



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 22 528 T2 2005.12.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 121 354 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 22 528.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/21461**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 954 622.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/23438**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.10.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **27.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **08.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.12.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 401/06**

**C07D 233/56, A61K 31/4164, A61P 25/00**

(30) Unionspriorität:

**173642 16.10.1998 US**

(73) Patentinhaber:

**Schering Corp., Kenilworth, N.J., US**

(74) Vertreter:

**Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**WOLIN, Ronald, San Diego, US; ROSENBLUM, B.,  
Stuart, West Orange, US; AFONSO, Adriano, West  
Caldwell, US**

(54) Bezeichnung: **N-IMIDAZOLYL-ALKYL SUBSTITUIERTE CYKLISCHE AMINE ALS HISTAMIN-H3 AGONISTEN  
ODER ANTAGONISTEN**

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

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

## Beschreibung

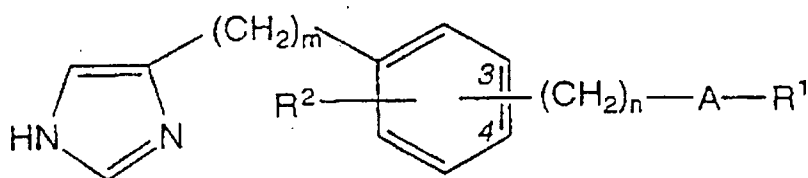
## GEBIET DER ERFINDUNG

**[0001]** Die Erfindung betrifft N-(Imidazolylalkyl)-substituierte cyclische Aminverbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere Aktivitäten hinsichtlich des Zentralnervensystems („ZNS“) und Aktivität gegenüber Entzündungskrankheiten und allergischen Zuständen. Verbindungen dieser Erfindung sind Agonisten oder Antagonisten des Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptors.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** H<sub>3</sub>-Rezeptor-Stellen sind den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannt und gegenwärtig als ein therapeutisches Ziel von Interesse. Das U.S.-Patent 4,767,778 (Arrang et al.) offenbart bestimmte Imidazole, die sich als Agonisten der H<sub>3</sub>-Rezeptoren im Rattengehirn verhalten. Die Europäische Patentanmeldung Nr. 0 420 396 A2 (Smith Kline & French Laboratories Limited) und Howson et al. (Bioorg. & Med. Chem. Letters, (1992), Band 2 Nr. 1, S. 77-78) beschreiben Imidazolderivate mit einer Amidgruppe als H<sub>3</sub>-Agonisten. Van der Groot et al. (Eur. J. Med. Chem. (1992) Band 27, S. 511-517) beschreiben Isothioharnstoff-Analoga von Histamin als starke Agonisten oder Antagonisten des Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptors und diese Isothioharnstoff-Analoga von Histamin überlappen teilweise mit jenen der beiden oben aufgeführten Referenzen. Clapham et al. [„Ability of Histamine-H<sub>3</sub> Receptor Antagonists to Improve Cognition and to Increase Acetylcholine Release in vivo in the Rat“, British Assn. for Psychopharmacology, 25.-28. Juli (1993), berichtet in J. Psychopharmacol. (Abstr. Book), A17] beschreiben die Fähigkeit von Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, die Kognition zu verbessern und die Freisetzung von Acetylcholin in vivo in der Ratte zu verstärken. Clapham et al. [„Ability of the selective Histamine-H<sub>3</sub> Receptor Antagonist Thioperamide to improve Short-term Memory and Reversal Learning in the Rat“, Brit. J. Pharm. Suppl., 1993, 110, Abstract 65P] präsentieren Ergebnisse, die zeigen, dass Thioperamid das Kurzzeitgedächtnis und umgekehrtes Lernen bei der Ratte verbessern kann, und implizieren die Beteiligung von H<sub>3</sub>-Rezeptoren bei der Modulation der kognitiven Funktionen. Yokoyama et al. [„Effect of Thioperamide, a Histamine-H<sub>3</sub> Receptor Antagonist, on Electrically Induced Convulsions in Mice“, Eur. J. Pharmacol., (1993), Band 234, S. 129-133] berichten, wie Thioperamid die Dauer von jeder Konvulsionsphase verringerte und den elektrokonvulsiven Schwellenwert erhöhte, und fahren fort mit der Vermutung, dass diese und andere Ergebnisse die Hypothese stützen, dass das zentrale histaminerge System an der Hemmung von epileptischen Anfällen beteiligt ist. Die Internationale Patentveröffentlichung Nr. WO 9301812-A1 (SmithKline Beecham PLC) beschreibt die Verwendung von S-[3-(4-(5-Imidazolyl)propyl)isothioharnstoff als ein Histamin-H<sub>3</sub>-Antagonist, speziell für die Behandlung von kognitiven Erkrankungen, z.B. Alzheimer'-Krankheit und mit dem Alter in Verbindung stehenden Beeinträchtigungen des Gedächtnisses. Schlicker et al. [„Novel Histamine-H<sub>3</sub> Receptor Antagonists: Affinities in an H<sub>3</sub> Receptor Binding Assay and Potencies in Two Functional H<sub>3</sub> Receptor Models“, British J. Pharmacol. (1994), Band 112, 1043-1048] beschreiben eine Anzahl von Imidazolylalkylverbindungen, in welchen die Imidazolylalkylgruppe an eine Guanidingruppe, eine Estergruppe, eine Amidgruppe, eine Thioamidgruppe und eine Harnstoffgruppe gebunden ist, und verglichen diese mit Thioperamid. Leurs et al. [„The Histamine-H<sub>3</sub>-receptor: A Target for Developing New Drugs“, Prog. Drug Res. (1992), Band 39, S. 127-165] und Lipp et al. [„Pharmacology of H<sub>3</sub>-receptors“, in The Histamine Receptor, Hrsg.: Schwartz und Haas, Wiley-Liss, New York (1992), S. 57-72] geben eine Übersicht über verschiedene synthetische H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Lipp et al. (ebenda) haben die notwendigen strukturellen Erfordernisse für einen H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten vorgeschlagen.

**[0003]** WO 95/14007 beansprucht H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten der Formel



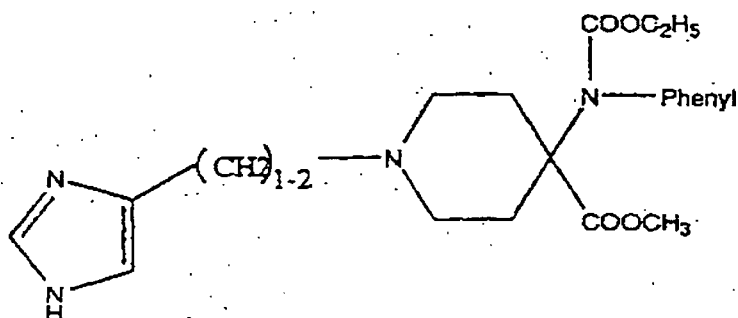
wobei A, m, n, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> darin definiert werden. Die Verbindungen werden als nützlich für die Behandlung von verschiedenen Krankheiten, insbesondere solchen, die durch Allergie-induzierte Reaktionen verursacht werden, offenbart.

**[0004]** WO 93/12093 offenbart Imidazolylmethylpiperazine und Diazepine als H<sub>3</sub>-Antagonisten. Die U.S.-Patentanmeldung Serial-Nr. 08/965,754, eingereicht am 07. November 1997, offenbart Imidazolylalkyl-substituierte heterocyclische Ringverbindungen als H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Die U.S.-Patentanmeldung Serial-Nr.

08/966,344, eingereicht am 07. November 1997, offenbart Phenylalkylimidazole als H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten.

[0005] Es wird auch auf die U.S.-Anmeldung Serial Nr. 08/689,951, eingereicht am 16. August 1996, Bezug genommen, die die kombinierte Verwendung eines Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten und eines Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten für die Behandlung von durch Allergie induzierten Atemwegsreaktionen beansprucht.

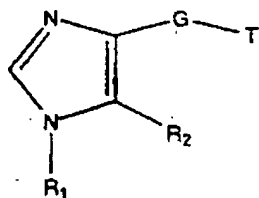
[0006] Es wird auch auf J.R. Bagley et al., Journal of Medicinal Chemistry, (1991), Band 34, 827-841, Bezug genommen, die unter anderem N-(Imidazolylalkyl)-substituierte cyclische Aminverbindungen, die als Analgetika nützlich sind, offenbart, wie die Aminverbindung mit der Formel:



[0007] Angesichts des Interesses dieses Fachgebiets an Verbindungen, die die H<sub>3</sub>-Rezeptoren beeinflussen, wären neue Verbindungen mit Agonisten- oder Antagonisten-Aktivität gegenüber H<sub>3</sub>-Rezeptoren ein willkommener Beitrag zu diesem Fachgebiet. Diese Erfindung stellt genau so einen Beitrag bereit, indem neue Verbindungen mit H<sub>3</sub>-Agonisten- oder -Antagonisten-Aktivität bereitgestellt werden.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] In einer Ausführungsform stellt diese Erfindung neue Imidazolverbindungen mit H<sub>3</sub>-Agonisten- oder -Antagonistenaktivität bereit. Die erfinderischen Verbindungen sind N-(Imidazolylalkyl)-substituierte cyclische Amine mit der allgemeinen Formel I:



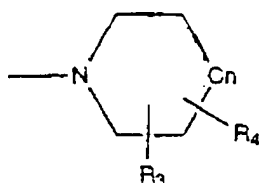
Formel I,

in welcher R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Triphenylmethyl, -OCO-R<sub>7</sub> und -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, wobei R<sub>7</sub> unsubstituiertes oder Halogen-substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist;

R<sub>2</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Hydroxyl oder Halogen;

G ein Spacer-Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem geradkettigen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, einem C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alken oder einem C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkin ist, wobei das geradkettige Alkyl, Alken oder Alkin gegebenenfalls mit einer oder mehreren R<sub>7</sub>-Gruppen substituiert ist; und

T



darstellt, wobei n 1 ist und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder unterschiedlich sein können, wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, substituiertem oder unsubstituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, -C(=O)R<sub>8</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>,

-OC(O)R<sub>8</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>8</sub>, -N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -SR<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(O)R<sub>8</sub>, -OH,  
 -OR<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHR<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>SR<sub>8</sub>, -C(O)-NHR<sub>8</sub>,  
 -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>-CO-, -C(=NH)-NR<sub>8</sub>, -C(=NR<sub>8</sub>)NHR<sub>9</sub>,  
 -NR<sub>8</sub>-C(NH)-, -NHR<sub>8</sub>(CO)NHR<sub>9</sub>, -(O-CR<sub>8</sub>-CR<sub>8</sub>-O)-, -CX(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -CX<sub>3</sub>,  
 -OCX<sub>3</sub>, -N(R<sub>8</sub>)-S(O)R<sub>9</sub>, -N(R<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, (=O), (-NH-OR<sub>8</sub>), -C(=S)R<sub>8</sub>,  
 -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-, -(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)-, -OPO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>,  
 -P<sup>+</sup>(R<sub>8</sub>)<sub>3</sub>X<sup>-</sup> und -SO<sub>3</sub>H, wobei R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind, und X ein Halogen ist.

