</sub>-alkanoyl" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -C(=O)C<sub>1-9</sub>-alkyl, hvor C<sub>1-9</sub>-alkyl er en mettet, forgrenet eller rettkjedet hydrokarbongruppe som har fra 1 til 9 karbonatomer. Representative eksempler er acetyl,  
 20 propionyl, butanoyl, pentanoyl, heksanoyl, heptanoyl, oktanoyl, nonanoyl, dekanoyl og lignende.

Uttrykket "C<sub>1-6</sub>-alkylamino" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -NH-C<sub>1-6</sub>-alkyl, hvor C<sub>1-6</sub>-alkyl er som definert ovenfor. Representative eksempler er metylamino, etylamino,  
 25 isopropylamino, n-propylamino, butylamino, pentylamino, heksylamino og lignende.

Uttrykket "di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -N(C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, hvor C<sub>1-6</sub>-alkyl er som definert ovenfor. Det skal forstås at C<sub>1-6</sub>-alkylgruppene kan være  
 30 like eller forskjellige. Representative eksempler er dimetyl-amino, metyletylamino, dietyl-amino, diisopropylamino, di-n-propylamino, dibutylamino, dipentylamino, diheksylamino og lignende.

Uttrykket "C<sub>3-5</sub>-sykloalkyl" representerer, slik det her  
 35 er brukt, en monosyklisk, karbosyklisk gruppe som har fra 3 til 8 karbonatomer. Representative eksempler er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og lignende.

På samme måte representerer uttrykkene "C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl" og "C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl", slik de her er brukt, monosykliske, karbo-

sykliske grupper som henholdsvis har fra 3 til 6 karbonatomer og fra 3 til 8 karbonatomer.

Uttrykket "C<sub>3-7</sub>-sykloalkenyl" representerer, slik det her er brukt, en monosyklisk, karbosyklisk, ikke-aromatisk gruppe som har fra 3 til 7 karbonatomer og minst én dobbeltbinding. Representative eksempler er syklopropenyl, syklobutenyl, syklopentenyl og lignende.

På samme måte representerer uttrykket "C<sub>3-6</sub>-sykloalkenyl" en monosyklisk, karbosyklisk, ikke-aromatisk gruppe som har fra 3 til 6 karbonatomer og minst én dobbeltbinding.

Uttrykket "C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -C<sub>1-3</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl, hvor C<sub>3-6</sub>-sykloalkyl og C<sub>1-3</sub>-alkyl er som definert ovenfor.

Uttrykket "C<sub>3-6</sub>-sykloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -C<sub>1-3</sub>-alkyl-C<sub>3-6</sub>-sykloalkenyl, hvor C<sub>3-6</sub>-sykloalkenyl og C<sub>1-3</sub>-alkyl er som definert ovenfor.

Uttrykket "C<sub>3-8</sub>-sykloalkyloksy" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -O-C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, hvor C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl er som definert ovenfor. Representative eksempler er syklopropyloksy, syklobutyloksy, syklopentyloksy, sykloheksyloksy, sykloheptyloksy, syklooktyloksy og lignende.

Uttrykket "C<sub>4-9</sub>-sykloalkanoyl" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -C(=O)-C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, hvor C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl er som definert ovenfor. Representative eksempler er syklopropylkarbonyl, syklobutylkarbonyl, syklopentylkarbonyl, sykloheksylkarbonyl, sykloheptylkarbonyl, syklooktylkarbonyl og lignende.

Uttrykket "C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-alkyl, hvor C<sub>1-6</sub>-alkyl er som definert ovenfor. Representative eksempler er metylsulfonyl, etylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-propylsulfonyl, butylsulfonyl, pentylsulfonyl og lignende.

Uttrykket "C<sub>1-6</sub>-alkylsulfanyl" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -S-C<sub>1-6</sub>-alkyl, hvor C<sub>1-6</sub>-alkyl er som definert ovenfor. Representative eksempler er metylsulfanyl, etylsulfanyl, isopropylsulfanyl, n-propylsulfanyl, butylsulfanyl, pentylsulfonyl og lignende.

Uttrykket "C<sub>3-8</sub>-heterosyklisk" henviser, slik det her er brukt, til en mettet monosyklisk 3-8-ring som inneholder ett

eller flere heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel. Representative eksempler er aziridinyll, pyrrolidinyll, piperidinyll, morfolinyll, piperazinyll, tetrahydrofuranyll og lignende.

Uttrykket "C<sub>4-9</sub>-heterosykloalkanoyll" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -C(=O)-C<sub>3-8</sub>-heterosyklyll, hvor C<sub>3-8</sub>-heterosyklyll er som definert ovenfor. Representative eksempler er aziridinyllkarbonyll, pyrrolidinyllkarbonyll, piperidinyllkarbonyll, morfolinyllkarbonyll, piperazinyllkarbonyll, tetrahydrofuranyllkarbonyll og lignende.

Uttrykket "aryll" er, slik det her er brukt, ment å omfatte karbosykliske, aromatiske ringsystemer, slik som fenyll, bifenylyll, naftyll, antracenyll, fenantrenyll, fluorenyll, indenyll, pentalenyll, azulenyll og lignende. Aryll er også ment å omfatte de delvis hydrogenerte derivatene av de karbosykliske systemene som er angitt ovenfor. Ikke-begrensende eksempler på slike delvis hydrogenerte derivater er 1,2,3,4-tetrahydronaftyll, 1,4-dihydronaftyll og lignende.

Uttrykket "aryloksy" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -O-aryll, hvor aryll er som definert ovenfor. Ikke-begrensende eksempler er fenoksy, naftoksy, antracenyloksy, fenantrenyloksy, fluorenyloksy, indenyloksy og lignende.

Uttrykket "aroyll" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -C(=O)-aryll, hvor aryll er som definert ovenfor. Ikke-begrensende eksempler er benzoyll, naftoyll, antracenyllkarbonyll, fenantrenyllkarbonyll, fluorenyllkarbonyll, indenyllkarbonyll og lignende.

Uttrykket "arylamino" henviser, slik det her er brukt, til radikalet -NH-aryll, hvor aryll er som definert ovenfor. Ikke-begrensende eksempler er fenylamino, naftylamino, antracenyllamino, fenantrenylamino, fluorenyllamino, indenylamino og lignende.

Uttrykket "heteroaryll" er, slik det her er brukt, ment å omfatte heterosykliske, aromatiske ringsystemer som inneholder ett eller flere heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel slik som furyll, tienyll, pyrrolyll, oksazolyl, tiazolyl, imidazolyl, isoksazolyl, isotiazolyl, 1,2,3-tiazolyl, 1,2,4-tiazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyll, pyrimidinyl, pyrazinyll, 1,2,3-triazinyll, 1,2,4-triazinyll, 1,3,5-triazinyll, 1,2,3-oksadiazolyl, 1,2,4-oksadiazolyl, 1,2,5-oksadiazolyl, 1,3,4-oksa-

diazolyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, tetrazolyl, tiadiazinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzotienyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoisotiazolyl, benzoksazolyl, benzisoksazolyl, purinyl, kinazoliny, kinoliziny, kinoliny, isokinoliny, kinoksaliny, naftyridiny, pteridiny, karbazolyl, azepiny, diazepiny, akridiny og lignende. Heteroaryl er også ment å omfatte de delvis hydrogenerte derivatene av de heterosykliske systemene som er angitt ovenfor. Ikke-begrensende eksempler på slike delvis hydrogenerte derivater er 2,3-dihydrobenzofurany, pyrroliny, pyrazoliny, indany, indoliny, oksazolidiny, oksazoliny, oksazepiny og lignende.

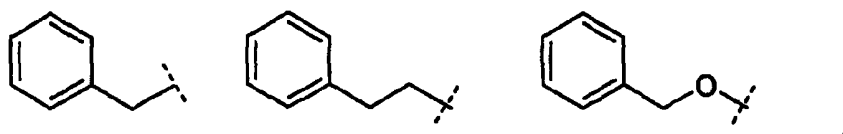
Uttrykket "heteroaryloksy" henviser, slik det her er brukt, til radikalet  $-O\text{-heteroaryl}$ , hvor heteroaryl er som definert ovenfor.

Uttrykket "heteroaroyl" henviser, slik det her er brukt, til radikalet  $-C(=O)\text{-heteroaryl}$ , hvor heteroaryl er som definert ovenfor.

Uttrykket "heteroarylamino" henviser, slik det her er brukt, til radikalet  $-NH\text{-heteroaryl}$ , hvor heteroaryl er som definert ovenfor.

Noen av de ovenfor definerte uttrykk kan opptre mer enn én gang i strukturformlene, og i slike tilfeller skal hvert uttrykk være definert uavhengig av de øvrige.

"Aryl- $C_{1-6}$ -alkyl", "aryl- $C_{1-6}$ -alkoksy" etc. betyr  $C_{1-6}$ -alkyl eller  $C_{1-6}$ -alkoksy som definert ovenfor, substituert med aryl som definert ovenfor, f.eks.:



30

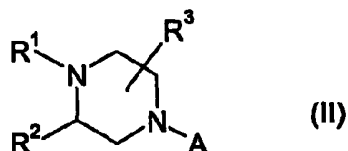
Uttrykket "eventuelt substituert" betyr, slik det her er brukt, at de aktuelle gruppene enten er usubstituert eller substituert med én eller flere av substituentene som er angitt. Når de aktuelle gruppene er substituert med mer enn én substituent, kan substituentene være like eller forskjellige.

Uttrykket "behandling" betyr, slik det her er brukt, behandlingen og pleien av en pasient for det formål å bekjempe

en sykdom, forstyrrelse eller tilstand. Uttrykket er ment å omfatte forsinkelsen av utviklingen av sykdommen, forstyrrelsen eller tilstanden, lindringen av eller befrielsen fra symptomer og komplikasjoner og/eller helbredelsen eller elimineringen av sykdommen, forstyrrelsen eller tilstanden. Pasienten som skal behandles, er fortrinnsvis et pattedyr, særlig et menneske.

### Beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse med den generelle formel (II) :



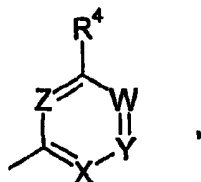
hvor

$R^2$  er hydrogen eller  $C_{1-4}$ -alkyl,

(i)  $R^1$  er:

- forgrenet  $C_{4-6}$ -alkyl, forgrenet  $C_{4-6}$ -alkenyl eller forgrenet  $C_{4-6}$ -alkynyl, med det forbehold at  $R^1$  ikke er isobutyl, eller
- $C_{3-5}$ -sykloalkyl,  $C_{3-7}$ -sykloalkenyl,  $C_{3-6}$ -sykloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl eller  $C_{3-6}$ -sykloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, og

A er:

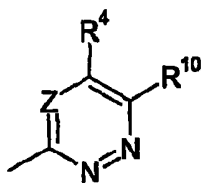


eller

(ii)  $R^1$  er:

- etyl, n-propyl eller isopropyl, og

A er:



$R^3$  er hydrogen,

Z og X er uavhengig av hverandre  $-N=$  eller  $-C(H)=$ ,

W er  $-C(R^{10})=$ ,

Y er  $-N=$  eller  $-C(R^{11})=$ ,

$R^4$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$ , er uavhengig av hverandre:

- hydrogen, halogen, hydroksy, trifluormetyl, tri-  
fluormetoksy,  $-SCF_3$ , amino, cyan, nitro eller  $-C-$   
( $=O$ ) $NR^{14}R^{15}$ ,
- $C_{1-10}$ -alkyl,  $C_{2-10}$ -alkenyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,  $C_{1-6}$ -  
alkoksy,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{1-6}$ -alkyl-  
amino, di- $C_{1-6}$ -alkylamino,  $C_{3-8}$ -sykloalkyloksy,  $C_{1-6}$ -  
alkylsulfanyl,  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl,  $C_{2-10}$ -alkanoyl,  
 $C_{4-9}$ -sykloalkanoyl,  $C_{3-8}$ -heterosyklyl eller  $C_{4-9}$ -  
heterosykloalkanoyl,  $C_{4-9}$ -heterosykloalkoksy, som  
eventuelt kan være substituert med én eller flere  
substituenten valgt fra  $R^{16}$ ,
- fenyl, fenyl- $C_{1-6}$ -alkyl eller fenyl- $C_{1-6}$ -alkoksy,  
som eventuelt kan være substituert med én eller  
flere substituenten valgt fra  $R^{17}$ ,
- fenoyl, fenoyloksy eller fenylamino, som eventuelt  
kan være substituert med én eller flere  
substituenten valgt fra  $R^{18}$ ,

eller  $R^{10}$  og  $R^{11}$  i nabostillinger danner til sammen en  
 $C_{1-6}$ -alkylenbro eller en  $-O-C_{1-6}$ -alkylen-O-bro,

$R^{14}$  og  $R^{15}$  er uavhengig av hverandre hydrogen,  $C_{1-6}$ -alkyl  
eller fenyl- $C_{1-6}$ -alkyl, eller  $R^{14}$  og  $R^{15}$  kan til sammen danne en  
 $C_{3-6}$ -alkylenbro,

$R^{16}$  er uavhengig av hverandre valgt fra fenyl,  $C_{3-8}$ -  
sykloalkyl, halogen, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $NR^{19}R^{20}$  og  
 $C_{1-6}$ -alkoksy,

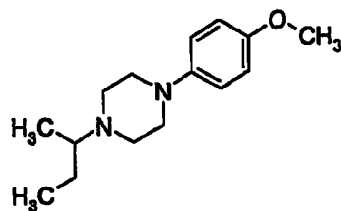
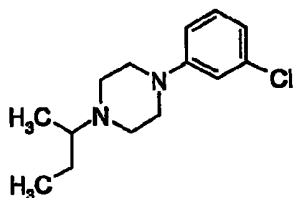
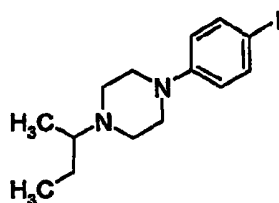
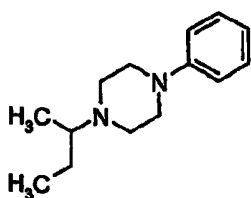
$R^{17}$  er uavhengig av hverandre valgt fra halogen,  
hydroksy, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{1-6}$ -

alkyl, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino, cyan, fenyl og C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl,

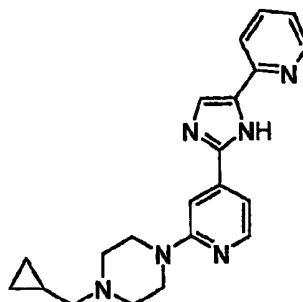
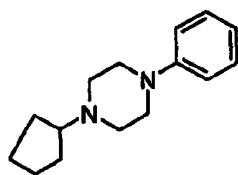
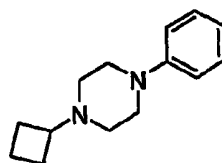
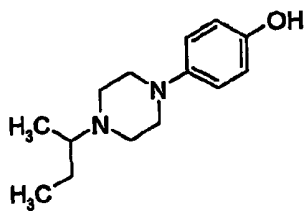
R<sup>18</sup> er uavhengig av hverandre valgt fra fenyl, C<sub>1-10</sub>-alkyl, C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, halogen, trifluormetyl, trifluormetoksy, C<sub>1-6</sub>-alkoksy, cyan, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-C<sub>1-6</sub>-alkylamino og hydroksy,

R<sup>19</sup> og R<sup>20</sup> er uavhengig av hverandre hydrogen eller C<sub>1-6</sub>-alkyl, eller R<sup>19</sup> og R<sup>20</sup> kan til sammen danne en C<sub>3-6</sub>-alkylenbro, med det forbehold at forbindelsen ikke er:

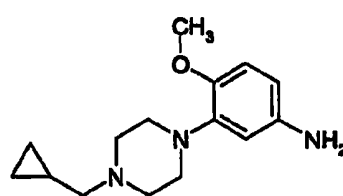
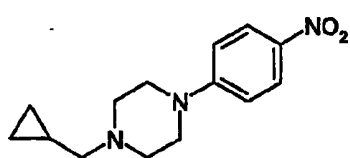
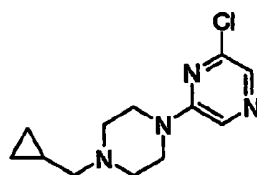
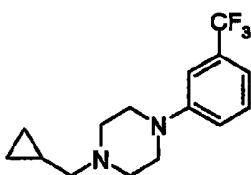
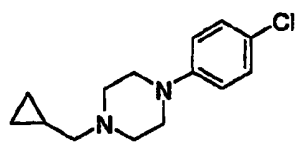
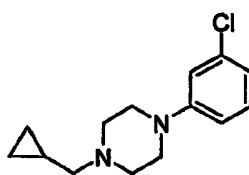
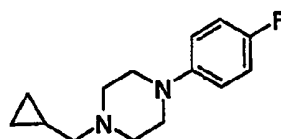
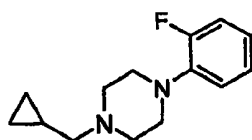
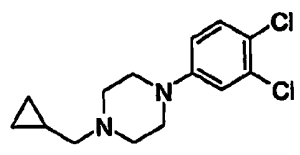
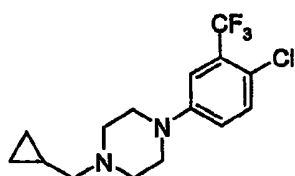
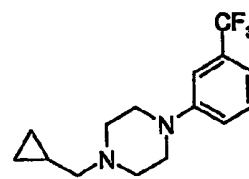
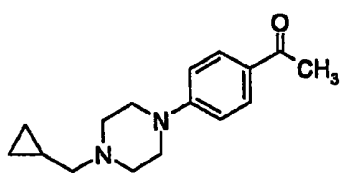
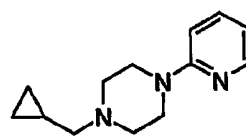
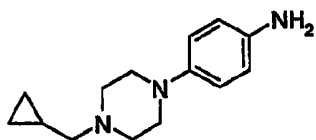
10