**[0009]** Von der Erfindung werden auch Tautomere, Enantiomere und andere optische Isomere von Verbindungen der Formel I wie auch pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate davon umfasst.

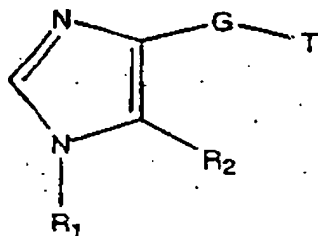
**[0010]** Ein weiteres Merkmal der Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff eine Verbindung der Formel I (oder ein Salz, Solvat oder Isomere) zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Vehikel enthalten.

**[0011]** Die Erfindung stellt auch Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I wie auch Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, wie beispielsweise Entzündungen, Allergien, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Störungen des Zentralnervensystems, bereit. Die letztgenannten Verfahren umfassen die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder von pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche eine Verbindung der Formel I umfassen, an einen Patienten, der unter der Krankheit oder den Krankheiten leidet.

**[0012]** Die Erfindung umfasst auch den Aspekt einer Verwendung der beanspruchten cyclischen Aminverbindung in Kombination mit einem Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten für die Behandlung von durch Allergie induzierten Atemwegs- (z.B. obere Atemwegs)-Reaktionen.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0013]** In einer Ausführungsform stellt die Erfindung neue N-Imidazolylalkyl-substituierte cyclische Aminverbindungen der Formel I:



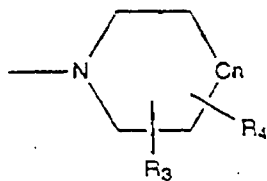
Formel I,

in welcher R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Triphenylmethyl, -OCO-R<sub>7</sub> und -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, wobei R<sub>7</sub> unsubstituiertes oder Halogen-substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist;

R<sub>2</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Hydroxyl oder Halogen;

G ein Spacer-Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem geradkettigen C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, einem C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alken oder einem C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkin, ist, wobei das geradkettige Alkyl, Alken oder Alkin gegebenenfalls mit einer oder mehreren R<sub>7</sub>-Gruppen substituiert ist; und

T



a

darstellt, wobei n 1 ist und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder unterschiedlich sein können, wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, substituiertem oder unsubstituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl,

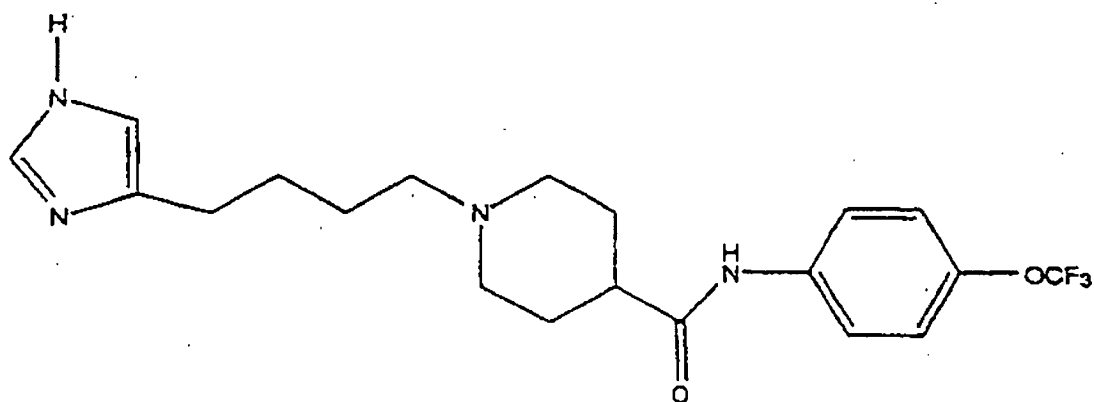
-C(=O)R<sub>8</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>,  
 -OC(O)R<sub>8</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>8</sub>, -N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -SR<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(O)R<sub>8</sub>, -OH,  
 -OR<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHR<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>SR<sub>8</sub>, -C(O)-NHR<sub>8</sub>,  
 -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>-CO-, -C(=NH)-NR<sub>8</sub>, -C(=NR<sub>8</sub>)NHR<sub>9</sub>,  
 -NR<sub>8</sub>-C(NH)-, -NHR<sub>8</sub>(CO)NHR<sub>9</sub>, -(O-CR<sub>8</sub>-CR<sub>8</sub>-O)-, -CX(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -CX<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -CX<sub>3</sub>,  
 -OCX<sub>3</sub>, -N(R<sub>8</sub>)-S(O)R<sub>9</sub>, -N(R<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, (=O), (-NH-OR<sub>8</sub>), -C(=S)R<sub>8</sub>,  
 -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-, -(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)-, -OPO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>,  
 -P<sup>+</sup>(R<sub>8</sub>)<sub>3</sub>X<sup>-</sup> und -SO<sub>3</sub>H, wobei R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind, und X ein Halogen ist, bereit.

[0014] Bevorzugte Gruppen für R<sub>1</sub> sind Wasserstoff oder eine leicht hydrolysierbare Gruppe, wie beispielsweise -O-CO-R<sub>7</sub>, wobei R<sub>7</sub> oben beschrieben wird. Bevorzugte Gruppen für R<sub>2</sub> sind Wasserstoff oder Halogen.

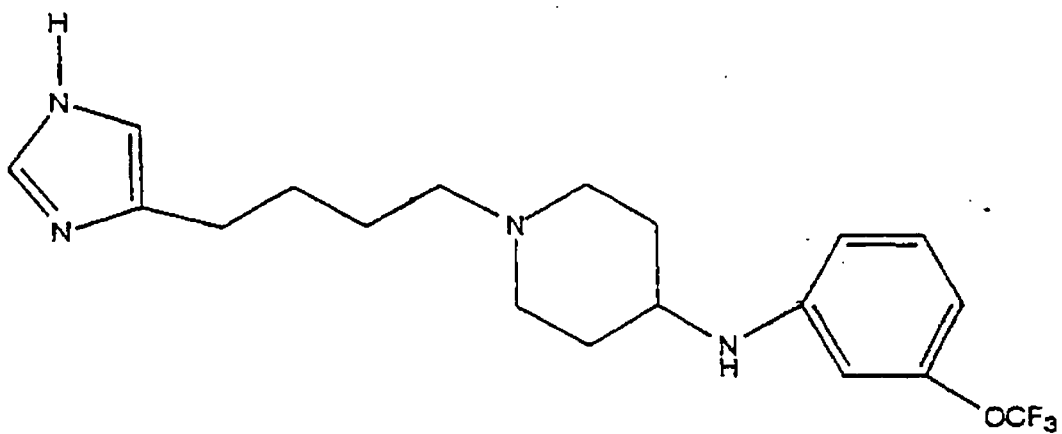
[0015] Bevorzugte repräsentative Gruppen von G sind Alkylgruppen, wie n-Propyl, n-Butyl wie auch deren Isomere.

[0016] Ein bevorzugter cyclischer Aminring für T ist ein Piperidinring (n = 1 in der Formel 1).

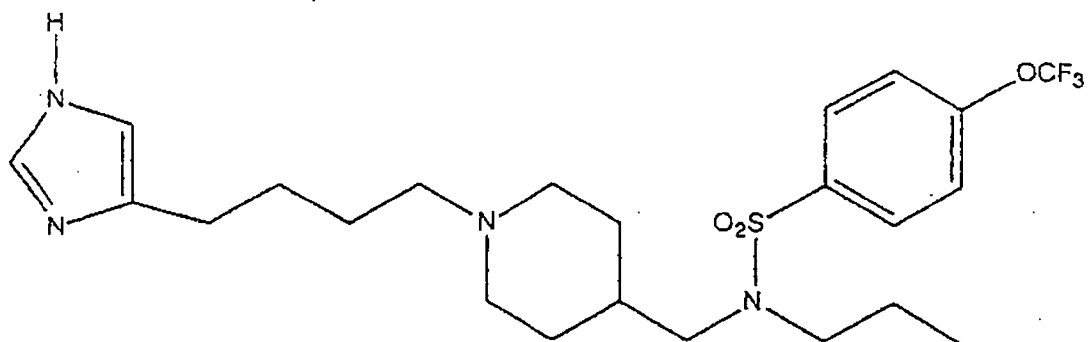
[0017] Bevorzugte Gruppen für R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, -CO-NHR<sub>8</sub>, -COOR<sub>8</sub>, -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-, wie auch Sätze von zwei Gruppen, die an das gleiche Kohlenstoffatom gebunden sind, wie beispielsweise Acetal. Repräsentative Verbindungen der Erfindung umfassen:



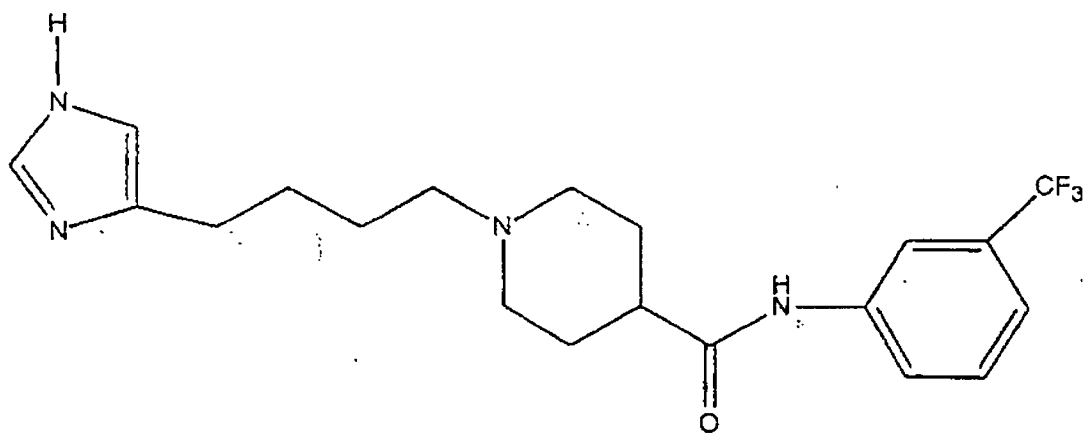
Formel II



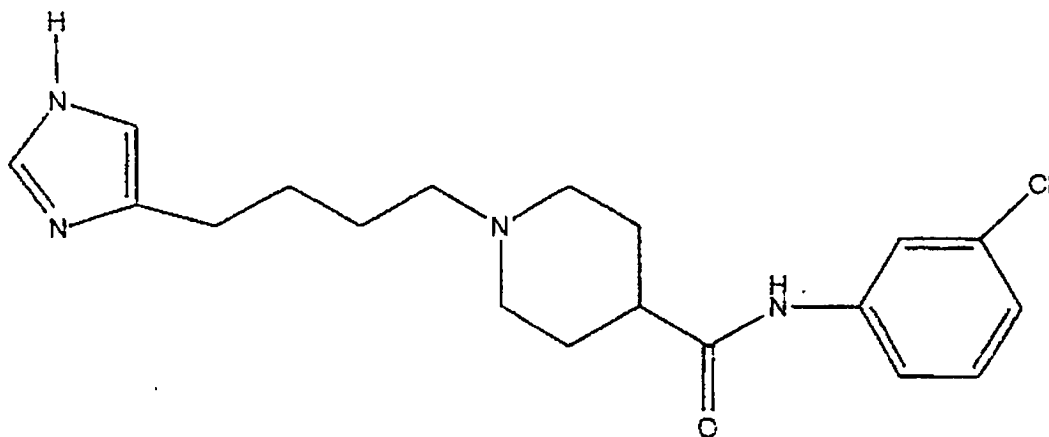
Formel III



Formel IV



Formel V



Formel VI.

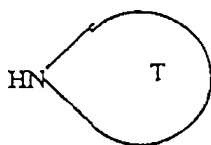
Formel VI.

**[0018]** Die Verbindungen der Erfindung sind basisch und bilden mit organischen und anorganischen Säuren pharmazeutisch annehmbare Salze. Beispiele von geeigneten Säuren für eine solche Salzbildung sind Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Salicylsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure und andere anorganische Säuren und Carbonsäuren, die den Fachleuten auf diesem Gebiet wohlbekannt sind. Die Salze werden hergestellt, indem die freie Basenform auf die herkömmliche Weise mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt gebracht wird, um ein Salz herzustellen. Die freien Basenformen können regeneriert werden, indem das Salz mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung, wie verdünntem wässrigem Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Ammoniak oder Natriumbicarbonat, behandelt wird. Die freien Basenformen unterscheiden sich von ihren entsprechenden Salzformen in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie der Löslichkeit in polaren Lösemitteln, etwas, aber die Salze sind ansonsten für die Zwecke dieser Erfindung äquivalent zu deren entsprechenden freien Basenformen.

**[0019]** Abhängig von den Substituenten an den erfinderischen Verbindungen kann man in der Lage sein, auch Salze mit Basen zu bilden. Wenn es beispielsweise Carbonsäuresubstituenten in dem Molekül gibt, können so Salze mit anorganischen wie auch organischen Basen, wie beispielsweise NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH, Tetraalkylammoniumhydroxid, gebildet werden.

**[0020]** Wie bereits früher angegeben, umfasst die Erfindung auch Tautomere, Enantiomere und andere Stereoisomere der Verbindungen. So können, wie ein Fachmann auf diesem Gebiet weiß, bestimmte Imidazole in tautomeren Formen existieren. Solche Variationen sollen innerhalb des Umfangs der Erfindung liegen.

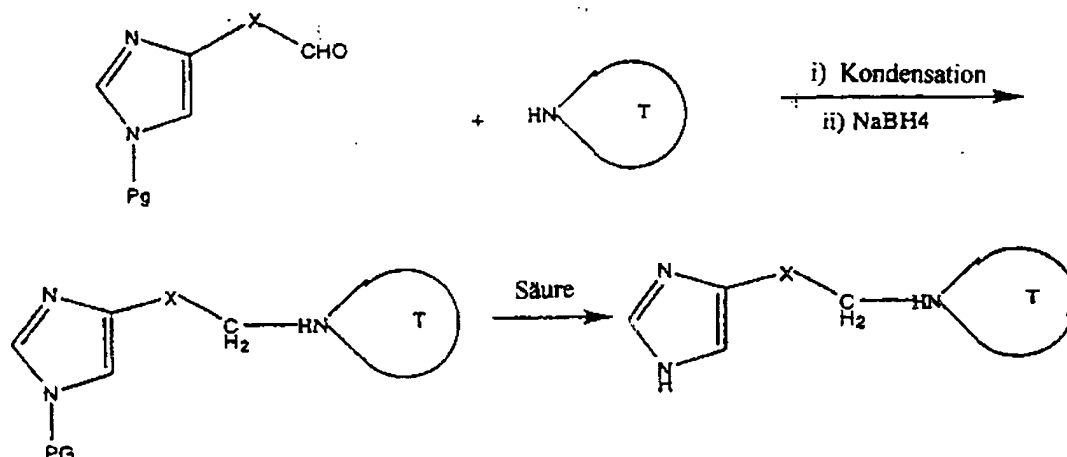
**[0021]** Eine andere Ausführungsform der Erfindung offenbart ein Verfahren zur Herstellung der oben offenbarten N-(Imidazolylalkyl)-substituierten cyclischen Amine. Die Verbindungen können durch mehrere Verfahren, die in diesem Fachgebiet wohlbekannt sind, hergestellt werden. Ein bevorzugtes Verfahren kann exemplifiziert werden, indem der Imidazol enthaltende Teil des Moleküls als die „linke Seite“ und der aus dem cyclischen Amin bestehende Teil als „rechte Seite“ angesehen wird, wobei diese Letztere aus Bequemlichkeitsgründen als:



veranschaulicht wird.

**[0022]** In einem bevorzugten Verfahren wird der die linke Seite bildende Teil als eine Aldehydverbindung angenommen, die mit dem die rechte Seite bildenden Teil unter Bildung einer Schiff-Base (eines Enamins) kondensiert wird. Ein Katalysator ist üblicherweise nicht erforderlich; wenn jedoch einer gewünscht wird, können Materialien, wie beispielsweise Triethylaluminium, Molekularsiebe (z.B. Größe 4 A) verwendet werden. Im Allgemeinen wird diese Umsetzung in einem organischen Lösemittel, wie beispielsweise halogenierten Kohlenwasserstoffen, Toluol, Acetonitril und dergleichen, vorzugsweise in Abwesenheit von Feuchtigkeit bei Tempe-

raturen im Bereich von ungefähr 0-100°C ausgeführt, indem die Bestandteile in dem Lösemittelmedium miteinander in Kontakt gebracht werden und ungefähr 10 min bis ungefähr 48 h bei solchen Temperaturen gerührt wird. Wenn das Imidazol-Ausgangsmaterial Gruppen, wie beispielsweise NH, OH, CO<sub>2</sub>H, enthält, werden solche Gruppen im Allgemeinen vor der Kondensationsreaktion durch Verwendung von Schutzgruppen, wie beispielsweise Triphenylmethyl, tert.-Butoxy, tert.-Butylester und dergleichen, geschützt, wie den Fachleuten auf diesem Gebiet wohlbekannt ist. Die resultierende Schiff-Base kann isoliert und zu dem Amin reduziert oder vorzugsweise in situ zu dem Amin reduziert werden durch Behandlung mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie beispielsweise Natriumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, in einem organischen Lösemittel bei ungefähr 0-100°C für ungefähr 0,1-48 h. Zu einem gewünschten Zeitpunkt kann eine jegliche Schutzgruppe entfernt werden. So kann, wenn die Schutzgruppe beispielsweise N-Triphenylmethyl ist, die Schutzgruppenentfernung durch saure Hydrolyse erfolgen. Die Reaktionsschritte können angegeben werden durch das Schema:



**[0023]** In dem obigen Schema repräsentiert PG eine Schutzgruppe und X steht für eine Anzahl von (G-1) Spacer-Resten.

**[0024]** Die Isolation der Verbindung in verschiedenen Stadien der Reaktion kann durch Standardtechniken, wie beispielsweise Filtration, Verdampfung von Lösemittel, erzielt werden. Eine Reinigung des Produkts, Zwischenprodukts kann ebenfalls durch Standardtechniken, wie Umkristallisation, Destillation, Sublimation, Chromatographie, Umwandlung in ein geeignetes Derivat, das umkristallisiert und zurück in das Amin umgewandelt werden kann, ausgeführt werden. Solche Techniken sind den Fachleuten auf diesem Gebiet wohlbekannt.

**[0025]** Die so hergestellten Verbindungen können hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und Reinheit analysiert wie auch durch Standard-Analysentechniken, wie beispielsweise Elementaranalyse, NMR, Massenspektroskopie und IR-Spektren, charakterisiert werden.

**[0026]** Die erfinderischen Verbindungen können zur Bestimmung der Aktivität an H<sub>3</sub>-Rezeptoren leicht durch bekannte Verfahren, einschließlich beispielsweise des Meerschweinchen-Hirnmembran-Assays und des beim Meerschweinchen ausgeführten neuronalen Ileum-Kontraktions-Assays, die beide in dem U.S.-Patent 5,352,707 beschrieben werden, ausgewertet werden. Ein anderer nützlicher Assay setzt Hirnmembranen aus der Ratte ein und wird von West et al. („Identification of Two H<sub>3</sub>-Histamine Receptor Subtypes“, Molecular Pharmacology, (1990), Band 33, 610-613, beschrieben. Es wurde festgestellt, dass mehrere der vorliegenden Verbindungen hohe H<sub>3</sub>-Antagonisten-Aktivität aufweisen, von denen einige in dem nachfolgenden Abschnitt BEISPIELE offenbart werden.