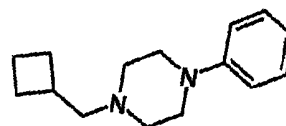
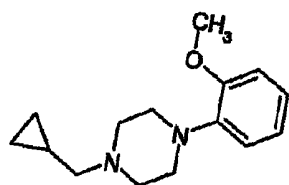
15



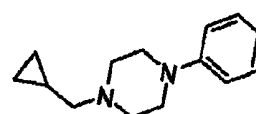
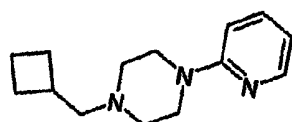
20



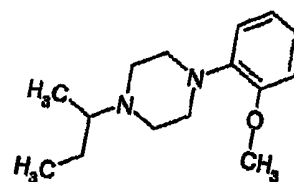
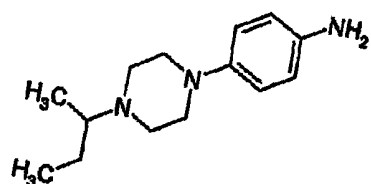
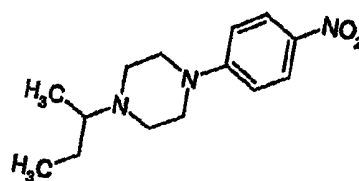
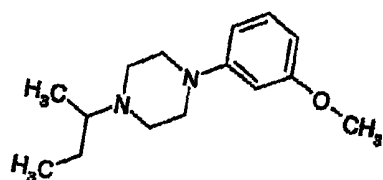
12



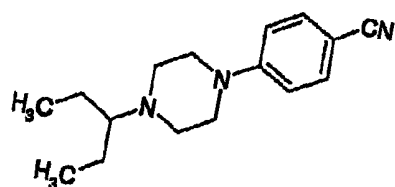
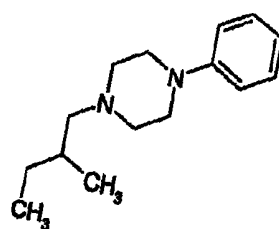
5

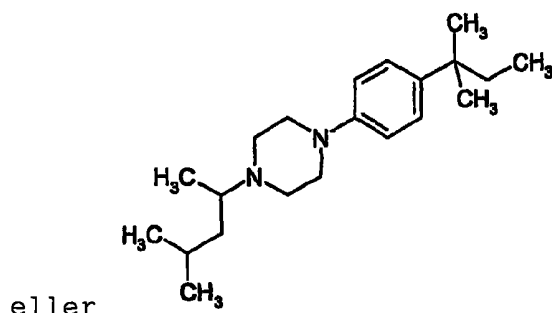


10



15





samt enhver diastereomer eller enantiomer eller tautomer form  
derav, inkludert blandinger av disse, eller et farmasøytisk  
5 akseptabelt salt derav.

Ved en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er  
 $R^1$  forgrenet  $C_{4-6}$ -alkyl,  $C_{3-5}$ -sykloalkyl eller  $C_{3-6}$ -sykloalkyl- $C_{1-3}$ -  
alkyl, med det forbehold at  $R^1$  ikke er isobutyl.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
10 er  $R^1$  1,1-(dimetyl)propyl, 1-etylpropyl, syklopropylmetyl,  
syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl eller 1-syklopropyl-1-  
metyletyl.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
er  $R^1$  1-etylpropyl, syklopropylmetyl, syklopropyl eller syklo-  
15 pentyl.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
er  $R^1$  forgrenet  $C_{4-6}$ -alkyl eller  $C_{3-5}$ -sykloalkyl, med det forbehold  
at  $R^1$  ikke er isobutyl.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
20 er  $R^1$  1-etylpropyl, syklopropyl eller syklopentyl.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
er Z -C(H)=.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
er Z -N=.

25 Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
er Z -C(H)=.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
er Z -N=.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
30 er Y -N=.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen  
er Y -C( $R^{11}$ )=.

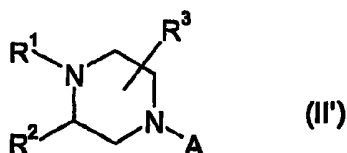
Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er  $R^2$  hydrogen.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er  $R^2$   $C_{1-4}$ -alkyl.

5 Ved en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er  $R^2$  metyl eller etyl.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat. Det farmasøytiske preparat kan i et annet aspekt av oppfinnelsen omfatte som en aktiv bestanddel minst én  
10 forbindelse ifølge formel (II), sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser. Ved en foretrukket utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen et slikt farmasøytisk preparat i enhetsdoseringsform som omfatter fra ca. 0,05 mg til ca. 1000 mg, fortrinnsvis fra ca. 0,1 mg til ca. 500 mg, og  
15 spesielt foretrukket fra ca. 0,5 mg til ca. 200 mg av forbindelsen ifølge formel (II).

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'):



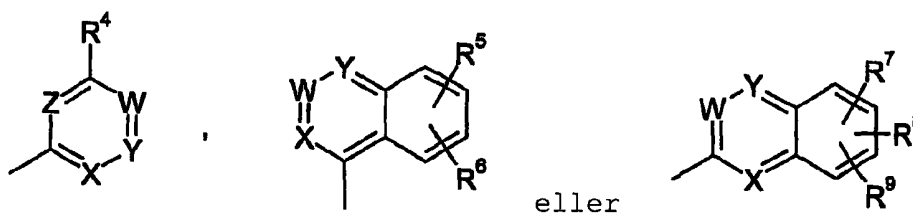
20 hvor

$R^2$  er hydrogen eller  $C_{1-4}$ -alkyl,  
 $R^1$  er:

- $C_{1-8}$ -alkyl,  $C_{2-8}$ -alkenyl eller  $C_{2-8}$ -alkynyl, som  
25 eventuelt kan være substituert med én eller flere halogensubstituenten,
- $C_{3-5}$ -sykloalkyl,  $C_{3-7}$ -sykloalkenyl,  $C_{3-6}$ -sykloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl eller  $C_{3-6}$ -sykloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, som  
30 eventuelt kan være substituert med én eller flere halogensubstituenten,

$R^1$  og  $R^2$  danner til sammen en  $C_{3-6}$ -alkylenbro,

A er:



$R^3$  er hydrogen, halogen, hydroksy, trifluormetyl, tri-  
fluormetoksy,  $C_{1-10}$ -alkyl,  $C_{2-10}$ -alkenyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,  $C_{1-6}$ -  
alkoksy, aryl, aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, amino,  $C_{1-6}$ -alkylamino, di- $C_{1-6}$ -  
alkylamino,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyloksy, cyan, nitro,  
 $C_{1-6}$ -alkylsulfanyl eller  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl,

Z og X er uavhengig av hverandre  $-N=$ ,  $-C(H)=$ ,  $-C(F)=$ ,  
 $-C(Cl)=$ ,  $-C(CN)=$  eller  $-C(CF_3)=$ ,

W er  $-N=$  eller  $-C(R^{10})=$ ,

Y er  $-N=$  eller  $-C(R^{11})=$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  og  $R^{13}$  er uavhengig av  
hverandre:

- hydrogen, halogen, hydroksy, trifluormetyl, tri-  
fluormetoksy,  $-SCF_3$ , amino, cyan, nitro eller  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ ,
- $C_{1-10}$ -alkyl,  $C_{2-10}$ -alkenyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,  $C_{1-6}$ -  
alkoksy,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{1-6}$ -alkyl-  
amino, di- $C_{1-6}$ -alkylamino,  $C_{3-8}$ -sykloalkyloksy,  $C_{1-6}$ -  
alkylsulfanyl,  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl,  $C_{2-10}$ -alkanoyl,  
 $C_{4-9}$ -sykloalkanoyl,  $C_{3-8}$ -heterosyklil eller  $C_{4-9}$ -  
heterosykloalkanoyl,  $C_{4-9}$ -heterosykloalkoksy, som  
eventuelt kan være substituert med én eller flere  
substituenten valgt fra  $R^{16}$ ,
- aryl, aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, aryl- $C_{1-6}$ -alkoksy eller  
heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med  
én eller flere substituenten valgt fra  $R^{17}$ ,
- aroyl, heteroaroyl, aryloksy, heteroaryloksy,  
arylamino eller heteroarylamino, som eventuelt kan  
være substituert med én eller flere substituenten  
valgt fra  $R^{18}$ ,

eller to av  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  og  $R^{13}$  i  
nabostillinger danner til sammen en  $C_{1-6}$ -alkylenbro eller en  $-O-$   
 $C_{1-6}$ -alkylen-O-bro,

$R^{14}$  og  $R^{15}$  er uavhengig av hverandre hydrogen,  $C_{1-6}$ -alkyl eller aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, eller  $R^{14}$  og  $R^{15}$  kan til sammen danne en  $C_{3-6}$ -alkylenbro,

$R^{16}$  er uavhengig av hverandre valgt fra aryl, hetero-  
 5 aryl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, halogen, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $NR^{19}R^{20}$  og  $C_{1-6}$ -alkoksy,

$R^{17}$  er uavhengig av hverandre valgt fra halogen, hydroksy, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{1-6}$ -alkyl, amino,  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl,  $C_{1-6}$ -alkylamino, di- $C_{1-6}$ -alkyl-  
 10 amino, cyan, aryl, heteroaryl og  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,

$R^{18}$  er uavhengig av hverandre valgt fra aryl, hetero-aryl,  $C_{1-10}$ -alkyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, halogen, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $C_{1-6}$ -alkoksy, cyan, amino,  $C_{1-6}$ -alkylamino, di- $C_{1-6}$ -alkylamino og hydroksy,

$R^{19}$  og  $R^{20}$  er uavhengig av hverandre hydrogen eller  $C_{1-6}$ -alkyl, eller  $R^{19}$  og  $R^{20}$  kan til sammen danne en  $C_{3-6}$ -alkylenbro, samt enhver diastereomer eller enantiomer eller tautomer form derav, inkludert blandinger av disse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til fremstillingen av et farmasøytisk  
 20 preparat for profylakse og/eller behandling av overvekt eller fedme, forstyrrelser og sykdommer relatert til overvekt eller fedme, spiseforstyrrelser, IGT, sukkersyke av type 2, sykdommer forbundet med regulering av søvn og våkenhet, narkolepsi, forstyrrelser med oppmerksomhetssvikt, demens og Alzheimers sykdom,  
 25 allergisk rhinitt, magesår, migrene, tilstander forbundet med epilepsi, bevegelsessykelighet og svimmelhet, depresjon og irriterabel tarm-syndrom.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som  
 30 definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for reduksjon av vekt.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat  
 35 for behandling av overvekt eller fedme.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for undertrykkelse av appetitt eller for metthetsinduksjon.

Ved en annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for profylakse og/eller behandling av forstyrrelser og sykdommer relatert til overvekt eller fedme.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for profylakse og/eller behandling av spiseforstyrrelser, slik som bulimi og overdreven spising.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for behandling av IGT.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for behandling av sukkersyke av type 2.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for forsinkelse eller forhindring av utviklingen fra IGT til sukkersyke av type 2.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for forsinkelse eller forhindring av utviklingen fra ikke-insulinkrevende sukkersyke av type 2 til insulinkrevende sukkersyke av type 2.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for behandling av allergisk rhinitt, magesår eller anoreksi.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med den generelle formel (II'), som definert ovenfor, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for behandling av Alzheimers sykdom, narkolepsi eller forstyrrelser med oppmerksomhetssvikt.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være kirale, og det er ment at hvilke som helst enantiomerer, som fraskilte, rene eller delvis rensede enantiomerer, eller racemiske blandinger derav, er inkludert innenfor omfanget av oppfinnelsen.

Dessuten kan det, når en dobbeltbinding eller et helt eller delvis mettet ringsystem eller mer enn ett asymmetrisentrum eller en binding med begrenset roterbarhet er til stede i molekylet, dannes diastereomerer. Det er ment at eventuelle diastereomerer, som fraskilte, rene eller delvis rensede diastereomerer, eller blandinger derav, er inkludert innenfor omfanget av oppfinnelsen.

Dessuten kan noen av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse foreligge i forskjellige tautomere former, og det er ment at hvilke som helst tautomere former som forbindelsene er i stand til å danne, er inkludert innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelse.

Den foreliggende oppfinnelse omfatter også farmasøytisk akseptable salter av de foreliggende forbindelser. Slike salter omfatter farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, farmasøytisk akseptable metallsalter, ammonium- og alkylerte ammoniumsalter. Syreaddisjonssalter omfatter salter av uorganiske syrer samt organiske syrer. Representative eksempler på egnede uorganiske syrer omfatter saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, fosforsyre, svovelsyre, salpetersyrer og lignende. Representative eksempler på egnede organiske syrer omfatter maursyre, eddiksyre, trikloreddiksyre, trifluoreddiksyre, propionsyre, benzosyre, kannelsyre, sitronsyre, fumarsyre, glykolsyre, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, malonsyre, mandelsyre, oksalsyre, pikrinsyre, pyrodruesyre, salisylsyre, ravsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, vinsyre, askorbinsyre, embonsyre, bismetylen-salisylsyre, etandisulfonsyre, glukonsyre, citraconsyre, asparaginsyre, stearinsyre, palmitinsyre, EDTA, glykolsyre, p-aminobenzosyre, glutaminsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyrer og lignende. Ytterligere eksempler på farmasøytisk akseptable uorganiske eller organiske syreaddisjonssalter omfatter de farmasøytisk akseptable saltene angitt i J. Pharm. Sci., 1977, 66, 2. Eksempler på metallsalter omfatter litium-, natrium-, kalium-, magnesiumsalter og lignende. Eksempler på ammonium- og

alkylerte ammoniumsalter omfatter ammonium-, metylammonium-, dimetylammonium-, trimetylammonium-, etylammonium-, hydroksy-etylammmonium-, dietylammmonium-, butylammmonium-, tetrametylammmoniumsalter og lignende.

5 Også ment som farmasøytisk akseptable syreaddisjons-salter er hydratene som de foreliggende forbindelser er i stand til å danne. Syreaddisjonssaltene kan fås som de direkte produk-  
tene av forbindelsessyntese. Alternativt kan den frie base opp-  
løses i et egnet oppløsningsmiddel som inneholder den passende  
10 syre, og saltet isoleres ved fordampning av oppløsningsmidlet eller på annen måte skille saltet og oppløsningsmidlet.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan danne solvater med standardoppløsningsmidler med lav molekylvekt under anvendelse av metoder som er godt kjent for fagfolk innen  
15 teknikken. Slike solvater anses for å være innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse reagerer med histamin H3-reseptoren, og er følgelig anvendbare for behandlingen av et bredt spekter av tilstander og forstyr-  
20 relser hvor histamin H3-reseptorinteraksjoner er gunstig.

#### Farmasøytiske preparater

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres alene eller i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere  
25 eller eksipienser, enten i enkelt- eller flerdoser. De farma-  
søytiske preparatene ifølge oppfinnelsen kan formuleres med farmasøytisk akseptable bærere eller fortynnere, samt hvilke som helst andre kjente adjuvanter og eksipienser, i overensstemmelse med vanlige teknikker, slik som dem beskrevet i Remington: The  
30 Science and Practice of Pharmacy, 19. utg., Gennaro, red., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. De farmasøytiske preparatene kan formuleres spesifikt for administrering ved hjelp av hvilken som helst egnet vei, slik som den orale, rektale, nasale, pulmo-  
nale, topiske (inkludert bukkale og sublinguale), transdermale,  
35 intracisternale, intraperitoneale, vaginale og parenterale (inkludert subkutane, intramuskulære, intratekale, intravenøse og intradermale) vei, idet den orale vei er foretrukket. Det vil forstås at den foretrukne vei vil avhenge av den generelle til-

stand og alderen til individet som skal behandles, typen tilstand som skal behandles og den aktive bestanddel som velges.

Farmasøytiske preparater for oral administrering omfatter faste doseringsformer, slik som kapsler, tabletter, drasjeer, piller, sugetabletter, pulvere og granulater. Når det er passende, kan de fremstilles med belegg, slik som enteriske belegg, eller de kan formuleres slik at de gir kontrollert frigivelse av den aktive bestanddel, slik som forsinket eller forlenget frigivelse, i henhold til metoder som er godt kjent innenfor teknikken.

Flytende doseringsformer for oral administrering omfatter oppløsninger, emulsjoner, suspensjoner, siruper og eliksirer.

Farmasøytiske preparater for parenteral administrering omfatter sterile, vandige og ikke-vandige, injiserbare oppløsninger, dispersjoner, suspensjoner eller emulsjoner, samt sterile pulvere som skal rekondisjoneres i sterile, injiserbare oppløsninger eller dispersjoner før bruk. Injiserbare depotformuleringer er også omfattet innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelse.