**[0027]** In einer anderen Ausführungsform stellt diese Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die die oben beschriebenen N-(Imidazolylalkyl)-substituierten cyclischen Amine als Wirkstoff enthalten, bereit. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen im Allgemeinen zusätzlich ein Träger-Verdünnungsmittel, Vehikel oder einen Träger (hier kollektiv als Trägermaterialien bezeichnet), die pharmazeutisch verträglich sind. Aufgrund ihrer H<sub>3</sub>-Antagonistenaktivität weisen solche pharmazeutischen Zusammensetzungen Nützlichkeit bei der Behandlung von Allergien, Entzündungen, nasaler Kongestion, Hypertension, Glaucoma, Schlafstörungen, Zuständen von Hyper- und Hypomotilität des Gastrointestinaltrakts, Hypo- und Hyperaktivität des Zentralnervensystems, Alzheimer-, Schizophrenie-, Migräne-Erkrankungen auf.

**[0028]** In noch einer anderen Ausführungsform offenbart die Erfindung Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche die N-(Imidazolylalkyl)-substituierten cyclischen Amine als Wirk-

stoff umfassen. In den pharmazeutischen Zusammensetzungen und Verfahren der Erfindung werden die Wirkstoffe typischerweise in einer Mischung mit geeigneten Trägermaterialien, die geeigneterweise in Hinblick auf die beabsichtigte Verabreichungsform, d.h. orale Tabletten, Kapseln (entweder fest gefüllt, halbfest gefüllt oder flüssig gefüllt), Pulver zur Rekonstitution, orale Gele, Elixire, dispergierbare Granulate, Sirupe, Suspensionen, ausgewählt werden, und konsistent mit herkömmlichen pharmazeutischen Praktiken verabreicht. Für eine orale Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln kann der aktive Arzneimittelbestandteil beispielsweise mit einem jeglichen oralen, nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen, inerten Träger, wie Lactose, Stärke, Saccharose, Cellulose, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Calciumsulfat, Talkum, Mannitol, Ethylalkohol (flüssige Formen), kombiniert werden. Wenn gewünscht oder erforderlich, können darüber hinaus auch geeignete Bindemittel, presserleichternde schmierende Zusätze, Aufschlussmittel und Färbemittel in die Mischung eingebracht werden. Pulver und Tabletten können zu 5 bis 95 Prozent aus erfinderischer Zusammensetzung bestehen. Geeignete Bindemittel umfassen Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, Mais-Süßstoffe, natürliche und synthetische Gummis, wie Gummiarabicum, Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglycol und Wachse. Unter den presserleichternden schmierenden Zusätzen können für eine Verwendung in diesen Dosierungsformen Borsäure, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid erwähnt werden. Aufschlussmittel umfassen Stärke, Methylcellulose, Guar Gum. Süß- und Aromastoffe und Konservierungsmittel können ebenfalls aufgenommen werden, wo geeignet. Einige der oben aufgeführten Begriffe, nämlich Aufschlussmittel, Verdünnungsmittel, presserleichternde schmierende Zusätze, Bindemittel, werden nachfolgend detaillierter diskutiert.

**[0029]** Zusätzlich können die Zusammensetzungen der Erfindung in einer Depotform formuliert werden, um die hinsichtlich der Rate kontrollierte Freisetzung eines jeglichen oder mehrerer der Bestandteile oder Wirkstoffe zu ermöglichen, um die therapeutischen Wirkungen, d.h. die antihistaminische Aktivität, zu optimieren. Geeignete Dosierungsformen für eine Langzeitfreisetzung umfassen Schichten aufweisende Tabletten, die Schichten mit variierenden Zerfallsraten enthalten, oder polymere Matrices für eine kontrollierte Freisetzung, die mit den aktiven Bestandteilen imprägniert sind und zu Tablettenform oder Kapseln, die solche imprägnierten oder verkapselten porösen polymeren Matrices enthalten, geformt.

**[0030]** Zubereitungen in flüssiger Form umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Als ein Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglycol-Lösungen für parenterale Injektionen oder die Zugabe von Süßungsmitteln und Trübungsmitteln für orale Lösungen, Suspensionen und Emulsionen erwähnt werden. Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen für eine intranasale Verabreichung umfassen.

**[0031]** Aerosol-Zubereitungen, welche für eine Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform, die in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, wie einem inerten verdichteten Gas, z.B. Stickstoff, vorliegen können, umfassen.

**[0032]** Zur Herstellung von Zäpfchen wird zuerst ein bei niedriger Temperatur schmelzendes Wachs, wie eine Mischung von Fettsäureglyceriden, wie Kakaobutter, geschmolzen und der Wirkstoff wird darin durch Rühren oder ähnliches Mischen homogen dispergiert. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in Formen geeigneter Größe gegossen, man lässt sie abkühlen und sich dadurch verfestigen.

**[0033]** Auch umfasst werden Zubereitungen in fester Form, die dazu gedacht sind, kurz vor einer Verwendung in Zubereitungen von flüssiger Form für eine entweder orale oder parenterale Verabreichung umgewandelt zu werden. Solche flüssigen Formen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen.

**[0034]** Die Verbindungen der Erfindung können auch transdermal abgebar sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen und können in einem transdermalen Pflaster des Matrix- oder Reservoir-Typs enthalten sein, wie diese in diesem Fachgebiet für diesen Zweck herkömmlich sind.

**[0035]** Die Verbindung wird vorzugsweise oral verabreicht.

**[0036]** Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einheitsdosierungsform vor. In einer solchen Form ist die Zubereitung in Einheitsdosen geeigneter Größe unterteilt, welche geeignete Mengen der Wirkstoffe, z.B. eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erzielen, enthalten.

**[0037]** Die Menge der erfinderischen aktiven Zusammensetzung in einer Einheitsdosis einer Zubereitung kann im allgemeinen von ungefähr 0,01 mg bis ungefähr 1000 mg, vorzugsweise von ungefähr 0,01 bis ungefähr 950 Milligramm, mehr bevorzugt von ungefähr 0,01 bis ungefähr 500 mg und typischerweise von ungefähr

1 bis ungefähr 250 mg gemäß der jeweiligen Anwendung variiert oder angepasst werden. Die tatsächliche eingenetzte Dosis kann abhängig von dem Alter, Geschlecht, Gewicht des Patienten und der Schwere des behandelten Leidens variiert werden. Solche Techniken sind den Fachleuten auf diesem Gebiet wohlbekannt. Im Allgemeinen kann die humane orale Dosierungsform, die die Wirkstoffe enthält, ein- oder zweimal täglich verabreicht werden. Die Menge und Häufigkeit der Verabreichung werden gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes reguliert werden. Ein im Allgemeinen empfohlener täglicher Dosierungsplan für eine orale Verabreichung kann von ungefähr 0,04 mg bis ungefähr 4000 mg/Tag, in einer einzelnen oder aufgeteilten Dosen reichen.

**[0038]** Kapsel – bezieht sich auf einen speziellen Behälter oder eine spezielle Umhüllung, welche r) aus Methylcellulose, Polyvinylalkoholen oder denaturierten Gelatinen oder Stärke hergestellt ist, um Zusammensetzungen, die die Wirkstoffe umfassen, aufzunehmen oder zu enthalten. Hartschalige Kapseln werden typischerweise aus Mischungen von Knochen- und Schweinehaut-Gelatinen mit relativ hoher Gelfestigkeit hergestellt. Die Kapsel selbst kann geringe Mengen von Farbstoffen, Trübungsmitteln, Weichmachern und Konservierungsmitteln enthalten.

**[0039]** Tabletten – bezieht sich auf eine verdichtete oder in einer Form geformte feste Dosierungsform, welche die Wirkstoffe mit geeigneten Verdünnungsmitteln enthält. Die Tablette kann durch Verdichtung von Mischungen oder Granulaten, erhalten durch nasse Granulierung, trockene Granulierung oder durch Verdichtung, hergestellt werden.

**[0040]** Orale Gele – bezieht sich auf die Wirkstoffe, die in einer hydrophilen halbfesten Matrix dispergiert oder solubilisiert sind.

**[0041]** Pulver zur Konstitution bezieht sich auf Pulvermischungen, die die Wirkstoffe und geeignete Verdünnungsmittel enthalten, die in Wasser oder Säften suspendiert werden können.

**[0042]** Verdünnungsmittel – bezieht sich auf Substanzen, die üblicherweise den Hauptanteil der Zusammensetzung oder Dosierungsform ausmachen. Geeignete Verdünnungsmittel umfassen Zucker, wie Lactose, Saccharose, Mannitol und Sorbitol; von Weizen, Mais, Reis und Kartoffel abgeleitete Stärken; und Cellulose, wie mikrokristalline Cellulose. Die Menge des Verdünnungsmittels in der Zusammensetzung kann von ungefähr 10 bis ungefähr 90 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung, vorzugsweise von ungefähr 25 bis ungefähr 75 Gew.-%, mehr bevorzugt von ungefähr 30 bis ungefähr 60 Gew.-%, sogar noch mehr bevorzugt von ungefähr 12 bis ungefähr 60% reichen.

**[0043]** Aufschlussmittel – bezieht sich auf Materialien, die der Zusammensetzung hinzugesetzt werden, um beizutragen, diese auseinanderfallen zu lassen (aufzuschließen) und die Arzneimittel freizusetzen. Geeignete Aufschlussmittel umfassen Stärken; „in kaltem Wasser lösliche“ modifizierte Stärken, wie Natriumcarboxymethylstärke; natürliche und synthetische Gummis, wie Johannisbrotgummi, Karaya-Gummi, Guar, Tragant und Agar; Cellulosederivate, wie Methylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose; mikrokristalline Cellulosen und vernetzte mikrokristalline Cellulosen, wie Natriumcroscarmellose; Alginate, wie Alginsäure und Natriumalginat; Tone, wie Bentonite; und aufschäumende Mischungen. Die Aufschlussmittelmenge in der Zusammensetzung kann von ungefähr 2 bis ungefähr 15 Gew.-% der Zusammensetzung, mehr bevorzugt von ungefähr 4 bis ungefähr 10 Gew.-% reichen.

**[0044]** Bindemittel – bezieht sich auf Substanzen, die Pulver miteinander verbinden oder „verkleben“ und diese unter Bildung von Körnchen oder Granulat kohäsiv machen, wodurch sie als „Klebstoff“ in der Formulierung dienen. Bindemittel tragen Kohäsionsfestigkeit bei, die bereits in dem Verdünnungsmittel oder Füll- oder Schüttmaterial zur Verfügung steht. Geeignete Bindemittel umfassen Zucker, wie Saccharose; von Weizen, Mais, Reis und Kartoffel abgeleitete Stärken; natürliche Gummis, wie Gummiarabicum, Gelatine und Tragant; Derivate von Seetang, wie Alginsäure, Natriumalginat und Ammoniumcalciumalginat; cellulosische Materialien, wie Methylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose; Polyvinylpyrrolidon; und anorganische Materialien, wie Magnesiumaluminiumsilicat. Die Bindemittelmenge in der Zusammensetzung kann von ungefähr 2 bis ungefähr 20 Gew.-% der Zusammensetzung, mehr bevorzugt von ungefähr 3 bis ungefähr 10 Gew.-%, sogar noch mehr bevorzugt von ungefähr 3 bis ungefähr 6 Gew.-% reichen.