Andre egnede administreringsformer omfatter suppositorier, sprayer, salver, kremer, geler, inhalasjonsmidler, hudplastre, implantater etc.

En typisk oral dosering er i området fra ca. 0,001 til ca. 100 mg/kg kroppsvekt pr. dag, fortrinnsvis fra ca. 0,01 til ca. 50 mg/kg kroppsvekt pr. dag, og mer foretrukket fra ca. 0,05 til ca. 10 mg/kg kroppsvekt pr. dag, administrert i én eller flere doseringer, slik som 1-3 doseringer. Den nøyaktige dosering vil avhenge av hyppigheten og måten for administrering, kjønnet, alderen, vekten og den generelle tilstanden til individet som skal behandles, typen og alvorligheten av tilstanden som behandles og eventuelle ledsagende sykdommer som skal behandles, og andre faktorer som er åpenbare for fagfolk innen teknikken.

Formuleringene kan passende presenteres i enhetsdoseringsform ved hjelp av metoder som er kjent for fagfolk innen teknikken. En typisk enhetsdoseringsform for oral administrering én eller flere ganger pr. dag, slik som 1-3 ganger pr. dag, kan inneholde fra 0,05 til ca. 1000 mg, fortrinnsvis fra

ca. 0,1 til ca. 500 mg, og mer foretrukket fra ca. 0,5 mg til ca. 200 mg. For parenterale veier, slik som intravenøs, intratekal, intramuskulær og lignende administrering, er typiske doser i størrelsesorden ca. halvparten av dosen anvendt for oral administrering.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen anvendes generelt som det frie stoff eller som et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Ett eksempel er et syreaddisjonssalt av en forbindelse som har utnyttbarheten til en fri base. Når en forbindelse med formel (I) inneholder en fri base, fremstilles slike salter på en vanlig måte ved å behandle en oppløsning eller suspensjon av en fri base med formel (I) med en kjemisk ekvivalent av en farmasøytisk akseptabel syre, f.eks. uorganiske og organiske syrer. Representative eksempler er nevnt ovenfor. Fysiologisk akseptable salter av en forbindelse med en hydroksygruppe omfatter anionet av forbindelsen i kombinasjon med et egnet kation, slik som natrium- eller ammoniumion.

For parenteral administrering kan det anvendes oppløsninger av de nye forbindelsene med formel (I) i steril, vandig oppløsning, vandig propylenglykol eller sesam- eller peanøttolje. Slike vandige oppløsninger bør være passende bufret om nødvendig, og væskefortynneren først gjort isotonisk med tilstrekkelig saltoppløsning eller glukose. De vandige oppløsningene er særlig egnet for intravenøs, intramuskulær, subkutan og intraperitoneal administrering. De sterile, vandige medier som anvendes, er lett tilgjengelige ved standardteknikker som er kjent for fagfolk på området.

Egnede farmasøytiske bærere omfatter inerte, faste fortynningsmidler eller fyllstoffer, steril, vandig oppløsning og forskjellige organiske oppløsningsmidler. Eksempler på faste bærere er laktose, terra alba, sukrose, syklodekstrin, talkum, gelatin, agar, pektin, akasie, magnesiumstearat, stearinsyre eller lavere alkyleter av cellulose. Eksempler på flytende bærere er sirup, peanøttolje, olivenolje, fosfolipider, fettsyrer, fettsyreaminer, polyoksyetylen eller vann. Likeledes omfatter bæreren eller fortynneren hvilket som helst materiale for forsinket frigivelse som er kjent innenfor teknikken, slik som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat, alene eller blandet med en voks. De farmasøytiske preparatene som dannes ved

å kombinere de nye forbindelsene med formel (I) og de farmasøytisk akseptable bærer, administreres så lett i mange forskjellige doseringsformer som er egnet for de beskrevne administreringsveier. Formuleringene kan passende presenteres i enhetsdoseringsform ved hjelp av metoder som er kjent innenfor farmasien.

Formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelse som er egnet for oral administrering, kan presenteres som enkeltstående enheter, slik som kapsler eller tabletter, som hver inneholder en forutbestemt mengde av den aktive bestanddel, og som kan omfatte en egnet eksipiens. Disse formuleringene kan være i form av pulver eller granulater, eller som en oppløsning eller suspensjon i en vandig eller ikke-vandig væske, eller som en flytende olje-i-vann- eller vann-i-oljeemulsjon.

Dersom det anvendes en fast bærer til oral administrering, kan preparatet være tablettert, plassert i en hard gelatinkapsel i pulver- eller pelletform, eller det kan være i form av en pastill eller sugetablett. Mengden av fast bærer vil variere bredt, men vil vanligvis være fra ca. 25 mg til ca. 1 g. Dersom det anvendes en flytende bærer, kan preparatet være i form av en sirup, emulsjon, myk gelatinkapsel eller steril, injiserbar væske, slik som en vandig eller ikke-vandig væskesuspensjon eller oppløsning.

En typisk tablett som kan fremstilles ved hjelp av vanlige tabletterings teknikker, kan inneholde:

#### Kjerne:

Aktiv forbindelse (som fri forbindelse eller salt derav)

5,0 mg

Lactosum Ph. Eur.

67,8

Cellulose, mikrokryst. (Avicel)

31,4 mg

Amberlite IRP88\*

1,0 mg

Magnesii stearas Ph. Eur.

q.s.

#### Belegg:

Hydroksypropylmetylcellulose

ca. 9 mg

Mywacett 9-40 T\*\*

ca. 0,9 mg

\*Polakrillin-kalium NF, tablettedesintegreringsmiddel, Rohm and Haas

\*\*Acylert monoglyserid brukt som mykner for filmbelegg.

### Eksempler

I eksemplene er de følgende uttrykk ment å ha de  
5 følgende generelle betydninger:

DIPEA: diisopropylamin

DMSO: dimetylsulfoksid

THF: tetrahydrofuran.

#### 10 HPLC (metode A)

NMR-spektra ble tatt opp på Bruker 300 MHz og 400 MHz  
instrumenter. HPLC-MS ble utført på et Perkin Elmer-instrument  
(API 100). Den anvendte kolonne var X-Terra C18, 5 µm, 50 x  
3 mm, og eluering ble gjort ved 1,5 ml/minutt ved romtemperatur  
15 med en gradient på 5 % til 90 % acetonitril i vann, med 0,01 %  
trifluoreddiksyre i løpet av 7,5 minutter.

#### HPLC (metode B)

Reversfaseanalysen ble utført ved å anvende UV-påvis-  
20 ninger ved 214 og 254 nm på en 218TP54, 4,6 mm x 150 mm C-18-  
silikakolonne som ble eluert ved 1 ml/minutt ved 42 °C. Kolonnen  
ble ekvilibrert med 5 % acetonitril, 85 % vann og 10 % av en  
oppløsning av 0,5 % trifluoreddiksyre i vann, og eluert ved  
hjelp av en lineær gradient fra 5 % acetonitril, 85 % vann og  
25 10 % av en oppløsning av 0,5 % trifluoreddiksyre til 90 % aceto-  
nitril og 10 % av en oppløsning av 0,5 % trifluoreddiksyre i  
løpet av 15 minutter.

#### HPLC (metode C)

30 RP-analysene ble utført ved å anvende et Alliance  
Waters 2695-system utstyrt med en Waters 2487-dobbeltbånd-  
detektor. UV-deteksjoner ble tatt opp ved å anvende en Symmetry  
C18, 3,5 µm, 3,0 mm x 100 mm kolonne. Elueringen gjøres med en  
lineær gradient på 5-90 % acetonitril, 90-0 % vann og 5 % tri-  
35 fluoreddiksyre (1,0 %) i vann i løpet av 8 minutter ved en  
strømningshastighet på 1,0 minutt/minutt.

Generell fremgangsmåte (A)

Generell fremgangsmåte (A) kan anvendes til fremstillingen av forbindelsene med den generelle formel (Ia):



hvor  $-CH(R^{20}R^{21})$  er etyl, isopropyl, forgrenet  $C_{4-6}$ -alkyl, forgrenet  $C_{4-6}$ -alkenyl, forgrenet  $C_{4-6}$ -alkynyl,  $C_{3-5}$ -sykloalkyl,  $C_{3-7}$ -sykloalkenyl,  $C_{3-6}$ -sykloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl eller  $C_{3-6}$ -sykloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere halogensubstituenten.

Til en blanding av et monosubstituert piperazin (15,2 mmol) i et passende oppløsningsmiddel, slik som THF, tilsettes et keton eller et aldehyd (22,6 mmol), vann, eddiksyre (45,0 mmol) og så  $\text{NaCNBH}_3$  (18 mmol). Blandingen omrøres ved  $55^\circ\text{C}$  i 5,5 timer (ketoner) eller ved romtemperatur over natten (aldehyder), og konsentreres så under redusert trykk. Mettet, vandig  $\text{NaHCO}_3$ -oppløsning (100 ml) tilsettes, og blandingen ekstraheres med et slikt oppløsningsmiddel som etylacetat (3 x 40 ml). De kombinerte ekstrakter vaskes med saltoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres under redusert trykk. Resten kan omdannes til et passende salt, slik som hydrokloridsaltet, ved hjelp av saminnndamping med en syre, slik som 1 molar vandig saltsyre, etanol og toluen, og resten renses så ved hjelp av rekrySTALLISASJON.

Generell fremgangsmåte (B)

Forbindelsene med den generelle formel (I) kan fremstilles ved hjelp av den generelle fremgangsmåte (B):

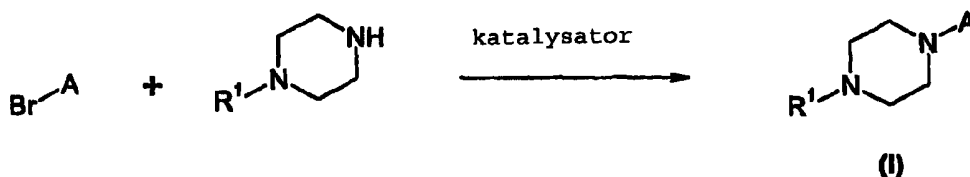


En blanding av et monosubstituert piperazin (2,00 mmol), DMSO (1,0 ml), et passende aryl- eller heteroaryl-halogenid (2,00 mmol) og en slik base som DIPEA (0,20 ml) omrøres i 1 time ved 100 °C og så i 18 timer ved 120 °C. Vann og kaliumkarbonat tilsettes, og blandingen ekstraheres med et slikt oppløsningsmiddel som etylacetat (3 x 20 ml). Isolering og rensing gjøres som i generell fremgangsmåte (A).

Ikke-kommersielt tilgjengelige, substituerte 2-klor-kinoliner fremstilles som beskrevet i litteraturen: F. Effenberger, W. Hartmann, Chemische Berichte, 1969, 102, 3260-3267.

#### Generell fremgangsmåte (C)

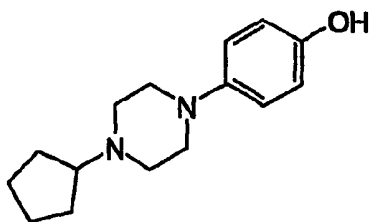
Forbindelsene med den generelle formel (I) kan fremstilles ved hjelp av den generelle fremgangsmåte (C):



En forbindelse med formel I kan fremstilles fra et passende monosubstituert piperazin og et passende arylbromid i nærvær av en passende katalysator, slik som f.eks. tris(dibenzylidenacetone)dipalladium, i et passende oppløsningsmiddel, slik som toluen, ved en passende temperatur mellom 0 og 150 °C.

#### Eksempel 1

##### 4-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)fenol



Til en suspensjon av 1-(4-hydroksyfenyl)piperazin (2,70 g, 15,2 mmol) i THF (28 ml) ble tilsatt syklopentanon (1,90 ml, 22,6 mmol), vann (0,15 ml), eddiksyre (2,70 ml, 45,0 mmol) og så NaCNBH<sub>3</sub> (18 ml, 1 molar i THF, 18 mmol).

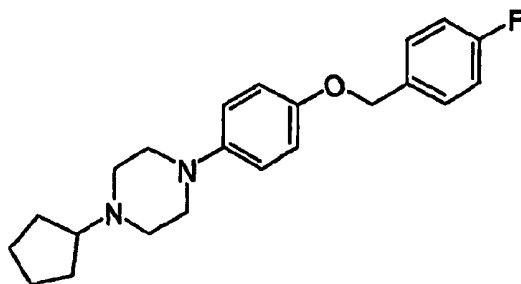
- 5 Blandingen ble omrørt ved 55 °C i 5,5 timer og så konsentrert under redusert trykk. Mettet, vandig NaHCO<sub>3</sub>-oppløsning (100 ml) og etylacetat (40 ml) ble tilsatt, og blandingen ble filtrert. Det resulterende faste stoff ble på nytt oppslemmet i metanol (30 ml), det ble varmet opp til reflux, og suspensjonen fikk  
10 stå ved romtemperatur over natten. Filtrering og tørking under redusert trykk ga tittelforbindelsen (1,82 g, 49 %) som et fast stoff.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 2,51 (m, 4 H), 2,92 (m, 4 H), 6,62 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,78 (s, 1 H); HPLC-MS: m/z 247 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub>: 2,70 minutter.

## Eksempel 2

### 1-syklopentyl-4-[4-(4-fluorbenzyloksy)fenyl]piperazin

20



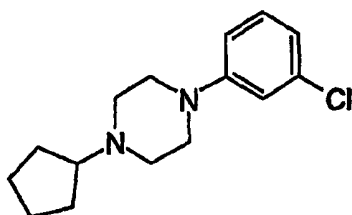
- Til en suspensjon av kaliumhydroksid (0,165 g, 2,95 mmol) i etanol (4 ml) ble tilsatt 4-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)fenol (0,25 g, 1,02 mmol). Etter 10 minutter ble 4-fluorbenzyloksy (0,18 ml, 0,22 g, 1,51 mmol) tilsatt, og  
25 blandingen ble omrørt ved 70 °C i 5 timer. Mettet, vandig NaHCO<sub>3</sub>-oppløsning (20 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte ekstrakter ble vasket med  
30 saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Rekrystallisering fra metanol (4 ml) ga 0,125 g (35 %) av tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,34 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 2,45 (m, 1 H), 2,51 (m, 4 H), 2,99 (m, 4 H), 5,00 (s, 2 H), 6,87 (m, 4 H), 7,19 (t,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,46 (m, 2 H); HPLC-MS:  $m/z$  355 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,73 minutter.

5

### Eksempel 3

#### (3-klorfenyl)-4-syklopentylpiperazin



10

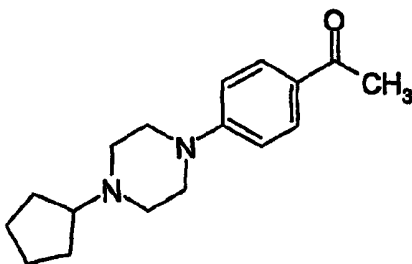
Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1, ved at starte fra 1-(3-klorfenyl)piperazin.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,34 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 2,45 (m, 1 H), 2,51 (m, 4 H), 3,14 (m, 4 H), 6,78 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 6,88 (m, 2 H), 7,19 (t,  $J = 8$  Hz, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  265 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,88 minutter.

15

### Eksempel 4

#### 1-[4-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)fenyl]etanon

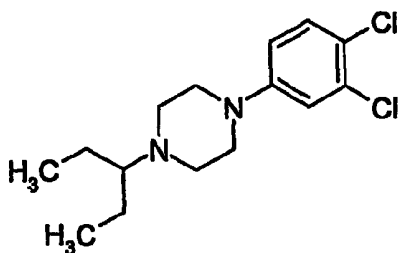


20

Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1, ved at starte fra 1-(4-acetylphenyl)piperazin.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,30-1,88 (m, 8 H), 2,45 (s, 3 H), 2,45 (m, 1 H), 2,51 (m, 4 H), 3,31 (m, 4 H), 6,95 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,79 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H); HPLC-MS:  $m/z$  273 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,25 minutter.

25

Eksempel 51-(3,4-diklorfenyl)-4-(1-etylpropyl)piperazin

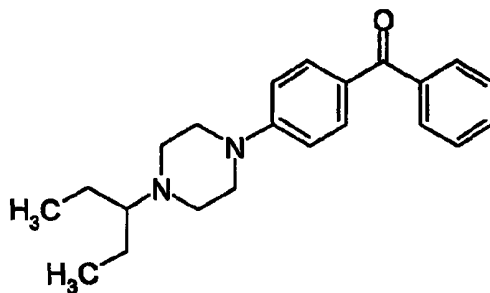
5

Denne forbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, ved å starte fra 1-(3,4-diklorfenyl)piperazin og 3-pentanon.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,88 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1,28 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 2,56 (br s, 4 H), 3,12 (br s, 4 H), 6,91 (m, 1 H), 7,09 (br s, 1 H), 7,36 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  301 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,25 minutter.

Eksempel 6

15 {4-[4-(1-etylpropyl)piperazin-1-yl]fenyl}fenylmetanon-hydroklorid



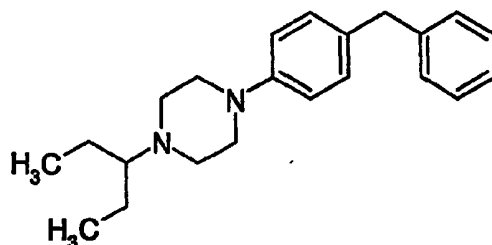
En blanding av 1-(3-pentyl)piperazin (0,31 g, 2,00 mmol), DMSO (1,0 ml), 4-fluorbenzofenon (0,40 g, 2,00 mmol) og DIPEA (0,20 ml) ble omrørt i 1 time ved 100 °C og så i 18 timer ved 120 °C. Vann (50 ml) og kaliumkarbonat (2 g) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket med magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble på nytt oppløst i etanol (10 ml) og 1 molar vandig HCl (4 ml), og oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk. Etter saminnndamping med etanol og toluen størknet

resten og ble rekrystallisert fra acetonitril (100 ml). 0,20 g (27 %) av tittelforbindelsen ble erholdt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,95 (m, 6 H), 1,62 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 3,04-3,27 (m, 3 H), 3,48 (m, 4 H), 4,05 (m, 2 H), 7,08 (m, 2 H), 7,51 (m, 2 H), 7,65 (m, 5 H), 10,75 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  337 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,27 minutter.

#### Eksempel 7

#### 1-(4-benzylfenyl)-4-(1-etylpropyl)piperazin-hydroklorid

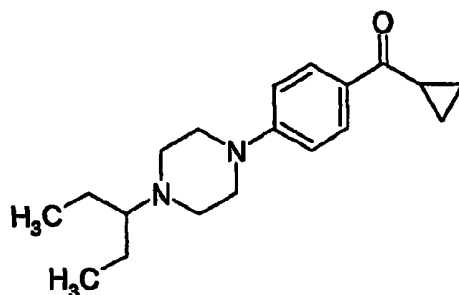


En blanding av {4-[4-(1-etylpropyl)piperazin-1-yl]-fenyl}fenylmetanon-hydroklorid (77 mg, 0,21 mmol), trifluor-  
 15 eddiksyre (2,0 ml) og trietylsilan (0,5 ml) ble omrørt ved 60 °C i 20 timer. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk og blandet med vann og kaliumkarbonat. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte ekstrakter ble vasket  
 20 med saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble på nytt oppløst i etanol og 1 molar vandig HCl, og oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk. Etter saminnndamping med etanol og toluen størknet resten. 45 mg (61 %) av tittelforbindelsen ble erholdt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1,64 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 3,04-3,23 (m, 5 H), 3,48 (m, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 6,93 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,10-7,30 (m, 7 H), 10,05 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  323 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,93 minutter.

Eksempel 8

Syklopropyl-{4-[4-(1-etylpropyl)piperazin-1-yl]fenyl}metanon-  
hydroklorid



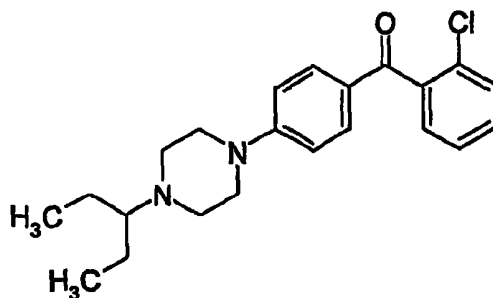
5

Denne forbindelsen ble fremstilt som beskrevet i  
 eksempel 6, ved å starte fra 4-fluorfenyl(syklopropyl)keton.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (m, 10 H), 1,64 (m, 2 H), 1,89  
 (m, 2 H), 2,82 (br s, 1 H), 3,04-3,23 (m, 3 H), 3,49 (m, 4 H),  
 10 4,04 (m, 2 H), 7,07 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,96 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H),  
 10,95 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  301 ( $\text{MH}^+$ );  $R_f$ : 4,03 minutter.

Eksempel 9

(2-klorfenyl)-(4-[4-(1-etylpropyl)piperazin-1-yl]fenyl)metanon-  
 15 hydroklorid

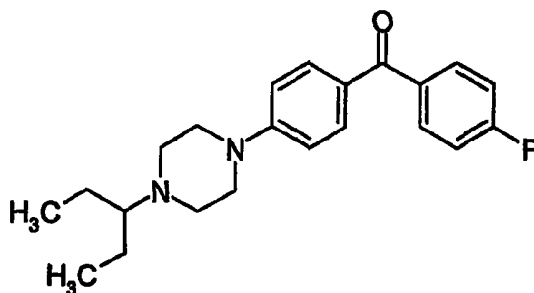


Denne forbindelsen ble fremstilt som beskrevet i  
 20 eksempel 6, ved å starte fra 4-fluorfenyl-(2-klorfenyl)keton.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1,64 (m,  
 2 H), 1,88 (m, 2 H), 3,08-3,23 (m, 3 H), 3,50 (m, 4 H), 4,06 (m,  
 2 H), 7,08 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H),  
 7,50-7,61 (m, 4 H), 10,85 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  371 ( $\text{MH}^+$ );  
 25  $R_f$ : 4,43 minutter.

Eksempel 10

{4-[4-(1-ethylpropyl)piperazin-1-yl]fenyl}-(4-fluorfenyl)metanon-  
hydroklorid



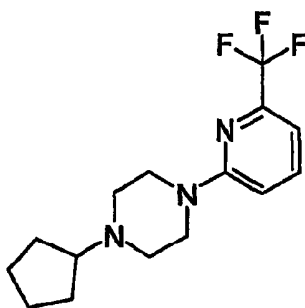
5

Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i eksempel 6, ved at starte fra 4,4'-difluorbenzofenon.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1,66 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 3,08-3,25 (m, 3 H), 3,41-3,53 (m, 4 H), 4,05 (m, 2 H), 7,09 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,38 (m, 2 H), 7,69 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,76 (m, 2 H), 10,80 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  355 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,37 minutter.

15 Eksempel 11

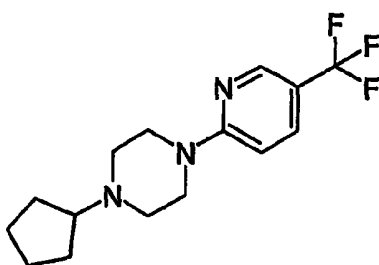
1-syklopentyl-4-(6-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazin



20 Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1, ved at starte fra 1-(6-trifluormetylpyridin-2-yl)-piperazin.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,34 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 2,45-2,51 (m, 5 H), 3,52 (m, 4 H), 7,02 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,71 (t,  $J = 8$  Hz, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  300 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 4,10 minutter.

25

Eksempel 121-syklopentyl-4-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazin

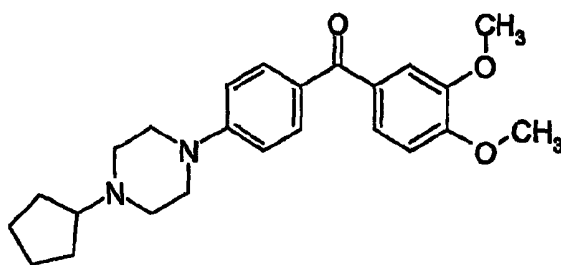
5

Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1, ved at starte fra 1-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)-piperazin.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,36 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 2,45-2,52 (m, 5 H), 3,58 (m, 4 H), 6,92 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,78 (br d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  300 ( $\text{MH}^+$ ); Rf. 3,87 minutter.

Eksempel 13

15 [4-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)fenyl]-(3,4-dimetoksyfenyl)-metanon-hydroklorid

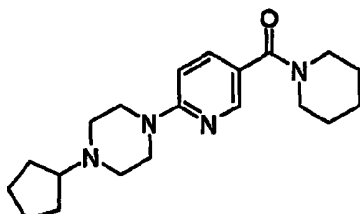


20 Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i eksempel 6, ved at starte fra 4'-fluor-3,4-dimetoksybenzofenon.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,55 (m, 2 H), 1,65-1,90 (m, 4 H), 2,02 (m, 2 H), 3,05-3,40 (m, 4 H), 3,55 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,08 (m, 2 H), 7,10 (m, 3 H), 7,29 (m, 2 H), 7,69 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 10,78 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  395 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,03 minutter.

Eksempel 14

[6-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]piperidin-1-yl-  
metanon-hydroklorid



5

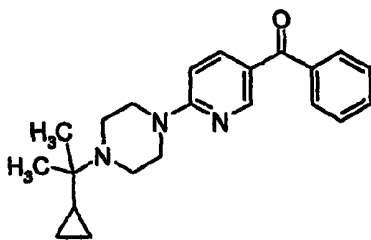
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,45-2,08 (m, 14 H), 3,06 (m, 2 H), 3,38-3,61 (m, 9 H), 4,44 (m, 2 H), 7,02 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,70 (dd,  $J = 8$  Hz, 1 Hz, 1 H), 8,19 (d,  $J = 1$  Hz, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ).

10

Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6 (generell fremgangsmåte B), ved å anvende 1-(6-klor-nikotinoyl)piperidin (Thunus, Ann. Pharm. Fr., 1977, 35, 197).

Eksempel 15

15 [6-[4-(1-syklopropyl-1-metyletyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl]-  
fenylmetanon-hydroklorid



20

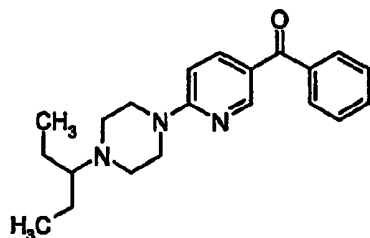
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,48-0,62 (m, 4 H), 1,22-1,39 (m, 7 H), 3,14 (m, 2 H), 3,69 (m, 4 H), 4,64 (m, 2 H), 7,08 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,61-7,72 (m, 3 H), 8,00 (dd,  $J = 8$  Hz, 1 Hz, 1 H), 8,52 (d,  $J = 1$  Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  350 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,03 minutter.

25

Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ved å starte fra 2-klor-5-benzoylpyridin (T.D. Penning et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 721-735).

Eksempel 16

{6-[4-(1-etylpropyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl}fenylmetanon-  
hydroklorid

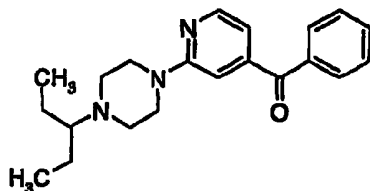


5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1,65 (m, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 3,02-3,22 (m, 3 H), 3,49-3,69 (m, 4 H), 4,60 (m, 2 H), 7,08 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,68 (m, 3 H), 7,99 (dd,  $J = 8$  Hz, 1 Hz, 1 H), 8,50 (d,  $J = 1$  Hz, 1 H),  
 10 10,90 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  338 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 3,00 minutter.

Eksempel 17

{2-[4-(1-etylpropyl)piperazin-1-yl]pyridin-4-yl}fenylmetanon-  
hydroklorid



15

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1,63 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 3,12 (m, 3 H), 3,47 (m, 4 H), 4,43 (m, 2 H), 6,91 (d,  $J = 6$  Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,58 (t,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,70-7,84 (m, 3 H), 8,33 (d,  $J = 6$  Hz, 1 H), 10,43 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  338 ( $\text{MH}^+$ ); RF: 2,97 minutter.

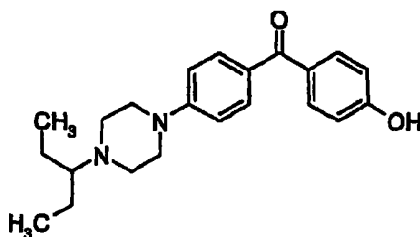
20

Denne forbindelse ble fremstilt fra 2-klor-4-benzoylpyridin, som ble fremstilt ved hjelp av Friedel-Crafts-acylering av benzen med 2-klor-4-klorkarbonylpyridin.

25

Eksempel 18

{4-[4-(1-etylpropyl)piperazin-1-yl]fenyl}-(4-hydroksyfenyl)-  
metanon-hydroklorid



5

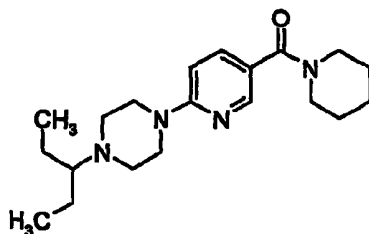
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1,65 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 3,05-3,25 (m, 3 H), 3,35-3,55 (m, 4 H), 4,02 (m, 2 H), 6,89 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,08 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,59 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,63 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 10,36 (s, 1 H), 10,60 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  353 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,13 minutter.

10

Eksempel 19

{6-[4-(1-etylpropyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl}piperidin-1-yl-  
metanon-hydroklorid

15

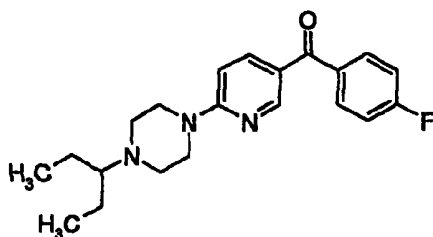


20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1,50 (m, 4 H), 1,63 (m, 4 H), 1,89 (m, 2 H), 3,05-3,20 (m, 3 H), 3,50 (m, 8 H), 4,46 (m, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 8,18 (br s, 1 H), 10,90 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  345 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,27 minutter.

Eksempel 20

{6-[4-(1-ethylpropyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl}-(4-fluorfenyl)-  
metanon-hydroklorid



5

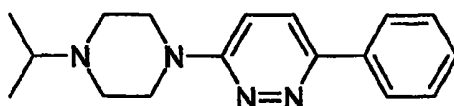
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,95 (t,  $J = 7$  Hz, 6 H), 1,62 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H), 3,10 (m, 3 H), 3,45-3,65 (m, 4 H), 4,55 (m, 2 H), 7,05 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,38 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,78 (dd,  $J = 8$  Hz, 4 Hz, 2 H), 7,96 (dd,  $J = 8$  Hz, 1 Hz, 1 H), 8,48 (d,  $J = 1$  Hz, 1 H), 10,85 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  356 ( $\text{MH}^+$ ); Rf: 2,40 minutter.

10

Eksempel 21 (generell fremgangsmåte (B))

3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-6-fenylpyridazin-hydroklorid

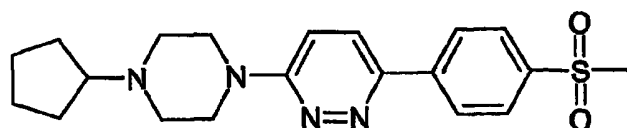
15



Denne forbindelse blev fremstillet i henhold til generel fremgangsmåte (B), ved at starte fra 1-isopropylpiperazin og 3-klor-6-fenylpyridazin, fremstillet som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,46 (d, 6 H), 3,28 (m, 2 H), 3,48 (m, 2 H), 3,64-3,84 (m, 3 H), 4,57 (m, 2 H), 7,63-7,72 (m, 4 H), 7,90 (m, 2 H), 8,12 (d, 1 H); HPLC-MS:  $m/z = 283,2$  ( $\text{M} + 1$ );  $R_t = 1,52$  minutter.

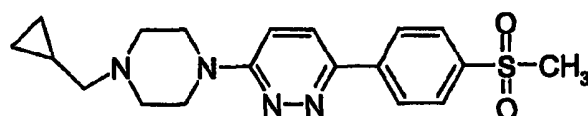
25

Eksempel 22 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)-6-(4-metansulfonylfenyl)pyridazin

5

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til generell fremgangsmåte (B), ved å starte fra 1-syklopentylpiperazin og 3-klor-6-(4-metansulfonylfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

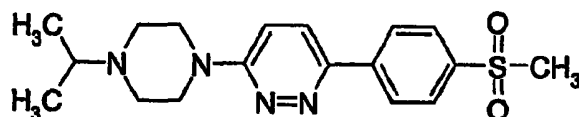
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38-1,80 (m, 6 H), 1,92 (m, 2 H), 2,56 (kvint., 1 H), 2,66 (dd, 4 H), 3,10 (s, 3 H), 3,97 (dd, 4 H), 6,99 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 8,20 (d, 2 H); HPLC-MS: m/z = 387,0 (M + 1); R<sub>t</sub> = 2,20 minutter.

15 Eksempel 23 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-syklopropylmetyl piperazin-1-yl)-6-(4-metansulfonylfenyl)-pyridazin

20

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til generell fremgangsmåte (B), ved å starte fra 1-syklopentylpiperazin og 3-klor-6-(4-metansulfonylfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

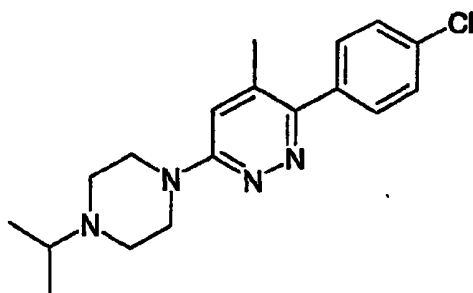
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,15 (q, 2 H), 0,57 (m, 2 H), 0,92 (m, 1 H), 2,34 (d, 2 H), 2,69 (dd, 4 H), 3,10 (s, 3 H), 3,80 (dd, 4 H), 7,01 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 8,21 (d, 2 H); HPLC-MS: m/z = 373,4 (M + 1); R<sub>t</sub> = 2,04 minutter.