**[0045]** Presserleichternder schmierender Zusatz – bezieht sich auf eine Substanz, die zu der Dosierungsform hinzugesetzt wird, um es der Tablette, dem Granulat, nachdem sie bzw. es verdichtet worden ist, zu ermöglichen, aus der Form oder Düse freigesetzt zu werden, indem Reibung oder Abrieb verringert wird. Geeignete presserleichternde schmierende Zusätze umfassen Metallstearate, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat oder Kaliumstearat; Stearinsäure; Wachse mit hohem Schmelzpunkt; und in Wasser lösliche presserleichtern-

de schmierende Zusätze, wie Natriumchlorid, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumoleat, Polyethylenglycole und d'l-Leucin. Presserleichternde schmierende Zusätze werden üblicherweise beim allerletzten Schritt vor der Verdichtung hinzugesetzt, da sie auf den Oberflächen der Körnchen und zwischen diesen und den Teilen der Tablettenpresse vorhanden sein müssen. Die Menge des presserleichternden schmierenden Zusatzes in der Zusammensetzung kann von ungefähr 0,2 bis ungefähr 5 Gew.-% der Zusammensetzung, vorzugsweise von ungefähr 0,5 bis ungefähr 2 Gew.-%, mehr bevorzugt von ungefähr 0,3 bis ungefähr 1,5 Gew.-% reichen.

**[0046]** Gleitmittel – Materialien, die ein Zusammenbacken verhindern und die Fließeigenschaften von Granulaten verbessern, so dass das Fließen glatt und gleichförmig erfolgt. Geeignete Gleitmittel umfassen Siliciumdioxid und Talkum. Die Gleitmittelmenge in der Zusammensetzung kann von ungefähr 0,1 Gew.-% bis ungefähr 5 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung, vorzugsweise von ungefähr 0,5 bis ungefähr 2 Gew.-% reichen.

**[0047]** Färbemittel – Exzipientien, die der Zusammensetzung oder der Dosierungsform eine Färbung verleihen. Solche Exzipientien können Farbstoffe von Lebensmittelqualität und Farbstoffe von Lebensmittelqualität, die auf einem geeigneten Adsorptionsmittel, wie Ton oder Aluminiumoxid adsorbiert sind, umfassen. Die Menge des Färbemittels kann von ungefähr 0,1 bis ungefähr 5 Gew.-% der Zusammensetzung, vorzugsweise von ungefähr 0,1 bis ungefähr 1% variieren.

**[0048]** Biologische Verfügbarkeit – bezieht sich auf die Rate und das Ausmaß, mit welchem der wirksame Arzneimittelbestandteil oder der therapeutische Rest ausgehend von einer verabreichten Dosierungsform verglichen mit einem Standard oder einer Kontrolle in den systemischen Kreislauf übergeht.

**[0049]** Herkömmliche Verfahren zur Herstellung von Tabletten sind bekannt. Solche Verfahren umfassen trockene Methoden, wie direkte Verdichtung und Verdichtung eines Granulats, welches durch Kompaktierung hergestellt worden ist, oder nasse Methoden oder andere spezielle Vorgehensweisen. Herkömmliche Methoden für die Herstellung von anderen Formen für eine Verabreichung, wie beispielsweise Kapseln, Zäpfchen und dergleichen sind ebenfalls wohlbekannt.

**[0050]** Eine andere Ausführungsform der Erfindung offenbart die Verwendung der oben offenbarten pharmazeutischen Zusammensetzungen für die Behandlung von Krankheiten, wie beispielsweise Allergien, Entzündungen, nasaler Kongestion, Hypertension, Glaucoma, Schlafstörungen, Zuständen von Hyper- und Hypomotilität des Gastrointestinaltrakts, Hypo- und Hyperaktivität des Zentralnervensystems, Alzheimer, Schizophrenie, Migränen und dergleichen. Das Verfahren umfasst das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge der erfinderischen pharmazeutischen Zusammensetzung an einen Patienten, der eine solche Krankheit oder solche Krankheiten hat und einer solchen Behandlung bedarf.

**[0051]** In einer noch anderen Ausführungsform offenbart diese Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die die erfinderische N-(Imidazolylalkyl)-substituierte cyclische Aminverbindung in Kombination mit einem Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist umfasst. Optional kann ein geeigneter pharmazeutisch verträglicher Träger anwesend sein. Zahlreiche chemische Substanzen weisen bekanntermaßen Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonistenaktivität auf. Viele derartige Verbindungen können breit als Ethanolamine, Ethylendiamine, Alkylamine, Phenothiazine, Piperidine und dergleichen klassifiziert werden. Der Veranschaulichung dienende H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten, die bei der praktischen Ausführung der Erfindung nützlich sind, umfassen ohne Beschränkung Astemizol, Azatadin, Azelastin, Acrivastin, Brompheniramin, Chlorpheniramin, Clemastin, Cyclizin, Carebastin, Cyproheptadin, Carbinoxamin, Descarboethoxyloratadin (auch bekannt als Desloratadin oder „DCL“), Doxylamin, Dimethinden, Ebastin, Epinastin, Efetirizin, Fexofenadin, Hydroxyzin, Ketotifen, Loratadin, Levocabastin, Meclizin, Mizolastin, Mequitazin, Mianserin, Noberastin, Norastemizol, Picumast, Pyrilamin, Promethazin, Terfenadin, Tripelennamin, Temelastin, Trimeprazin und Tripolidin. Andere Verbindungen können durch bekannte Methoden; einschließlich beispielsweise einer spezifischen Blockierung der Kontraktionsreaktion von isoliertem Meerschweinchen-Ileum auf Histamin, leicht ausgewertet werden, um Aktivität gegenüber H<sub>1</sub>-Rezeptoren zu bestimmen. Alle derartigen H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind geeignet, um die pharmazeutischen Zusammensetzungen herzustellen.

**[0052]** Noch eine andere Ausführungsform der Erfindung offenbart Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die N-(Imidazolylalkyl)-substituierte cyclische Amine und einen Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist umfassen. Und noch eine andere Ausführungsform offenbart den Aspekt einer Verwendung solcher Zusammensetzungen für die Behandlung von durch Allergien ausgelösten Atemwegsreaktionen (z.B. der oberen Atemwege). Die Fachleute auf diesem Gebiet werden erkennen, dass der Ausdruck „obere Atemwege“ das System der oberen Luftwege, d.h. Nase, Rachen und damit verbundene Strukturen, bedeutet.

**[0053]** Für die Fachleute auf diesem Gebiet wird ersichtlich sein, dass viele Modifikationen, Variationen und Veränderungen an der vorliegenden Offenbarung, sowohl an Materialien als auch Methoden, vorgenommen werden können. Solche Modifikationen, Variationen und Veränderungen sollen innerhalb des Geists und Umfangs der Erfindung liegen.

**[0054]** Die folgenden BEISPIELE werden bereitgestellt, um die Erfindung weiter zu veranschaulichen. Sie dienen allein Veranschauligungszwecken.

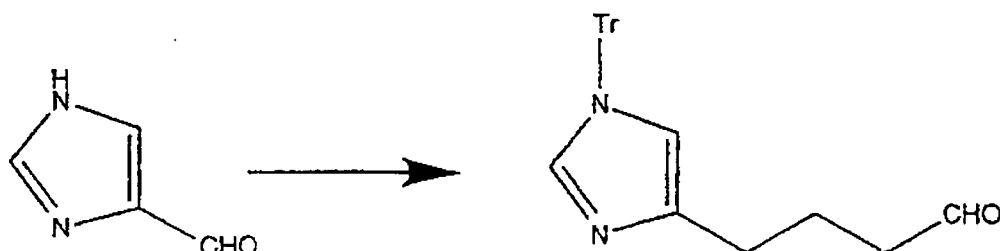
### BEISPIELE

**[0055]** Sofern nicht anders angegeben, haben die folgenden Abkürzungen in den nachfolgenden Beispielen die angegebenen Bedeutungen:

DBU	= 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DBN	= 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
EDCI	= 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
HOBT	= 1-Hydroxybenzotriazol
DCC	= Dicyclohexylcarbodiimid
Dibal-H	= Diisobutylaluminiumhydrid
LAH	= Lithiumaluminiumhydrid
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	= Natriumtriacetoxyborhydrid
NaBH <sub>4</sub>	= Natriumborhydrid
NaBH <sub>3</sub> CN	= Natriumcyanoborhydrid
LDA	= Lithiumdiisopropylamid
p-TsOH	= p-Toluolsulfonsäure
TMAD	= N,N,N',N'-Tetramethylazodicarboxamid
CSA	= Camphersulfonsäure
HRMS	= Hochauflösende Massenspektrometrie
HPLC	= Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LRMS	= Niedrig auflösende Massenspektrometrie
nM	= nanomolar
K <sub>i</sub>	= Dissoziationskonstante eines Enzym-Inhibitor-Komplexes
pA <sub>2</sub>	= -logEC <sub>50</sub> , wie von J. Hey, Eur. J. Pharmacol., (1995), Band 294, 329 definiert.
Ci/mmol	= Curie/mmol (ein Maß der spezifischen Aktivität)
Tr	= Triphenylmethyl
Tris	= Tris(hydroxymethyl)aminomethan

Beispiel 1. Herstellung einer Verbindung der Formel I mit R<sub>1</sub>=Triphenylmethyl, R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=H, G=4, n=1 und R<sub>3</sub>=CO<sub>2</sub>Et

(i) Herstellung von 1-Triphenylmethyl-4-(4-butylcarboxaldehyd)-imidazol:



**[0056]** Zu einer Lösung von kommerziell erhältlichem 4-Imidazolcarboxaldehyd (50 g, 0,52 mol) und Triethylamin (190 ml) in Methylenchlorid (500 ml) wurde Triphenylmethylchlorid (175 g, 63 mol) in Anteilen über 1,5 h zugesetzt. Nach 24 h wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat auf ungefähr 300 ml aufkonzentriert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 M NaOH, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zu einem halbfesten Material aufkonzentriert. Eine Umkristallisation in Hexanen-Ethylacetat lieferte reines 1-Tritylimidazolcarboxaldehyd (55 g).