30 Eksempel 24 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-6-(4-metansulfonylfenyl)pyridazin

Denne forbindelse blev fremstillet i henhold til generel fremgangsmåde (B), ved at starte fra 1-isopropylpiperazin og 3-klor-6-(4-metansulfonylfenyl)pyridazin, fremstillet som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,01 (d, 6 H), 2,57 (m, 4 H), 2,71 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,67 (m, 4 H), 7,39 (d, 1 H), 8,02 (d, 2 H), 8,06 (d, 1 H), 8,30 (d, 2 H); HPLC-MS: m/z = 360,8 (M + 1); R<sub>t</sub> = 1,43 minutter.

Eksempel 25 (generel fremgangsmåde (B))  
3-(4-klorfenyl)-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4-metylpyridazin-  
dihydroklorid



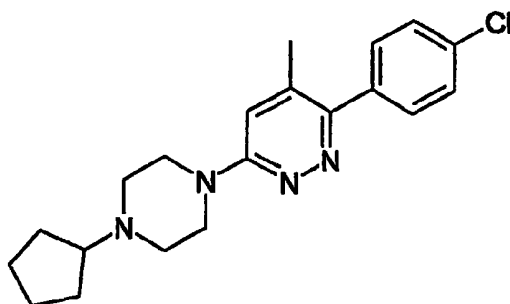
Denne forbindelse blev fremstillet i henhold til generel fremgangsmåde (B), ved at starte fra 1-isopropylpiperazin og 6-klor-3-(4-klorfenyl)-4-metylpyridazin, fremstillet som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 1,08 (d, 6 H), 2,10 (s, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 3,28-3,44 (m, 3 H), 4,31 (bred d, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 7,58 (s, 1 H); HPLC-MS: m/z = 331,1 (M + 1); R<sub>t</sub> = 3,1 minutter.

C<sub>18</sub> H<sub>23</sub> N<sub>4</sub> Cl, 2 HCl.

Beregnet: C 53,54 H 6,24 N 13,88.

Funnet: C 53,34 H 6,31 N 13,70.

Eksempel 26 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-klorfenyl)-6-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)-4-metylpyridazin-hydroklorid

5

Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til generell fremgangsmåte (B), ved å starte fra 1-syklopentylpiperazin og 6-klor-3-(4-klorfenyl)-4-metylpyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,29–1,60 (m, 6 H), 1,91 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 3,00 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 3,36 (m, 1 H), 3,51 (bred d, 2 H), 4,29 (bred d, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 7,36 (d, 2 H), 7,60 (s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  = 357,1 ( $M + 1$ );  $R_t$  = 3,25 minutter.

C20, H25 N4 Cl, 2 HCl.

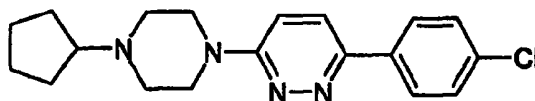
15

Beregnet: C 55,89 H 6,33 N 13,04.

Funnet: C 55,83 H 6,47 N 12,93.

Eksempel 27 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-klorfenyl)-6-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)pyridazin

20



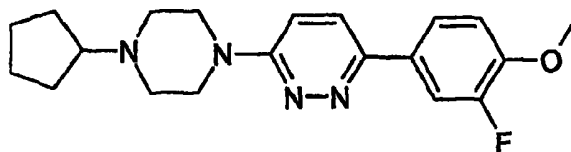
Denne forbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ved å starte fra 1-syklopentylpiperazin og 3-klor-6-(4-klorfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Tittelforbindelsen ble erholdt som den frie base.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,39–1,81 (m, 6 H), 1,91 (m, 2 H), 2,56 (q, 1 H), 2,66 (dd, 4 H), 3,74 (dd, 4 H), 6,96 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1 H), 7,43 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2 H), 7,61 (d,  $J$  = 9,5 Hz,

1 H), 7,93 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H); HPLC-MS (metode #):  $m/z = 343$  ( $M + 1$ );  $R_t = 2,93$  minutter.

Eksempel 28 (generell fremgangsmåte (B))

5 3-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)-6-(3-fluor-4-metoksyfenyl)pyridazin-dihydroklorid

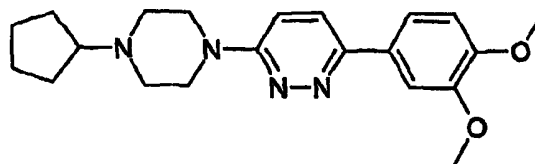


10 Denne forbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ved å starte fra 1-syklopentylpiperazin og 3-klor-6-(3-fluor-4-metoksyfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,45-2,15 (m, 8 H), 3,17 (m, 2 H),  
15 3,40-3,77 (m, 5 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 7,80 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H), 7,85-8,05 (m, 2 H), 8,29 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H), 11,75 (bs, 1 H); HPLC-MS:  $m/z = 357$  ( $M + 1$ );  $R_t = 2,47$  minutter.

20 Eksempel 29 (generell fremgangsmåte (B))

3-(4-syklopentylpiperazin-1-yl)-6-(3,4-dimetoksyfenyl)pyridazin



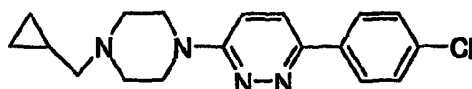
25 Denne forbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ved å starte fra 1-syklopentylpiperazin og 3-klor-6-(3,4-dimetoksyfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Tittelforbindelsen ble  
erholdt som den frie base.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40-1,65 (m, 4 H), 1,73 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 2,55 (q, 1 H), 2,66 (t, 4 H), 3,72 (t, 4 H), 3,93 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 6,93 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,36 (dd,

1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H); HPLC-MS:  $m/z = 370$  ( $M + 1$ );  $R_t = 1,90$  minutter.

Eksempel 30 (generell fremgangsmåte (B))

5 3-(4klorfenyl)-6-(4-syklopropylmetylpiperazin-1-yl)pyridazin

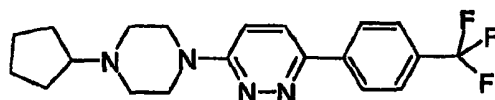


Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i  
 10 eksempel 6, ved å starte fra 1-syklopropylmetylpiperazin og 3-klor-6-(4-klorfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Tittelforbindelsen ble  
 beholdt som den frie base.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,46 (m, 2 H), 0,88 (m, 2 H), 1,33 (m,  
 15 1 H), 2,90 (d, 2 H), 3,1-3,5 (m, 4 H), 4,1-4,35 (m, 4 H), 7,05 (d, 1 H), 7,46 (d, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,95 (d, 2 H); HPLC-MS:  $m/z = 329$  ( $M + 1$ );  $R_t = 2,11$  minutter.

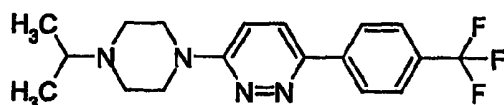
Eksempel 31 (generell fremgangsmåte (B))

20



Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i  
 eksempel 6, ved å starte fra 1-syklopentylpiperazin og 3-klor-6-  
 25 (4-trifluormetylfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Tittelforbindelsen ble  
 beholdt som den frie base.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40-1,65 (m, 4 H), 1,65-1,80 (m,  
 2 H), 1,92 (m, 2 H), 2,55 (q, 1 H), 2,65 (t, 4 H), 3,76 (t,  
 30 4 H), 6,99 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 8,12 (d,  
 2 H); HPLC-MS):  $m/z = 377$  ( $M + 1$ );  $R_t = 2,68$  minutter.

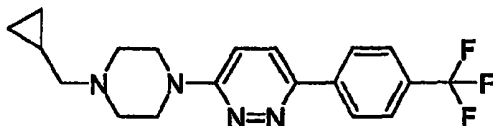
Eksempel 32 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-6-(4-trifluormetylfenyl)pyridazin

5

Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ved å starte fra 1-isopropylpiperazin og 3-klor-6-(4-trifluormetylfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Tittelforbindelsen ble

10 erholdt som den frie base.

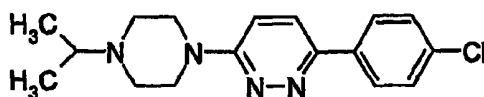
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,20 (d, 6 H), 2,8-4,2 (m, 9 H), 7,47 (d, 1 H), 7,85 (d, 2 H), 8,12 (d, 1 H), 8,28 (d, 2 H); HPLC-MS:  $m/z$  = 351 ( $M + 1$ );  $R_t$  = 2,51 minutter.

15 Eksempel 33 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-syklopropylmetylpiperazin-1-yl)-6-(4-trifluormetylfenyl)-pyridazin

20

Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ved å starte fra 1-syklopropylmetylpiperazin og 3-klor-6-(4-trifluormetylfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Tittelforbindelsen ble

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,15 (m, 2 H), 0,57 (m, 2 H), 0,92 (m, 1 H), 2,33 (d, 2 H), 2,69 (t, 4 H), 3,79 (t, 4 H), 7,00 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 8,12 (d, 2 H); HPLC-MS:  $m/z$  = 363 ( $M + 1$ );  $R_t$  = 2,65 minutter.

30 Eksempel 34 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-klorfenyl)-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridazin

Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ved å starte fra 1-isopropylpiperazin og 3-klor-6-(4-klorfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Tittelforbindelsen ble erholdt som den

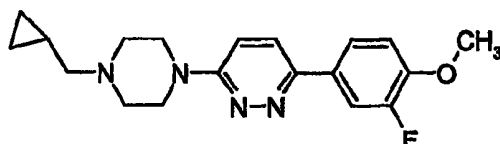
5 frie base.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,10 (d, 6 H), 2,68 (t, 4 H), 2,75 (q, 1 H), 3,73 (t, 4 H), 6,97 (d, 1 H), 7,43 (d, 2 H), 7,61 (d, 1 H), 7,94 (d, 2 H); HPLC-MS:  $m/z = 317$  ( $M + 1$ );  $R_t = 2,03$  minutter.

10

Eksempel 35 (generell fremgangsmåte (B))

3-(4-syklopropylmetylpiperazin-1-yl)-6-(3-fluor-4-metoksyfenyl)-pyridazin



15

Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ved å starte fra 1-syklopropylmetylpiperazin og 3-klor-6-(3-fluor-4-metoksyfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Tittelforbindelsen ble erholdt som den frie base.

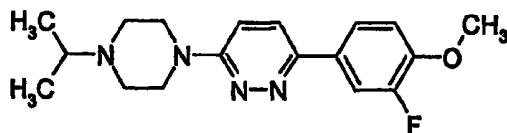
20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,40 (m, 2 H), 0,65 (m, 2 H), 1,15 (m, 1 H), 2,8-3,7 (m, 10 H), 3,90 (s, 3 H), 7,29 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H); HPLC-MS:  $m/z = 343$  ( $M + 1$ );  $R_t = 1,90$  minutter.

25

Eksempel 36 (generell fremgangsmåte (B))

3-(3-fluor-4-metoksyfenyl)-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridazin



30

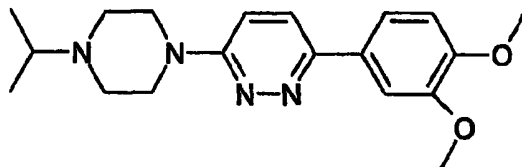
Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ved å starte fra 1-isopropylpiperazin og 3-klor-6-(3-fluor-4-metoksyfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J.

Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978). Tittelforbindelsen ble  
erholdt som den frie base.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,11 (d, 6 H), 2,70 (m, 4 H), 2,80 (q, 1 H), 3,74 (m, 4 H), 3,94 (s, 3 H), 6,96 (d, 1 H), 7,04 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,78 (m, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  = 331 ( $M + 1$ );  $R_t$  = 1,57 minutter.

Eksempel 37 (generell fremgangsmåte (B))

3-(3,4-dimetoksyfenyl)-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridazin-  
dihydroklorid

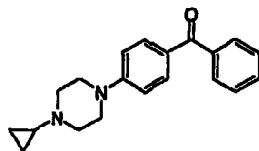


Denne forbindelse ble fremstilt som beskrevet i  
eksempel 6, ved å starte fra 1-isopropylpiperazin og 3-klor-6-  
(3,4-dimetoksyfenyl)pyridazin, fremstilt som beskrevet i J.  
Heterocycl. Chem., 15, 881 (1978).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,32 (d, 6 H), 3,17 (q, 1 H), 3,3-4,1 (m, 6 H), 3,84 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,56 (d, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,68-7,73 (m, 2 H), 8,23 (d, 1 H), 11,35 (s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  = 343 ( $M + 1$ );  $R_t$  = 1,50 minutter.

Eksempel 38 (generell fremgangsmåte (B))

[4-(4-syklopropylpiperazin-1-yl)fenyl]fenylmetanon-hydroklorid



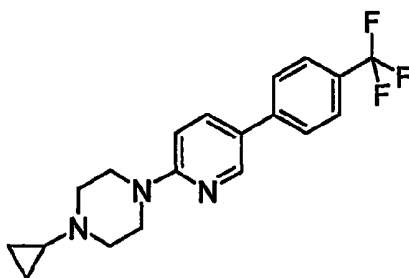
Denne forbindelse ble fremstilt ved å anvende den  
generelle fremgangsmåte (B) fra 1-syklopropylpiperazin og 4-  
fluorbenzofenon.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2 H), 1,16 (m, 2 H), 2,92 (br s, 1 H), 3,30-3,40 (m, 4 H), 3,56 (br s, 2 H), 4,09 (m, 2 H), 7,12 (d,  $J$  = 8 Hz, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,60-7,75 (m,

5 H), 10,82 (br s, 1 H); HPLC-MS: m/z 307 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> = 2,00 minutter.

Eksempel 39 (generell fremgangsmåte (B))

5 1-syklopropyl-4-[5-(4-trifluormetylfenyl)pyridin-2-yl]piperazin-  
hydroklorid



Det nødvendige 2-klor-5-(4-trifluorfenyl)pyridin ble  
10 fremstilt som beskrevet av R. Church, R. Trust, J.D. Albright og  
D. Powell, J. Org. Chem., 1995, 60, 3750-3758, på den følgende  
måte:

Til en oppløsning av Vilsmeier-reagens fremstilt fra  
dimetylformamid (5,98 g, 0,082 mol) og fosforoksyklorid (22,5 g,  
15 0,146 mol) ved 10 °C ble 4-(trifluormetyl)fenyleddiksyre (6,64 g,  
0,033 mol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 70 °C i 8 timer.  
Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble blandingen sakte  
tilsatt til en blanding av is og vann (temperaturen var < 10 °C),  
og så ble oppløsningen av Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sakte tilsatt inntil pH 11 ble  
20 nådd. Toluen (125 ml) ble tilsatt til den alkaliske blanding, og  
den resulterende blanding ble kokt under tilbakeløpskjøling i  
1,5 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble det fra-  
skilte vannlag ekstrahert med toluen (100 ml). De kombinerte  
organiske lag ble vasket med vann, tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og konsentrert  
25 under redusert trykk. Det resulterende faste stoff ble rekrys-  
tallisert fra en blanding av diklormetan og heptan, hvorved man  
fikk 6,98 g (87 %) 3-dimetylamino-2-(4-trifluormetylfenyl)-  
propenal som gule krystaller, smp. 97 °C.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10 (s, 1 H), 7,57 (m, 2 H),  
30 7,32 (m, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 2,85 (s, 6 H); R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, kloro-  
form/metanol 95:5) 0,34.

Til en oppløsning av natriummetoksid (3,64 g,  
0,068 mol) i metanol (68 ml) ble cyanoacetamid (6,95 g,

0,082 mol) og produktet ovenfor (6,98 g, 0,029 mol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1,5 timer og så kokt under tilbakeløpskjøling i 8 timer. I løpet av denne tiden utfeltes et gult, fast stoff. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (75 ml) og surgjort med 10 % vandig saltsyre. Det gule, faste stoff ble frafiltrert, vasket med vann, etanol, dietyleter og så med heksan. Dette ga 2-hydroksy-5-(4-trifluormetylfenyl)-nikotinonitril (6,66 g, 87 %) som et gult, fast stoff, smp. 235-242 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (m, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 7,66 (m, 4 H); R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, kloroform/metanol 95:5) 0,18.

Produktet ovenfor (6,66 g, 0,025 mol) ble tilsatt til en blanding av eddiksyre (100 ml) og konsentrert saltsyre (70 ml). Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 18 timer, fortynnet med vann (200 ml) og fikk avkjøles til romtemperatur mens det ble omrørt. Det faste stoff ble frafiltrert, vasket med vann og så med 50 % vandig etanol, hvorved man fikk 5,42 g (77 %) 2-hydroksy-5-(4-trifluormetylfenyl)nikotinsyre som et lysegrått, fast stoff, smp. 305-315 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 7,96 (m, 2 H), 7,81 (m, 2 H); R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, kloroform/metanol 95:5): 0,13.

En blanding av produktet ovenfor (5,42 g, 0,019 mol) og nydestillert kinolin (50 ml) ble omrørt ved 215 °C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, og heptan (250 ml) ble tilsatt. Det faste stoff ble frafiltrert, vasket med heptan og rekrystallisert fra en blanding av diklormetan og heptan, hvorved man fikk 3,92 g (86 %) 2-hydroksy-5-(4-trifluormetylfenyl)pyridin, smp. 178-182 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (dd, 2 H), 7,68 (d, 3 H), 7,52 (d, 2 H), 6,73 (d, 1 H); R<sub>F</sub> (SiO<sub>2</sub>, kloroform/metanol 95:5) 0,23.