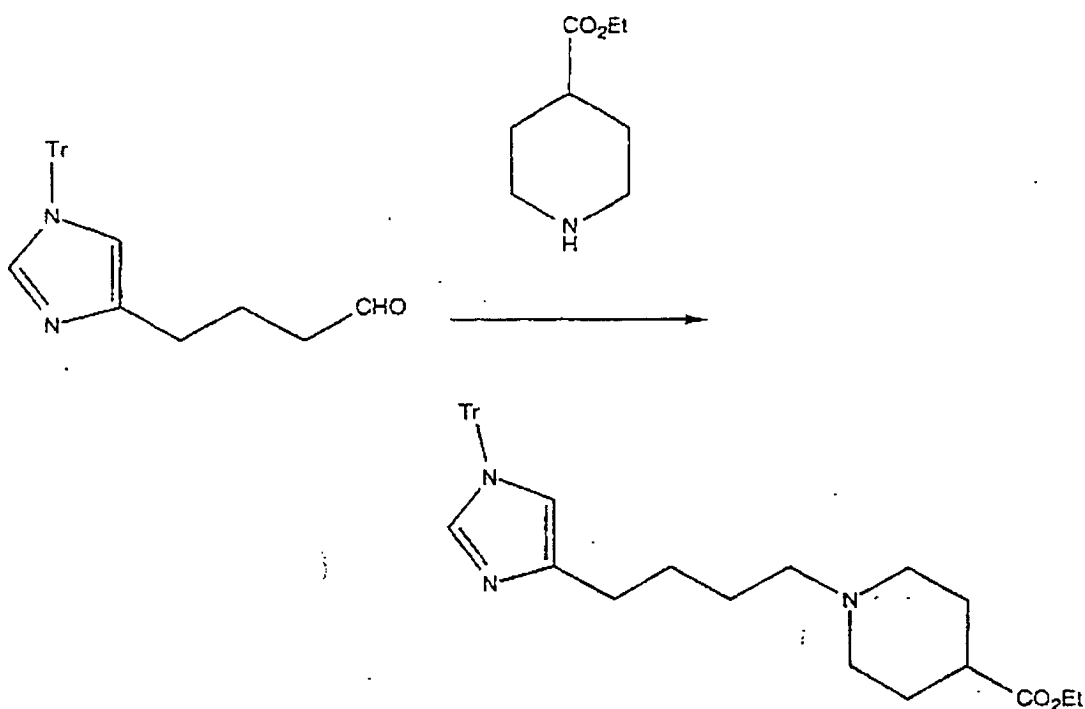
**[0057]** Ein 1 l-Kolben wurde mit 1-Tritylimidazolcarboxaldehyd (10 g, 29,6 mmol), THF (trocken, 500 ml) und 3-Benzyloxypropyltriphenylphosphoniumbromid (15,3 g, 31,1 mmol) befüllt und auf -10°C abgekühlt. Kalium-tert.-butoxid (1 M in Dioxan, 31,2 ml) wurde tropfenweise über 10 min hinzugesetzt und man ließ die Re-

aktionsmischung sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 4 h wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert, teilweise aufkonzentriert, es wurde Ethylacetat hinzugesetzt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und aufkonzentriert, wodurch Rohprodukt erhalten wurde.

**[0058]** Ein 500 ml-Hydriergefäß wurde mit dem obigen Rohprodukt (-11,5 g), Methanol (60 ml), 10% Palladium auf Kohlenstoff (1,0 g) befüllt und wurde unter Wasserstoffgas (55 psi) 20 h geschüttelt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Celite entfernt und das Produkt durch Chromatographie an Siliciumdioxid unter Verwendung von Methanol/Methylenchlorid-Elutionsmittel gereinigt, wodurch 7,2 g 4-Hydroxypropyl-1-tritylimidazol erhalten wurden.

**[0059]** Ein 500 ml-Kolben wurde mit Methylenchlorid, DMSO (6 g, 76 mmol) befüllt und auf  $-65^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Oxalylchlorid (7,2 g, 57 mmol) wurde in drei Anteilen über 10 min hinzugesetzt. Nach 10 min wurde 4-Hydroxypropyl-1-tritylimidazol (7,2 g, 19 mmol) als eine Lösung in Methylenchlorid hinzugesetzt. Nach 5 min wurde Triethylamin (9,6 g, 95 mmol) hinzugesetzt und man ließ die Reaktionsmischung sich langsam erwärmen und über Nacht rühren. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 M Kaliumhydrogenphosphat gequenchet, mit Wasser gewaschen und die organische Phase zu dem rohen Aldehyd (5,7 g) aufkonzentriert.

(ii) Herstellung einer Verbindung der Formel I mit  $R_1$ =Triphenylmethyl,  $R_2=R_4=R_5=R_6$ =H,  $G=4$ ,  $n=1$  und  $R_3=\text{CO}_2\text{Et}$

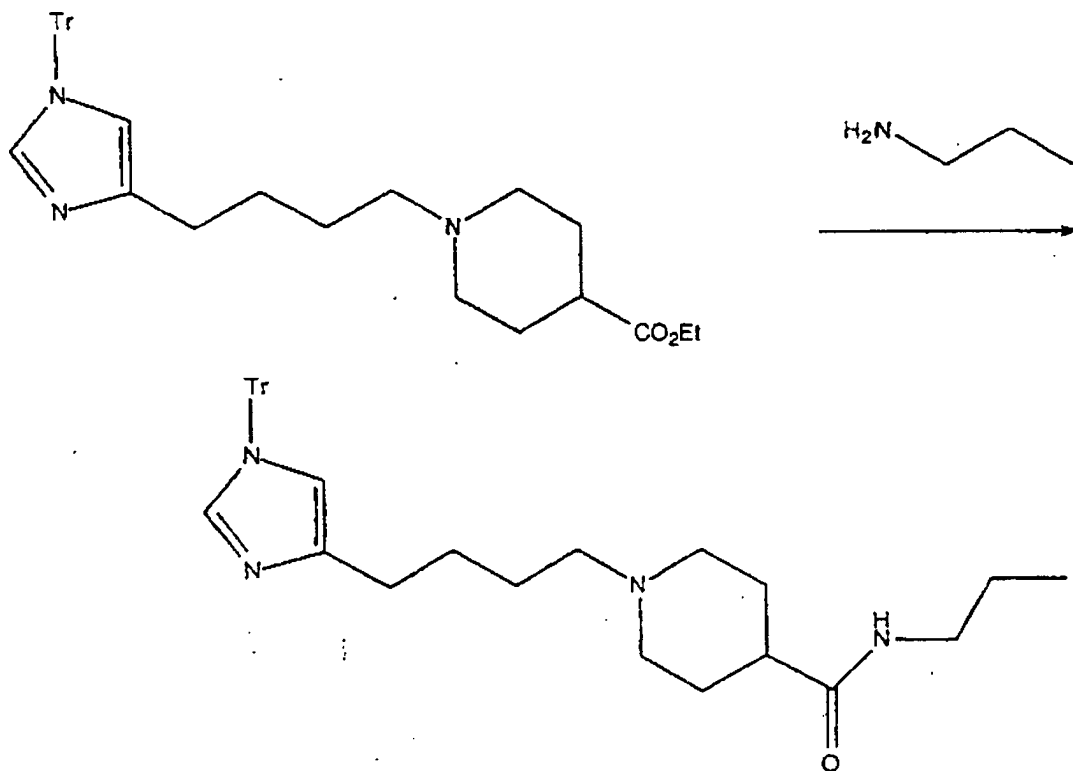


**[0060]** Zu einer 1,2-Dichlorethan-Lösung (15 ml) von 1-Triphenylmethyl-4-(4-butylcarboxaldehyd)imidazol (1,66 mg, 4,37 mmol) wurde Ethylisonipecotat (0,84 ml, 5,45 mmol), gefolgt von Natriumtriacetoxyborhydrid (1,39 g, 6,56 mmol) bei Raumtemperatur hinzugesetzt. Die Mischung wurde 24 h unter Stickstoff gerührt und dann mit Wasser gequenchet. Natriumhydroxid (5%, wässrig) wurde hinzugesetzt und die Phasen wurden getrennt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung waschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde einer Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit 2%  $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$  mit schrittweiser Erhöhung auf 10%  $\text{MeOH}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unterzogen. Das Produkt wurde als ein klares Öl erhalten (2,03 g, 89%), das sich beim Stehen verfestigte. LRMS (Cl, M+H) = 522.



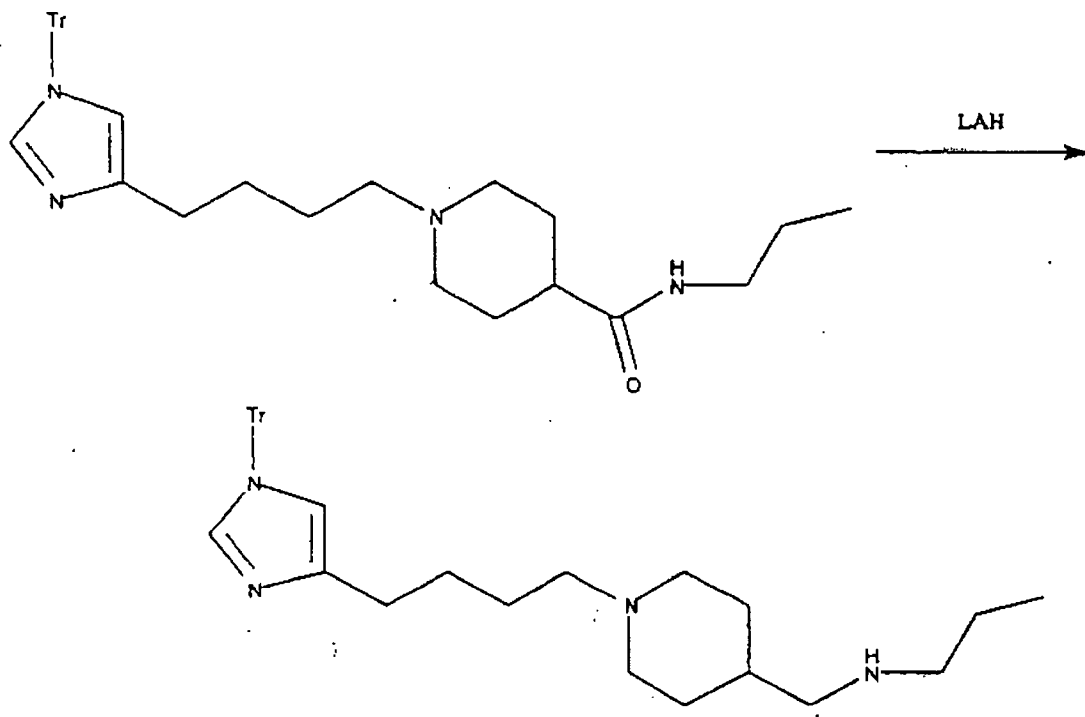


## Beispiel 5:



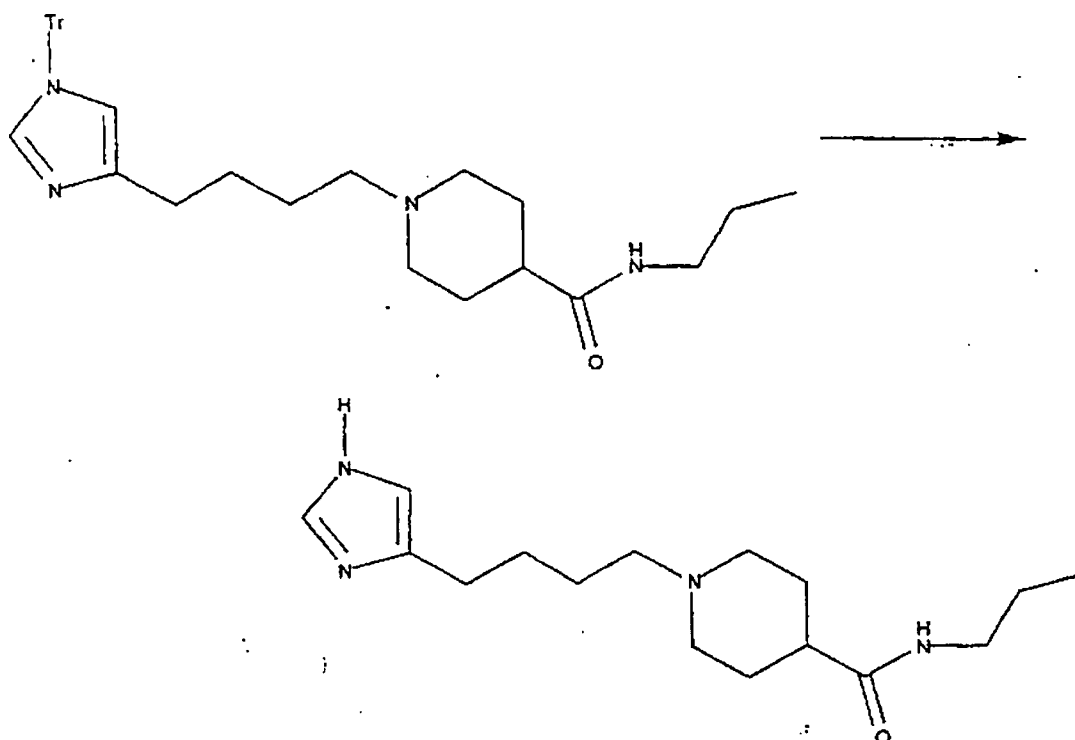
**[0064]** n-Propylamin (0,226 ml, 2,76 mmol) wurde mit wasserfreiem Toluol (10 ml) in einem trockenen Kolben gemischt. Trimethylaluminium (4,2 ml, 8,3 mmol) wurde über eine Spritze hinzugesetzt und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 15 min gerührt. Eine Toluol-Lösung des Esters (1,3 g, 2,51 mmol) wurde dann hinzugesetzt und das Rühren 24 h bei 60°C fortgesetzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und vorsichtig mit H<sub>2</sub>O und MeOH gequencht, durch Celite filtriert und aufkonzentriert. Eine Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter schrittweiser Erhöhung auf 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lieferte 1,28 g (95%) des gewünschten Produkts. LRMS (Cl, M+H) = 535. CHN-Analyse für (C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O × 0,8 H<sub>2</sub>O) : C, 76,55; H, 8,00; N, 10,20: Gefunden C, 76,76; H, 7,99; N, 10,21.

## Beispiel 6: Reduktion des Amids zum Amin:



**[0065]** Zu einer Mischung von LAH (274 mg, 7,2 mmol) in frisch destilliertem THF (12 ml) wurde eine THF-Lösung des Amids (1,27 g, 2,38 mmol) bei Raumtemperatur hinzugesetzt. Die Mischung wurde dann 3,5 h unter Rückfluss erwärmt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit festem  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$  und 2,5 M NaOH (0,5 ml) gequenchet. Die Aufschlämmung wurde durch Celite filtriert und das Filtrat wurde aufkonzentriert und eine Chromatographie an Kieselgel (30 g) unter Elution mit 10% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Erhöhung auf 10% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , enthaltend 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , lieferte 904 mg (73%) Produkt. LRMS (Cl, M+H) = 521. HRMS ber. 521,3644; gefunden 521,3643.

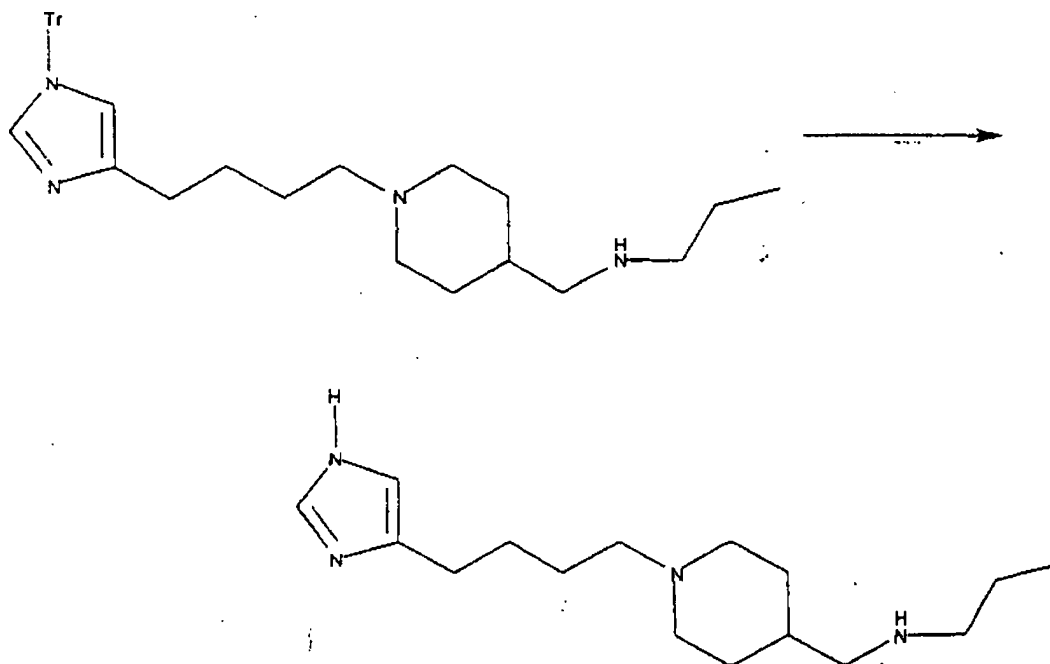
## Beispiel 7:



**[0066]** Zu einer Dioxan-Lösung (3 ml) der Trityl-Vorstufe (117 mg, 0,219 mmol) wurde 4 M HCl-Dioxan-Lösung

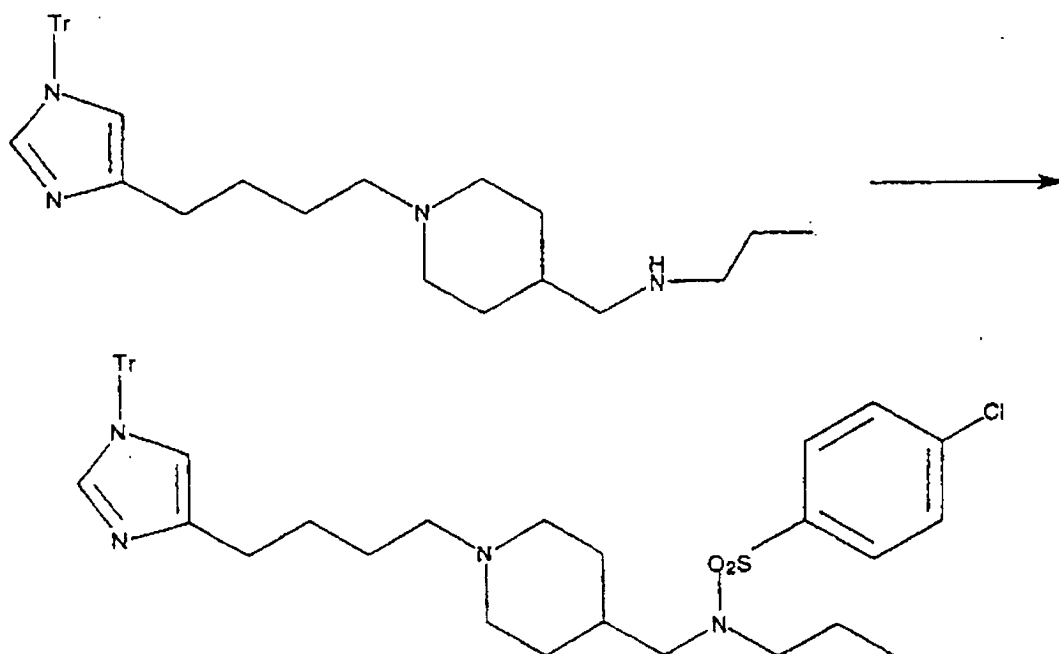
(0,5 ml) hinzugesetzt und, wie oben, umgesetzt. Das von den Schutzgruppen befreite Amid wurde als ein leichter brauner Gummi erhalten. LRMS (Cl, M+H) = 293. HRMS ber. 293,2341; Gefunden 293,2339.

## Beispiel 8:



**[0067]** Zu einer Dioxan-Lösung (3 ml) der Trityl-Vorstufe (270 mg, 0,519 mmol) wurde 4 M HCl-Dioxan-Lösung (.1,5 ml) hinzugesetzt und, wie oben, umgesetzt. Das Produkt wurde als ein leichter brauner Gummi erhalten. LRMS (Cl, M+H) = 279. HRMS ber. 279,2549; Gefunden 279,2549.