En blanding av fosforoksyklorid (27,6 g, 0,18 mol) og produktet ovenfor (3,92 g, 0,016 mol) ble omrørt ved 105 °C i 10 timer. Overskuddet fosforoksyklorid ble avdampet under redusert trykk, og resten ble strippet én gang med toluen (75 ml). Vann (75 ml) og diklormetan (75 ml) ble tilsatt til resten, diklormetanlaget ble fraskilt, og vannfasen ble ekstrahert med diklormetan (75 ml). De kombinerte ekstrakter ble vasket med vann, så med oppløsning av natriumhydrogenkarbonat, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert under redusert trykk, hvorved man fikk

2,95 g (72 %) 2-klor-5-(4-trifluormetylfenyl)pyridin som lysebrune krystaller, smp 98-101 °C.

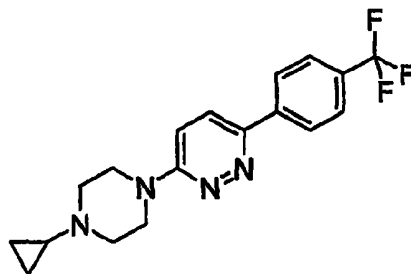
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (dd, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,75 (m, 2 H);  $R_F$  ( $\text{SiO}_2$ , kloroform/metanol 95:5) 0,94.

Dette produktet ble behandlet med 1-syklopropylpiperazin, som beskrevet i generell fremgangsmåte (B), hvorved man fikk tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2 H), 1,13 (m, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 3,25-3,75 (m, 6 H), 4,51 (m, 2 H), 7,12 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,79 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7,89 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 8,05 (m, 1 H), 8,59 (m, 1 H), 10,56 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  348 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t = 2,77$  minutter.

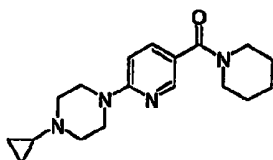
#### Eksempel 40 (generell fremgangsmåte (B))

#### 3-(4-syklopropylpiperazin-1-yl)-6-(4-trifluormetylfenyl)pyridazin-hydroklorid



Denne forbindelse ble fremstilt ved å anvende den generelle fremgangsmåte (B) fra 1-syklopropylpiperazin og 3-klor-6-(4-trifluormetylfenyl)pyridazin.

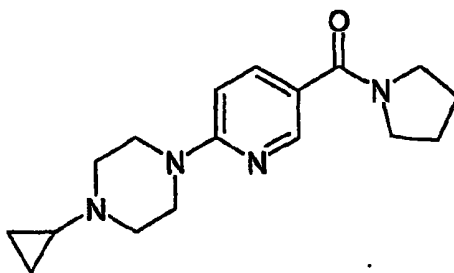
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2 H), 1,19 (m, 2 H), 2,89 (m, 1 H), 3,30-3,70 (m, 6 H), 4,61 (m, 2 H), 7,61 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,88 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 8,22 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 8,29 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 11,11 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  349 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t = 2,40$  minutter.

Eksempel 41 (generell fremgangsmåte (B))[6-(4-syklopropylpiperazin-1-yl)piperidin-3-yl]piperidin-1-yl-  
metanon-hydroklorid

5

Denne forbindelsen ble fremstilt ved å anvende den generelle fremgangsmåte (B) fra 1-syklopropylpiperazin og 6-klornikotinsyre-piperidid.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,81 (m, 2 H), 1,17 (m, 2 H), 1,51 (m, 4 H), 1,60 (m, 2 H), 2,87 (m, 1 H), 3,20-3,60 (m, 10 H), 4,47 (m, 2 H), 7,01 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H), 7,67 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 11,04 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  315 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t = 1,22$  minutter.

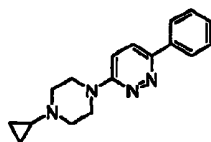
15 Eksempel 42 (generell fremgangsmåte (B))[6-(4-syklopropylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-1-yl-  
metanon-hydroklorid

20

Denne forbindelsen ble fremstilt ved å anvende den generelle fremgangsmåte (B) fra 1-syklopropylpiperazin og 6-klornikotinsyre-pyrrolidid.

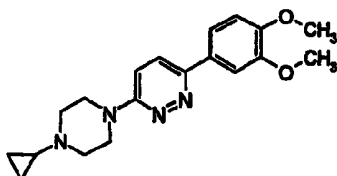
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,81 (m, 2 H), 1,15 (m, 2 H), 1,84 (m, 4 H), 2,88 (m, 1 H), 3,15-3,60 (m, 10 H), 4,49 (m, 2 H), 7,00 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H), 7,83 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 10,91 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  301 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t = 1,22$  minutter.

25

Eksempel 43 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-syklopropylpiperazin-1-yl)-6-fenylpyridazin-hydroklorid

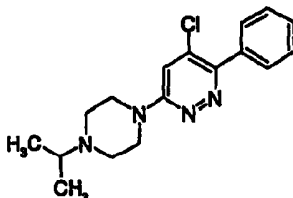
Denne forbindelse blev fremstillet ved at anvende den generelle fremgangsmåte (B) fra 1-syklopropylpiperazin og 3-klor-6-fenylpyridazin.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,82 (m, 2 H), 1,22 (m, 2 H), 2,88 (br s, 1 H), 3,37 (m, 2 H), 3,59 (m, 4 H), 4,57 (m, 2 H), 7,53 (m, 3 H), 7,80 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 8,06 (m, 2 H), 8,29 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 11,47 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  281 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t = 1,43$  minutter.

Eksempel 44 (generell fremgangsmåte (B))3-(4-syklopropylpiperazin-1-yl)-6-(3,4-dimetoksyfenyl)pyridazin-hydroklorid

Denne forbindelse blev fremstillet ved at anvende den generelle fremgangsmåte (B) fra 1-syklopropylpiperazin og 3-klor-6-(3,4-dimetoksyfenyl)pyridazin.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2 H), 1,22 (m, 2 H), 2,88 (br s, 1 H), 3,36 (m, 2 H), 3,60 (m, 4 H), 3,84 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,53 (m, 2 H), 7,14 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,86 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 8,37 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 11,43 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  341 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t = 1,45$  minutter.

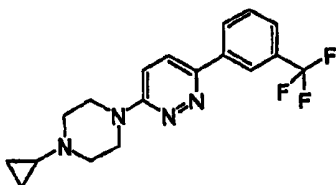
Eksempel 45 (generell fremgangsmåte (B))4-klor-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-3-fenylpyridazin-hydroklorid

Denne forbindelsen ble fremstilt ved å anvende den generelle fremgangsmåte (B) fra 1-isopropylpiperazin og 4,6-diklor-3-fenylpyridazin.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 6 H), 3,13 (m, 2 H), 3,40-3,65 (m, 5 H), 4,63 (m, 2 H), 7,50 (m, 3 H), 7,63 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 11,01 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  317 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t = 2,11$  minutter.

Eksempel 46 (generell fremgangsmåte (B))

3-(4-syklopropylpiperazin-1-yl)-6-(3-trifluormetylfenyl)pyridazin-hydroklorid

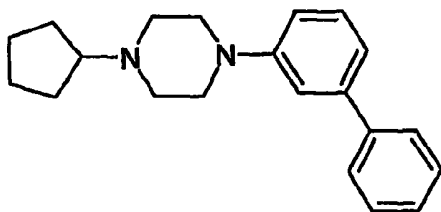


Denne forbindelsen ble fremstilt ved å anvende den generelle fremgangsmåte (B) fra 1-syklopropylpiperazin og 3-klor-6-(3-trifluormetylfenyl)pyridazin.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,83 (m, 2 H), 1,22 (m, 2 H), 2,89 (br s, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,59 (m, 4 H), 4,63 (m, 2 H), 7,68 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 8,32 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 8,40 (m, 2 H), 11,40 (br s, 1 H); HPLC-MS:  $m/z$  349 ( $\text{MH}^+$ );  $R_t = 2,43$  minutter.

Eksempel 47 (generell fremgangsmåte (C))

1-(bifenyl-3-yl)-4-(syklopentyl)piperazin



En blanding av 3-brombifenyl (300 mg, 1,28 mmol), 1-syklopentylpiperazin (238 mg, 1,54 mmol), natrium-tert.-butoksid (173 mg, 1,8 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (12 mg, 0,01 mmol) og racemisk 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (24 mg, 0,04 mmol) i toluen (11 ml) ble blandet under nitrogen i en lukket reaksjonsbeholder. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved

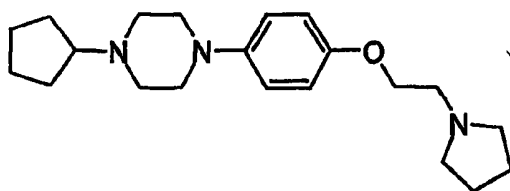
80 °C i 3 dager i en lukket reaksjonsbeholder. Den ble avkjølt til romtemperatur og vasket med vann (2 x 10 ml). De kombinerte organiske lag ble ekstrahert med 1 N saltsyre (2 x 20 ml). De kombinerte vandige ekstrakter ble gjort basisk med en 1 N vandig  
 5 natriumhydroksidoppløsning og ekstrahert med tert.-butylmetyl-eter (3 x 20 ml). Tert.-butylmetyl-eterlagene ble tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum, hvorved man fikk 220 mg av tittelforbindelsen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, to sett signaler, brede signaler) δ 1,35-  
 10 1,85 (m, 6 H), 1,95 (m, 2 H), 2,55 (m, 1 H), 2,70 (m, 4 H), 3,30 (m, 4 H), 6,95 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,35 (t, 2 H), 7,45 (t, 2 H), 7,60 (d, 2 H). HPLC-metode B: eluering ved 10,45 minutter.

Tittelforbindelsen ble overført til dens hydroklorid-salt ved å oppløse den i etylacetat (5 ml). En 3,2 M oppløsning av hydrogenklorid i etylacetat (5 ml) ble tilsatt. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Resten ble oppløst i etanol (50 ml). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum.

20 Eksempel 48 (generell fremgangsmåte (C))

1-syklopentyl-4-[4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoksy)fenyl]piperazin



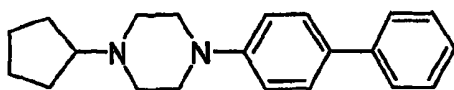
25 86 mg av tittelforbindelsen ble syntetisert som beskrevet for 1-(bifenyl-3-yl)-4-(syklopentyl)piperazin, ved å anvende 1-(2-(4-bromfenoksy)etyl)pyrrolidin i stedet for 3-brom-bifenyl.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,55 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,85  
 30 (m, 4 H), 2,00 (m, 4 H), 3,10 (m, 6 H), 3,40-3,70 (m, 9 H), 4,30 (t, 2 H), 7,00 (AB, 4 H), 10,80 (br, 1 H), 11,10 (br, 1 H). HPLC-metode C: eluering ved 2,24 minutter. MS: beregnet for [M + H]<sup>+</sup>: 344, funnet: 344.

Tittelforbindelsen ble overført til dens hydroklorid-salt ved å oppløse den i etylacetat (5 ml). En 3,2 M oppløsning  
 35

av hydrogenklorid i etylacetat (5 ml) ble tilsatt. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Resten ble oppløst i etanol (50 ml). Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum.

5 Eksempel 49 (generell fremgangsmåte (C))  
1-(bifenyl-4-yl)-4-(syklopentyl)piperazin



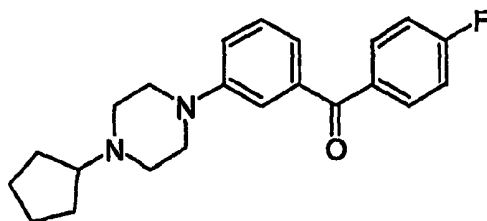
10 180 mg av tittelforbindelsen ble syntetisert som beskrevet for 1-(bifenyl-3-yl)-4-(syklopentyl)piperazin, ved å anvende 4-brombifenyl i stedet for 3-brombifenyl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,80-2,00 (m, 8 H), 2,55 (m, 1 H), 2,70 (m, 4 H), 3,20 (m, 4 H), 7,00 (d, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,40 (t, 2 H) og 7,55 (m, til sammen 4 H). HPLC-metode C: eluering ved 15 4,52 minutter.

Tittelforbindelsen ble overført til dens hydroklorid-salt ved å oppløse den i etylacetat (5 ml). En 3,2 M oppløsning av hydrogenklorid i etylacetat (5 ml) ble tilsatt. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Resten ble oppløst i etanol 20 (50 ml). Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum.

Eksempel 50 (generell fremgangsmåte (C))  
[3-(4-(syklopentyl)piperazin-1-yl)fenyl]-(4-fluorfenyl)metanon

25



300 mg av tittelforbindelsen ble syntetisert som beskrevet for 1-(bifenyl-3-yl)-4-(syklopentyl)piperazin, ved å 30 anvende 3-brom-4'-fluorbenzofenon i stedet for 3-brombifenyl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 2,55 (kvintett, 1 H), 2,70 (m, 4 H), 3,30 (m, 4 H), 7,15 (m, 4 H), 7,35 (m, 2 H), 7,85 (m, 2 H). HPLC-

metode C: eluering ved 4,22 minutter. MS: beregnet for  $[M + H]^+$ : 353, funnet: 353.

Tittelforbindelsen ble overført til dens hydroklorid-salt ved å oppløse den i etylacetat (5 ml). En 3,2 M oppløsning  
5 av hydrogenklorid i etylacetat (5 ml) ble tilsatt. Oppløsnings-  
midlet ble fjernet under vakuum. Resten ble oppløst i etanol  
(50 ml). Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum.

### Farmakologiske metoder

10 Forbindelsenes evne til å reagere med histamin H<sub>3</sub>-  
reseptoren kan bestemmes ved hjelp av de følgende *in vitro*-  
bindingsanalyser.

### Bindingsanalyse I

15 Hjernebark fra rotte homogeniseres i iskald K-Hepes,  
5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,1-buffer. Etter to differensialsentrifugeringer  
oppslemmes den siste pelleten på nytt i nyfremstilt Hepes-buffer  
inneholdende 1 mg/ml bacitracin. Alikvoter av membransuspen-  
sjonen (400 µg/ml) inkuberes i 60 minutter ved 25 °C med 30 pM  
20 [<sup>125</sup>I]-jodproxifan, en kjent histamin H<sub>3</sub>-reseptorantagonist, og  
testforbindelsen ved forskjellige konsentrasjoner. Inkubasjonen  
stanses ved fortykning med iskaldt medium, etterfulgt av hurtig-  
filtrering gjennom "Whatman GF/B"-filtre forbehandlet i 1 time  
med 0,5 % polyetylenimin. Radioaktiviteten som er tilbake på  
25 filtrene, telles ved å anvende en "Cobra II-auto"-gammateller.  
Radioaktiviteten på filtrene er indirekte proporsjonal med  
bindingsaffiniteten til den testede forbindelse. Resultatene  
analyseres ved hjelp av ikke-lineær regresjonsanalyse.

### 30 Bindingsanalyse II

H<sub>3</sub>-reseptoragonistliganden R- $\alpha$ -metyl[<sup>3</sup>H]histamin  
(RAMHA) inkuberes med isolerte hjernebarkcellemembraner fra  
rotte ved 25 °C i 1 time, etterfulgt av en filtrering av  
inkubatet gjennom "Whatman GF/B"-filtre. Radioaktiviteten som er  
35 tilbake på filtrene, måles ved å anvende en beta-teller. Wistar-  
rotter av hannkjønn (150-200 g) dekapiteres, og hjernebark  
dissekeres hurtig ut og nedfryses umiddelbart på tørris. Vev  
holdes ved -80 °C inntil membranpreparering. Under membranprepa-  
reringen holdes vevet på is hele tiden. Rottehjernebark homo-

geniseres i 10 volumer (vekt/vekt) iskald Hepes-buffer (20 mM Hepes, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,1 (KOH), + 1 mg/ml bacitracin) ved å anvende et "Ultra-Turrax"-homogeniseringsapparat i 30 sekunder. Homogenatet sentrifugeres ved 140 g i 10 minutter. Supernatanten  
 5 overføres til et nytt prøverør og sentrifugeres i 30 minutter ved 23 000 g. Pellet oppslemmes på nytt i 5-10 ml Hepes-buffer, homogeniseres og sentrifugeres i 10 minutter ved 23 000 g. Dette kortvarige sentrifugeringstrinnet gjentas to ganger. Etter den siste sentrifugeringen oppslemmes pelleten på nytt i 2-4 ml  
 10 Hepes-buffer, og proteinkonsentrasjonen bestemmes. Membranene fortynnes til en proteinkonsentrasjon på 5 mg/ml under anvendelse av Hepes-buffer, alikvoteres og lagres ved -80 °C inntil bruk.

50 µl testforbindelse, 100 µl membran (200 µg/ml),  
 15 300 µl Hepes-buffer og 50 µl R-α-metyl[<sup>3</sup>H]histamin (1 nM) blandes i et prøverør. Forbindelsene som skal testes, oppløses i DMSO og fortynnes videre i H<sub>2</sub>O til de ønskede konsentrasjoner. Radio-  
 ligand og membraner fortynnes i Hepes-buffer + 1 mg/ml bacitracin. Blandingen inkuberes i 60 minutter ved 25 °C. Inkubasjon  
 20 avsluttes ved å tilsette 5 ml iskald 0,9 % NaCl, etterfulgt av hurtigfiltrering gjennom "Whatman GF/B"-filtre forbehandlet i 1 time med 0,5 % polyetylenimin. Filtrene vaskes med 2 x 5 ml iskald NaCl. Til hvert filter tilsettes en 3 ml scintillasjons-  
 blanding, og radioaktiviteten som er tilbake, måles med en  
 25 "Packard Tri-Carb"-beta-teller. IC<sub>50</sub>-verdier beregnes ved hjelp av ikke-lineær regresjonsanalyse av bindingskurver (minst 6 punkter) ved å anvende Windows-programmet GraphPad Prism, GraphPad software, USA.

### 30 Bindingsanalyse III

Den humane H3-reseptor kloner ved hjelp av PCR og underklones i pcDNA3-ekspresjonsvektoren. Celler som uttrykker H3-reseptoren stabilt, genereres ved overføring av H3-ekspresjonsvektorene til HEK293-celler og anvendelse av G418 for å  
 35 selekttere med hensyn på H3-kloner. De humane H3-HEK293-kloner dyrkes i DMEM (GIBCO-BRL) med glutamax, 10 % kalvefosterserum, 1 % penicillin/streptavidin og 1 mg/ml G418 ved 37 °C og 5 % CO<sub>2</sub>. Før innhøsting skylles sammenflytende celler med PBS og inkuberes med "Versene" (proteinase, GIBCO-BRL) i ca. 5 minutter.

Cellene skylles med PBS og DMEM, og celleduspensjonen samles opp i et rør og sentrifugeres i 5-10 minutter ved 1500 rpm i en "Heraeus Sepatech Megafuge 1.0". Pelleten oppslemmes på nytt i 10-20 vol. Hepes-buffer (20 mM Hepes, 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , pH 7,1 (KOH)), og homogeniseres i 10-20 sekunder ved å anvende et "Ultra-Turrax"-homogeniseringsapparat. Homogenatet sentrifugeres i 30 minutter ved 23 000 g. Pelleten oppslemmes på nytt i 5-10 ml Hepes-buffer, homogeniseres i 5-10 sekunder med "Ultra-Turrax"-apparatet og sentrifugeres i 10 minutter ved 23 000 g. Etter dette sentrifugeringstrinnet oppslemmes membranpelleten på nytt i 2-4 ml Hepes-buffer, homogeniseres med en sprøyte eller teflonhomogenisator, og proteinkonsentrasjonen bestemmes. Membranene fortynnes til en proteinkonsentrasjon på 1-5 mg/ml i Hepes-buffer, alikvoter og holdes ved -80 °C inntil bruk.

Alikvoter av membransuspensjonen inkuberes i 60 minutter ved 25 °C med 30 pM [ $^{125}\text{I}$ ]-jodproxifan, en kjent forbindelse med høy affinitet for H<sub>3</sub>-reseptoren, og testforbindelsen ved forskjellige konsentrasjoner. Inkubasjonen stanses ved fortykning med iskaldt medium, etterfulgt av hurtigfiltrering gjennom "Whatman GF/B"-filtre forbehandlet i 1 time med 0,5 % polyetylenimin. Radioaktiviteten som er tilbake på filtrene, telles ved å anvende en "Cobra II-auto"-gammateller. Radioaktiviteten på filtrene er indirekte proporsjonal med bindingsaffiniteten til den testede forbindelse. Resultatene analyseres ved hjelp av ikke-lineær regresjonsanalyse.

Når de testes, oppviser de foreliggende forbindelser med formel (I) generelt en høy bindingsaffinitet overfor histamin H<sub>3</sub>-reseptoren.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har fortrinnsvis en IC<sub>50</sub>-verdi som bestemt ved hjelp av én eller flere av analysene, som er mindre enn 10 µM, mer foretrukket mindre enn 1 µM, og enda mer foretrukket mindre enn 500 nM, slik som mindre enn 100 nM.

### Funksjonsanalyse I

Evnen til forbindelsene når det gjelder å interagere med histamin H<sub>3</sub>-reseptoren som agonister, inversagonister og/eller antagonist, bestemmes ved hjelp av en *in vitro*-funksjonsanalyse ved å benytte membraner fra HEK293-celler som uttrykker de humane H<sub>3</sub>-reseptorene.

H3-reseptoren klones ved hjelp av PCR og underklones i pcDNA3-ekspresjonsvektoren. Celler som uttrykker H3-reseptoren stabilt, genereres ved å transfektore H3-ekspresjonsvektorene i HEK293-celler og anvende G418 for å selektare med hensyn på H3-kloner. De humane H3-HEK293-kloner dyrkes i DMEM med glutamax, 10 % kalvefosterserum, 1 % penicillin/streptavidin og 1 mg/ml G418 ved 37 °C og 5 % CO<sub>2</sub>.

De H3-reseptoruttrykkende celler vaskes én gang med fosfatbufret saltoppløsning (PBS) og innhøstes ved å anvende "Versene" (GIBCO-BRL). PBS tilsettes, og cellene sentrifugeres i 5 minutter ved 188 g. Cellepelletten oppslemmes på nytt i stimuleringsbuffer til en konsentrasjon på  $1 \times 10^6$  celler/ml. cAMP-akkumulering måles ved å anvende "Flash Plate"-cAMP-analysen (NEN, Life Science Products). Analysen utføres generelt som beskrevet av produsenten.

I korte trekk tilsettes 50 µl cellesuspensjon til hver brønn i Flash-platen, som også inneholdt 25 µl 40 µM isoprenalin, for å stimulere cAMP-generering, og 25 µl testforbindelse (enten agonister eller inversagonister alene, eller agonist og antagonist i kombinasjon). Analysen kan kjøres i "agonist-innstilling", noe som betyr at testforbindelsen tilsettes i økende konsentrasjoner alene til cellene, og cAMP måles. Dersom cAMP går opp, er den en inversagonist; dersom cAMP ikke endres, er den en nøytral antagonist, og dersom cAMP går ned, er den en agonist. Analysen kan også kjøres i "antagonist-innstillingen", noe som betyr at en testforbindelse tilsettes i økende konsentrasjoner sammen med økende konsentrasjoner av en kjent H3-agonist (f.eks. RAMHA). Dersom forbindelsen er en antagonist, forårsaker økende konsentrasjoner av den en høyredreining i H3-agonistens dose-responskurver. Sluttvolumet i hver brønn er 100 µl. Testforbindelsene oppløses i DMSO og fortynnes i H<sub>2</sub>O. Blandingen ristes i 5 minutter og får stå i 25 minutter ved romtemperatur. Reaksjonen stanses med 100 µl "Detection Mix" pr. brønn. Platene lukkes så med plast, ristes i 30 minutter, får stå over natten, og radioaktiviteten telles til sist i "Cobra II-auto"-gammatopptelleren. EC<sub>50</sub>-verdier beregnes ved hjelp av ikke-lineær regresjonsanalyse av dose-responskurver (minst 6 punkter) ved å anvende "GraphPad Prism". Kb-verdier beregnes ved hjelp av "Schild plot"-analyse.

## Funksjonsanalyse II

Evnen til forbindelsene når det gjelder å binde og interagere med den humane H3-reseptoren som agonister, inversagonister og/eller antagonist, bestemmes ved hjelp av en funksjonsanalyse kalt [<sup>35</sup>S]-GTPγS-analysen. Analysen måler aktiveringen av G-proteiner ved å katalysere utbyttingen av guanosin-5'-difosfat (GDP) med guanosin-5'-trifosfat (GTP) i α-underenheten. De GTP-bundne G-proteiner dissosierer til to underenheter, Gα<sub>GTP</sub> og Gβγ, som igjen regulerer intracellulære enzymer og ionekanaler. GTP hydrolyseres hurtig ved hjelp av Gα-underenheten (GTPaser), og G-proteinet deaktiveres og er klart for en ny GTP-vekslingssyklus. For å studere funksjonen til ligand-indusert aktivering av G-proteinkoblet reseptor (GPCR) ved hjelp av en økning i guaninnukleotidveksling i G-proteinene, bestemmes bindingen av [<sup>35</sup>S]-guanosin-5'-O-(3-tio)trifosfat [<sup>35</sup>S]GTPγS, en ikke-hydrolysert analog av GTP. Denne prosessen kan overvåkes *in vitro* ved å inkubere cellemembraner inneholdende den G-proteinkoblede reseptor H3 med GDP og [<sup>35</sup>S]GTPγS. Cellemembraner erholdes fra CHO-celler som uttrykker den humane H3-reseptoren stabilt. Cellene vaskes to ganger i PBS, innhøstes med PBS + 1 mM EDTA, pH 7,4, og sentrifugeres ved 1000 rpm i 5 minutter. Cellepelletten homogeniseres i 10 ml iskald Hepes-buffer (20 mM Hepes, 10 mM EDTA, pH 7,4 (NaOH)), under anvendelse av et "Ultra-Turrax"-homogeniseringsapparat i 30 sekunder og sentrifugeres i 15 minutter ved 20 000 rpm. Etter dette sentrifugeringstrinnet oppslemmes membranpelletten på nytt i 10 ml iskald Hepes-buffer (20 mM Hepes, 0,1 mM EDTA, pH 7,4 (NaOH)), og homogeniseres som beskrevet ovenfor. Denne fremgangsmåten gjentas to ganger, bortsett fra det siste homogeniseringstrinnet, proteinkonsentrasjonen bestemmes, og membraner fortynnes til en proteinkonsentrasjon ved 2 mg/ml, alikvoterer og holdes ved -80 °C inntil bruk.

For å studere tilstedeværelsen og styrken til en inversagonist/antagonist tilsettes H3-reseptoragonistliganden R-α-metylhistamin (RAMHA). Evnen til testforbindelsen når det gjelder å motvirke effekten av RAMHA, måles. Når effekten av en agonist studeres, tilsettes RAMHA ikke til analysemediet. Testforbindelsen fortynnes i analysebufferen (20 mM Hepes, 120 mM NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4 (NaOH)) ved forskjellige konsentra-

sjoner, etterfulgt av tilsetning av  $10^{-8}$  nM RAMHA (bare i det tilfellet at en inversagonist/antagonist undersøkes), 3  $\mu$ M GDP, 2,5  $\mu$ g membraner, 0,5 mg SPA-kuler og 0,1 nM [ $^{35}$ S]GTPyS, og inkuberes i 2 timer ved svak risting ved romtemperatur. Platene  
 5 sentrifugeres ved 1500 rpm i 10 minutter, og radioaktiviteten måles ved å anvende en "Top"-teller. Resultatene analyseres ved hjelp av ikke-lineær regresjon, og  $IC_{50}$ -verdien bestemmes. RAMHA og andre H3-agonister stimulerer bindingen av [ $^{35}$ S]GTPyS til  
 10 membraner som uttrykker H3-reseptoren. I antagonist-/invers-agonisttesten måles evnen til økende mengder av testforbindelse når det gjelder å inhibere den forøkte [ $^{35}$ S]GTPyS-binding ved hjelp av  $10^{-8}$  M RAMHA som en reduksjon i radioaktivitetssignal.  $IC_{50}$ -verdien bestemt for en antagonist er evnen til denne forbindelse  
 15 50 %. I agonisttesten måles evnen til økende mengder av testforbindelse som en økning i radioaktivitetssignal.  $EC_{50}$ -verdien bestemt for en agonist er evnen til denne forbindelsen når det gjelder å øke signalet med 50 % av det maksimale signalet som oppnås ved hjelp av  $10^{-5}$  M RAMHA.

20 Antagonistene og agonistene ifølge oppfinnelsen har fortrinnsvis en verdi for  $IC_{50}/EC_{50}$  som bestemt ved hjelp av én eller flere av analysene, som er lavere enn 10  $\mu$ M, mer foretrukket lavere enn 1  $\mu$ m og enda mer foretrukket lavere enn 500 nM, slik som lavere enn 100 nM.

25

#### Rottemodellen med åpent bur og fôring til fastsatt tid

Evnen til de foreliggende forbindelser når det gjelder å redusere vekt, bestemmes ved å anvende *in vivo*-rottemodellen med åpent bur og fôring til fastsatt tid.

30

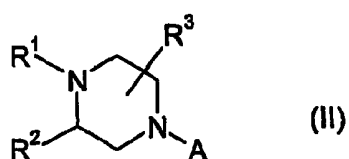
Sprague-Dawley(SD)-hannrotter med en alder på ca. 1,5-2 måneder og en vekt på ca. 200-250 g innkjøpes fra Møllegård Breeding and Resarch Centre A/S (Danmark). Etter ankomst får de noen dager med akklimatisering før de plasseres i individuelle åpne plastbur. De vendes til tilstedeværelsen av fôr (Altromin-pelletert rottefôr) i hjembur bare i løpet av 7 timer om  
 35 morgenen fra 0730 til 1430 alle ukedager. Vann er til stede ad libitum. Når inntaket av fôr har stabilisert seg etter 7-9 dager, er dyrene klare til bruk.

Hvert dyr brukes bare én gang for å unngå overførings-  
effekter mellom behandlinger. Under forsøksperiodene administre-  
res testforbindelsen intraperitonealt eller oralt 30 minutter  
før starten av periodene. Én gruppe dyr får administrert test-  
5 forbindelsen ved forskjellige doser, og en kontrollgruppe med  
dyr gis en oppløsning uten testforbindelse. Fôr- og vanninntak  
overvåkes 1, 2 og 3 timer etter administreringen.

Eventuelle bivirkninger kan hurtig oppdages (tønne-  
rulling, rufset pels etc.), ettersom dyrene holdes i gjennom-  
10 siktige plastbur for å muliggjøre kontinuerlig overvåkning.

P a t e n t k r a v

- 5 1. Forbindelse,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at den har den generelle  
formel (II) :



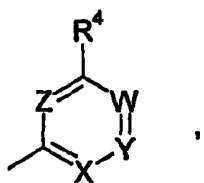
10 hvor

$R^2$  er hydrogen eller  $C_{1-4}$ -alkyl,

(i)  $R^1$  er:

- forgrenet  $C_{4-6}$ -alkyl, forgrenet  $C_{4-6}$ -alkenyl eller  
forgrenet  $C_{4-6}$ -alkynyl, med det forbehold at  $R^1$   
15 ikke er isobutyl, eller
- $C_{3-5}$ -sykloalkyl,  $C_{3-7}$ -sykloalkenyl,  $C_{3-6}$ -sykloalkyl-  
 $C_{1-3}$ -alkyl eller  $C_{3-6}$ -sykloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, og

A er:



20

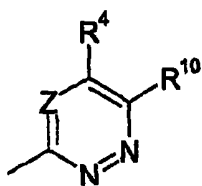
eller

(ii)  $R^1$  er:

- etyl, n-propyl eller isopropyl, og

25

A er:



$R^3$  er hydrogen,

Z og X er uavhengig av hverandre  $-N=$  eller  $-C(H)=$ ,

W er  $-C(R^{10})=$ ,

Y er  $-N=$  eller  $-C(R^{11})=$ ,

5  $R^4$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$ , er uavhengig av hverandre:

- hydrogen, halogen, hydroksy, trifluormetyl, tri-  
fluormetoksy,  $-SCF_3$ , amino, cyan, nitro eller  $-C-$   
 $(=O)NR^{14}R^{15}$ ,
- $C_{1-10}$ -alkyl,  $C_{2-10}$ -alkenyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,  $C_{1-6}$ -  
10 alkoksy,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{1-6}$ -alkyl-  
amino, di- $C_{1-6}$ -alkylamino,  $C_{3-8}$ -sykloalkyloksy,  $C_{1-6}$ -  
alkylsulfanyl,  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl,  $C_{2-10}$ -alkanoyl,  
 $C_{4-9}$ -sykloalkanoyl,  $C_{3-8}$ -heterosyklyl eller  $C_{4-9}$ -  
heterosykloalkanoyl,  $C_{4-9}$ -heterosykloalkoksy, som  
15 eventuelt kan være substituert med én eller flere  
substituenten valgt fra  $R^{16}$ ,
- fenyl, fenyl- $C_{1-6}$ -alkyl eller fenyl- $C_{1-6}$ -alkoksy,  
som eventuelt kan være substituert med én eller  
flere substituenten valgt fra  $R^{17}$ ,
- fenoyl, fenoyloksy eller fenylamino, som eventuelt  
20 kan være substituert med én eller flere  
substituenten valgt fra  $R^{18}$ ,

eller  $R^{10}$  og  $R^{11}$  i nabostillinger danner til sammen en  
 $C_{1-6}$ -alkylenbro eller en  $-O-C_{1-6}$ -alkylen-O-bro,

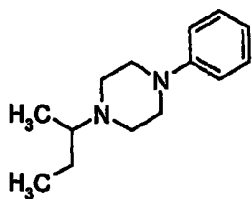
25  $R^{14}$  og  $R^{15}$  er uavhengig av hverandre hydrogen,  $C_{1-6}$ -alkyl  
eller fenyl- $C_{1-6}$ -alkyl, eller  $R^{14}$  og  $R^{15}$  kan til sammen danne en  
 $C_{3-6}$ -alkylenbro,

$R^{16}$  er uavhengig av hverandre valgt fra fenyl,  $C_{3-8}$ -  
sykloalkyl, halogen, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $NR^{19}R^{20}$  og  
30  $C_{1-6}$ -alkoksy,

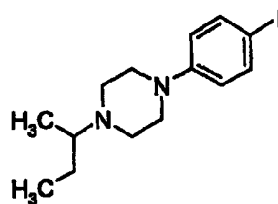
$R^{17}$  er uavhengig av hverandre valgt fra halogen,  
hydroksy, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{1-6}$ -  
alkyl, amino,  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl,  $C_{1-6}$ -alkylamino, di- $C_{1-6}$ -alkyl-  
amino, cyan, fenyl og  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,

35  $R^{18}$  er uavhengig av hverandre valgt fra fenyl,  $C_{1-10}$ -  
alkyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, halogen, trifluormetyl, trifluormetoksy,  
 $C_{1-6}$ -alkoksy, cyan, amino,  $C_{1-6}$ -alkylamino, di- $C_{1-6}$ -alkylamino og  
hydroksy,

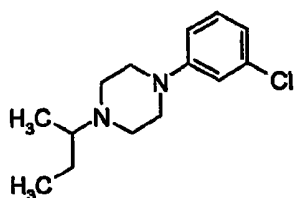
$R^{19}$  og  $R^{20}$  er uafhængig af hverandre hydrogen eller  $C_{1-6}$ -alkyl, eller  $R^{19}$  og  $R^{20}$  kan til sammen danne en  $C_{3-6}$ -alkylenbro, med det forbehold at forbindelsen ikke kan være:



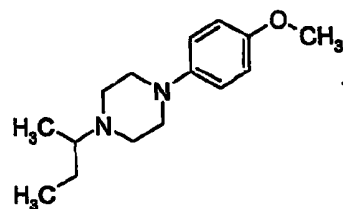
5



,

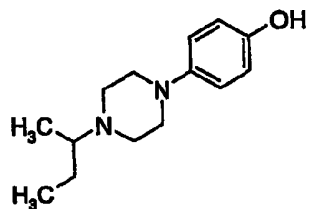


,

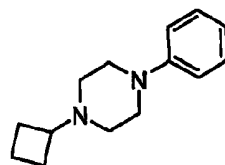


,

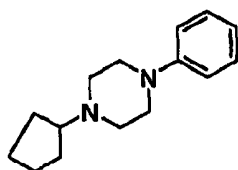
10



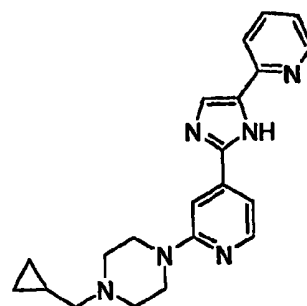
,



,

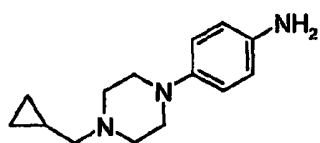


,

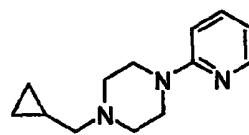


,

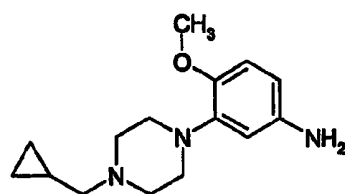
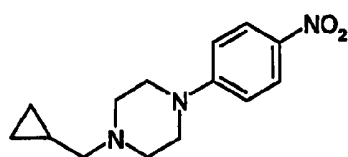
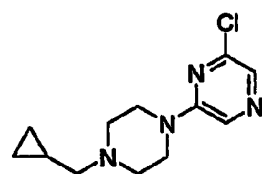
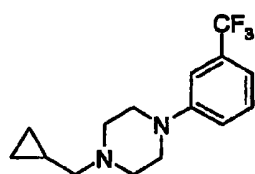
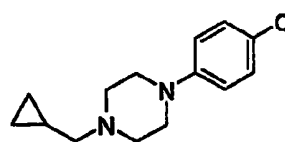
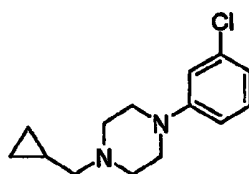
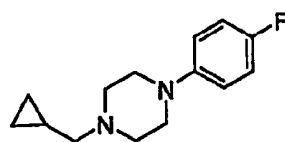
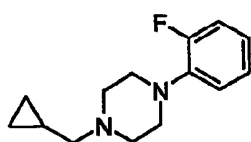
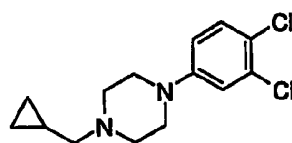
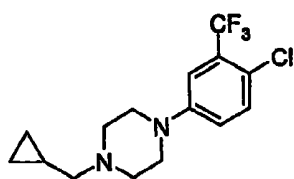
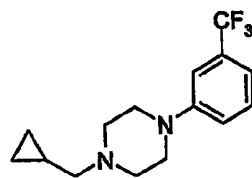
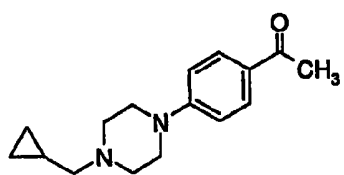
15

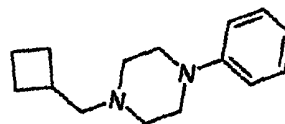
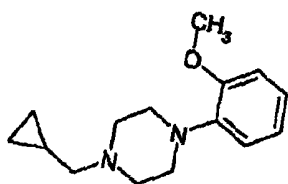


,

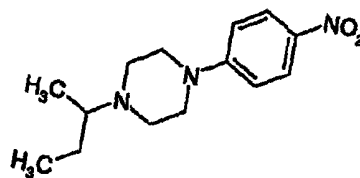
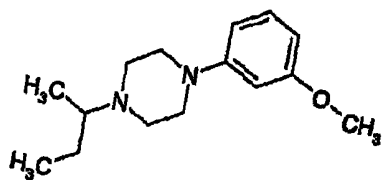
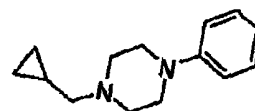
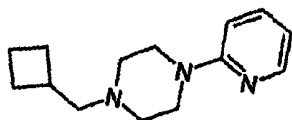


,

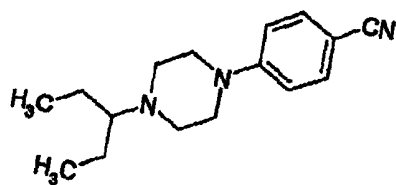
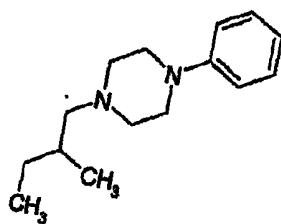
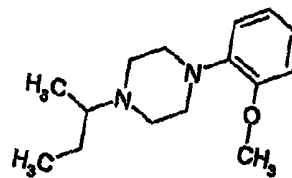
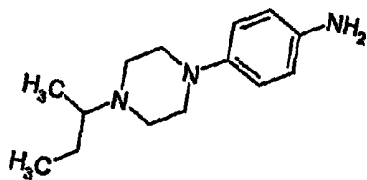




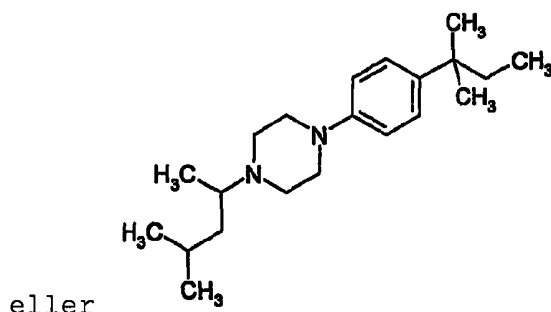
5



10



15



samt hvilken som helst diastereomer eller enantiomer eller  
tautomer form derav, inkludert blandinger av disse, eller et  
5 farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^1$  er forgrenet  $C_{4-6}$ -alkyl,  
 $C_{3-5}$ -sykloalkyl eller  $C_{3-6}$ -sykloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl, med det forbehold  
10 at  $R^1$  ikke er isobutyl.

3. Forbindelse ifølge krav 2,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^1$  er 1,1-(dimetyl)propyl,  
1-etylpropyl, syklopropylmetyl, syklopropyl, syklobutyl, syklo-  
15 pentyl eller 1-syklopropyl-1-metyletyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^1$  er 1-etylpropyl, syklo-  
propylmetyl, syklopropyl eller syklopentyl.

20

5. Forbindelse ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^1$  er forgrenet  $C_{4-6}$ -alkyl  
eller  $C_{3-5}$ -sykloalkyl, med det forbehold at  $R^1$  ikke er isobutyl.

25 6. Forbindelse ifølge krav 5,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^1$  er 1-etylpropyl, syklo-  
propyl eller syklopentyl.

7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6,  
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at Z er  $-C(H)=$ .

8. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at Z er  $-N=$ .

9. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at X er  $-C(H)=$ .

10. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8,  
5 k a r a k t e r i s e r t v e d at X er  $-N=$ .

11. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-10,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er  $-N=$ .

10 12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-10,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er  $-C(R^{11})=$ .

13. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-12,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^2$  er hydrogen.

15 14. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-12,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^2$  er  $C_{1-4}$ -alkyl.

15. Forbindelse ifølge krav 14,  
20 k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^2$  er metyl eller etyl.

16. Forbindelse ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^1$  er etyl eller iso-  
propyl.

25 17. Forbindelse ifølge krav 16,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^1$  er isopropyl.

18. Forbindelse ifølge krav 16,  
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^1$  er etyl.

19. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-18,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^{14}$  og  $R^{15}$  uavhengig av  
hverandre er metyl, etyl eller benzyl.

35 20. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-19,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R^{16}$  er halogen, trifluor-  
metyl, trifluormetoksy eller  $C_{1-6}$ -alkoksy.

21. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-20, karakterisert ved at  $R^{17}$  er halogen, hydroksy, trifluormetyl,  $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl eller cyan.

5

22. Forbindelse ifølge krav 21, karakterisert ved at  $R^{17}$  er halogen, trifluormetyl,  $C_{1-6}$ -alkoksy eller  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl.

10

23. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-22, karakterisert ved at  $R^{18}$  er  $C_{1-10}$ -alkyl, halogen, trifluormetyl,  $C_{1-6}$ -alkoksy, cyan, amino eller hydroksy.

24. Forbindelse ifølge krav 23,

15

karakterisert ved at  $R^{18}$  er halogen,  $C_{1-6}$ -alkoksy eller hydroksy.

25. Forbindelse med den generelle formel (II) ifølge krav 1 for anvendelse som en medisin.

20

26. Farmasøytisk preparat,

karakterisert ved at det som en aktiv bestanddel omfatter minst én forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-24, sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser.

25

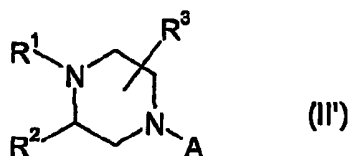
27. Farmasøytisk preparat ifølge krav 26 i enhetsdoseringsform,

karakterisert ved at det omfatter fra 0,05 mg til 1000 mg, fortrinnsvis fra 0,1 mg til 500 mg, og spesielt foretrukket fra 0,5 mg til 200 mg av forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-24.

30

28. Anvendelse av en forbindelse med den generelle formel (II'):

35



hvor

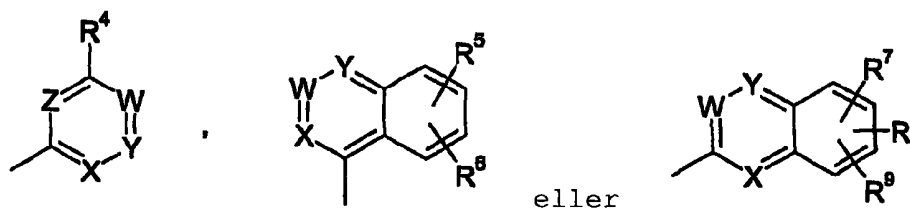
$R^2$  er hydrogen eller  $C_{1-4}$ -alkyl,

$R^1$  er:

- $C_{1-8}$ -alkyl,  $C_{2-8}$ -alkenyl eller  $C_{2-8}$ -alkynyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere halogensubstituenter,
- $C_{3-5}$ -sykloalkyl,  $C_{3-7}$ -sykloalkenyl,  $C_{3-6}$ -sykloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl eller  $C_{3-6}$ -sykloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere halogensubstituenter,

$R^1$  og  $R^2$  danner til sammen en  $C_{3-6}$ -alkylenbro,

A er:



$R^3$  er hydrogen, halogen, hydroksy, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $C_{1-10}$ -alkyl,  $C_{2-10}$ -alkenyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,  $C_{1-6}$ -alkoksy, aryl, aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, amino,  $C_{1-6}$ -alkylamino, di- $C_{1-6}$ -alkylamino,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyloksy, cyan, nitro,  $C_{1-6}$ -alkylsulfanyl eller  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl,

Z og X er uavhengig av hverandre  $-N=$ ,  $-C(H)=$ ,  $-C(F)=$ ,  $-C(Cl)=$ ,  $-C(CN)=$  eller  $-C(CF_3)=$ ,

W er  $-N=$  eller  $-C(R^{10})=$ ,

Y er  $-N=$  eller  $-C(R^{11})=$ ,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  og  $R^{13}$  er uavhengig av hverandre:

- hydrogen, halogen, hydroksy, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $-SCF_3$ , amino, cyan, nitro eller  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ ,
- $C_{1-10}$ -alkyl,  $C_{2-10}$ -alkenyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,  $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{1-6}$ -alkylamino, di- $C_{1-6}$ -alkylamino,  $C_{3-8}$ -sykloalkyloksy,  $C_{1-6}$ -alkylsulfanyl,  $C_{1-6}$ -alkylsulfonyl,  $C_{2-10}$ -alkanoyl,  $C_{4-9}$ -sykloalkanoyl,  $C_{3-8}$ -heterosyklyl eller  $C_{4-9}$ -heterosykloalkanoyl,  $C_{4-9}$ -heterosykloalkoksy, som

eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $R^{16}$ ,

- aryl, aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, aryl- $C_{1-6}$ -alkoksy eller heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $R^{17}$ ,
- aroyl, heteroaroyl, aryloksy, heteroaryloksy, arylamino eller heteroarylamino, som eventuelt kan være substituert med én eller flere substituenten valgt fra  $R^{18}$ ,

eller to av  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  og  $R^{13}$  i nabostillinger danner til sammen en  $C_{1-6}$ -alkylenbro eller en -O- $C_{1-6}$ -alkylen-O-bro,

$R^{14}$  og  $R^{15}$  er uavhengig av hverandre hydrogen,  $C_{1-6}$ -alkyl eller aryl- $C_{1-6}$ -alkyl, eller  $R^{14}$  og  $R^{15}$  kan til sammen danne en

$C_{3-6}$ -alkylenbro,

$R^{16}$  er uavhengig av hverandre valgt fra aryl, heteroaryl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, halogen, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $NR^{19}R^{20}$  og  $C_{1-6}$ -alkoksy,

$R^{17}$  er uavhengig av hverandre valgt fra halogen, hydroksy, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $C_{1-6}$ -alkoksy,  $C_{1-6}$ -alkyl, amino,  $C_{1-6}$ -alkylsulfonfyl,  $C_{1-6}$ -alkylamino, di- $C_{1-6}$ -alkylamino, cyan, aryl, heteroaryl og  $C_{3-8}$ -sykloalkyl,

$R^{18}$  er uavhengig av hverandre valgt fra aryl, heteroaryl,  $C_{1-10}$ -alkyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, halogen, trifluormetyl, trifluormetoksy,  $C_{1-6}$ -alkoksy, cyan, amino,  $C_{1-6}$ -alkylamino, di- $C_{1-6}$ -alkylamino og hydroksy,

$R^{19}$  og  $R^{20}$  er uavhengig av hverandre hydrogen eller  $C_{1-6}$ -alkyl, eller  $R^{19}$  og  $R^{20}$  kan til sammen danne en  $C_{3-6}$ -alkylenbro, samt hvilken som helst diastereomer eller enantiomer eller

tautomer form derav, inkludert blandinger av disse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til fremstillingen av et farmasøytisk preparat for profylakse og/eller behandling av overvekt eller fedme, forstyrrelser og sykdommer relatert til overvekt eller fedme, spiseforstyrrelser, IGT, sukkersyke av type 2, sykdommer forbundet med regulering av søvn og våkenhet, narkolepsi, forstyrrelser med oppmerksomhetssvikt, demens og Alzheimers sykdom, allergisk rhinitt, magesår, migrene, tilstander forbundet med epilepsi, bevegelsessykelighet og svimmelhet, depresjon og irritabel tarm-syndrom.

29.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for reduksjon av vekt.

30.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av over-  
5 vekt eller fedme.

31.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for undertrykkelse av  
10 appetitt eller for igangsettelse av metthetsfølelse.

32.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for profylakse og/eller  
behandling av forstyrrelser og sykdommer relatert til overvekt  
15 eller fedme.

33.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for profylakse og/eller  
behandling av spiseforstyrrelser, slik som bulimi og overdreven  
20 spising.

34.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av IGT.

25 35.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av  
sukkersyke av type 2.

36.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for forsinkelse eller  
30 profylakse av utviklingen fra IGT til sukkersyke av type 2.

37.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for forsinkelse eller  
35 profylakse av utviklingen fra ikke-insulinkrevende sukkersyke av  
type 2 til insulinkrevende sukkersyke av type 2.

38.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av allergisk rhinitt, magesår eller anoreksi.

- 5 39.           Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 28 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av Alzheimers sykdom, narkolepsi eller forstyrrelser med oppmerksomhetssvikt.