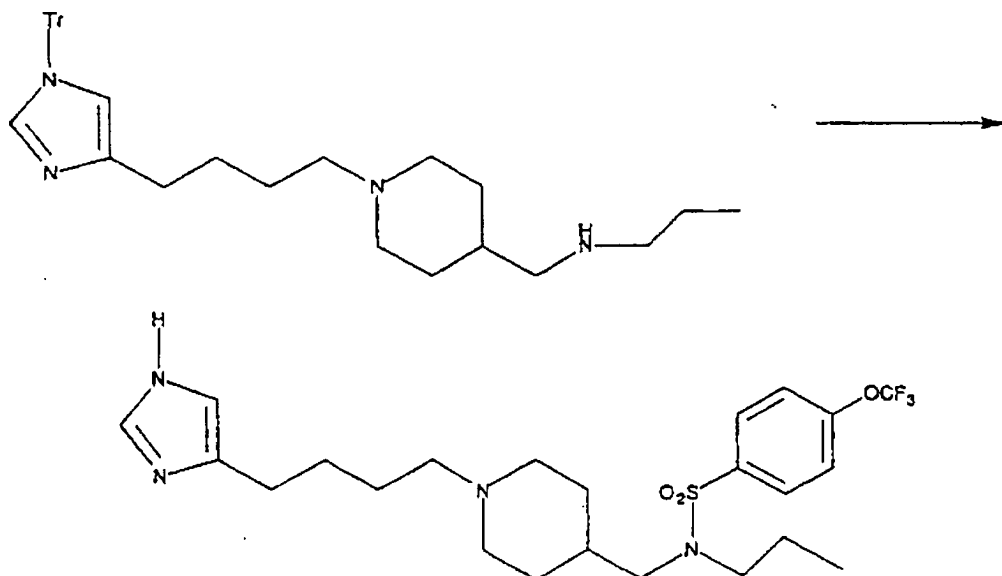
## Beispiel 9:



**[0068]** Zu einer  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösung (3 ml), enthaltend  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,217 ml, 1,56 mmol) und das Imidazolylamin (270 mg, 0,520 mmol) wurde 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid (108 mg, 0,510 mmol) hinzugesetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt, dann aufkonzentriert und einer direkten Chromatographie an Kieselgel (25 g) unter Elution mit 5%  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Erhöhung auf 5%  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , enthaltend 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , unterzogen, was 272 mg (77%) reines Material lieferte. LRMS (Cl, M+H) = 695. CHNS-Analyse für  $(\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}\text{Cl} \times 0,7 \text{H}_2\text{O})$ : C, 69,56; H, 6,89; N, 7,91; S, 4,53 : Gefunden C, 69,53; H, 7,09; N, 7,72; S, 4,36.

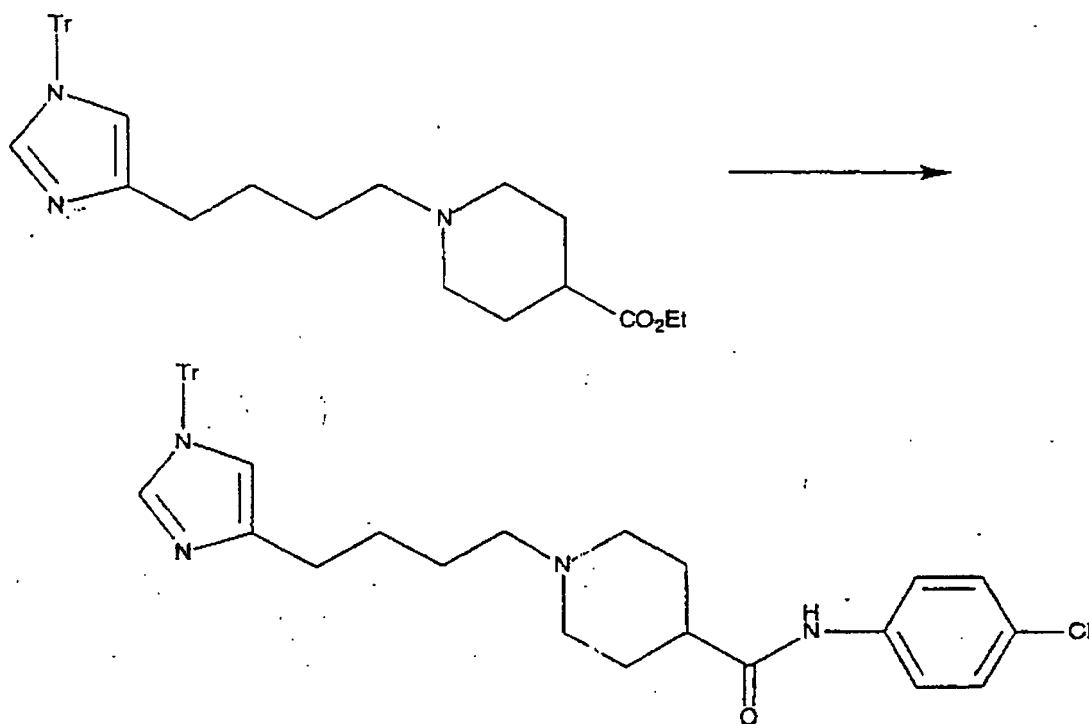


## Beispiel 12:



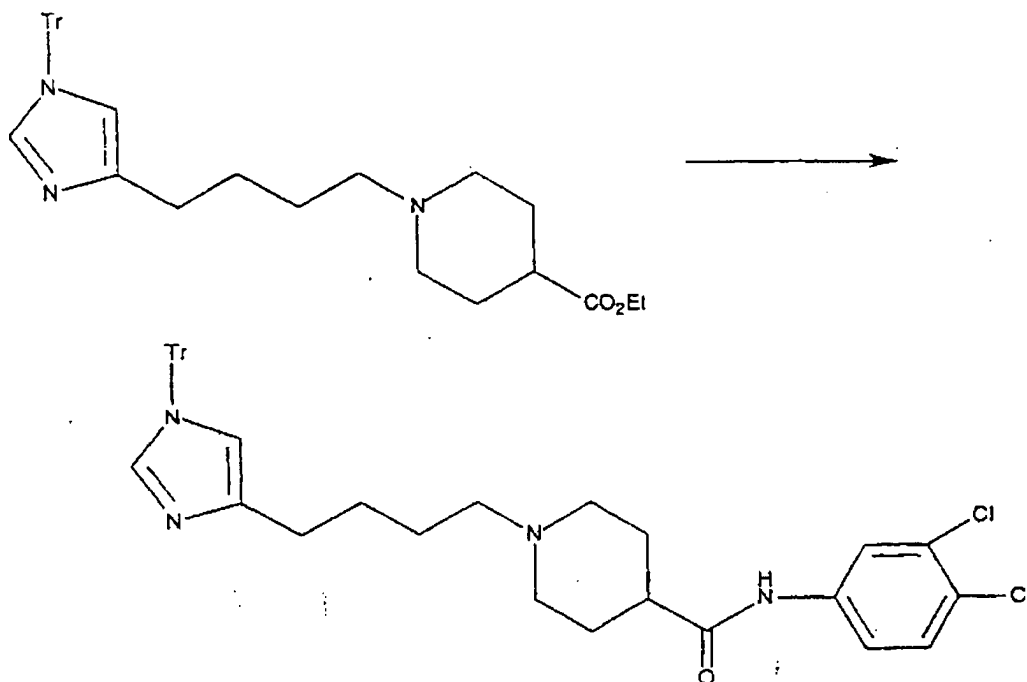
**[0071]** Zu einer Lösung der Trityl-Vorstufe (136 mg, 0,183 mmol) in Dioxan (3 ml) wurde 4 M HCl-Dioxan-Lösung (0,6 ml) hinzugesetzt und, wie oben, umgesetzt. Das Produkt wurde als ein leichter brauner Gummi erhalten. LRMS (Cl, M+H) = 503.

## Beispiel 13:



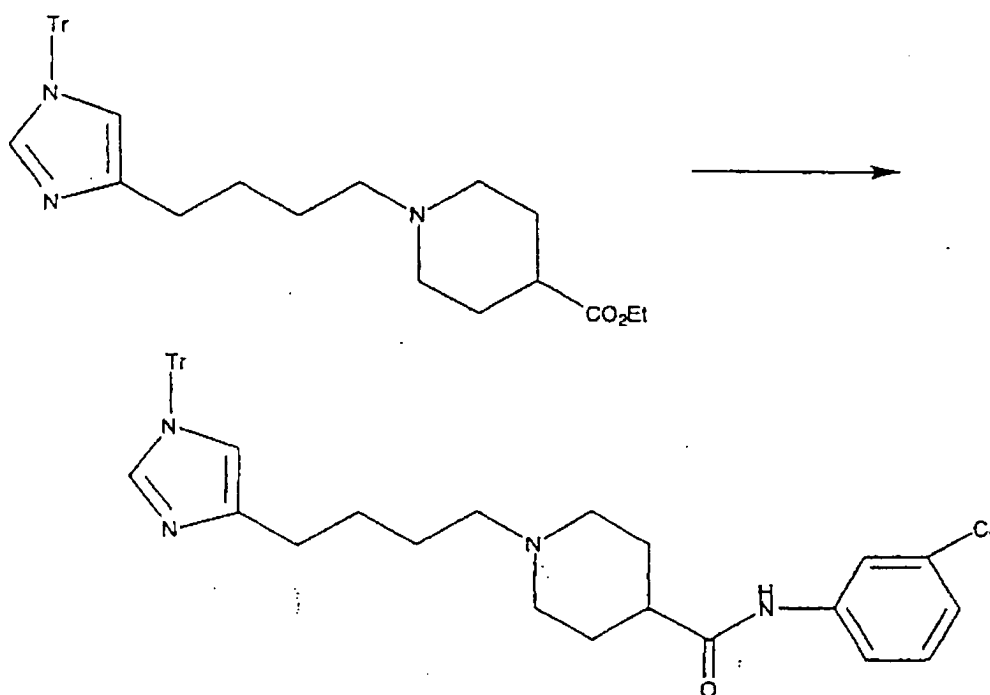
**[0072]** Zu dem Ausgangsester (500 mg, 0,959 mmol) wurden p-Chloranilin (145 mg, 1,13 mmol), Toluol (5 ml), Trimethylaluminium (2,0 ml, 4,0 mmol) zugesetzt und, wie oben, umgesetzt. Das Produkt wurde als ein blassgelber Feststoff erhalten (486 mg, 83%). LRMS (Cl, M+H) = 603.

## Beispiel 14:



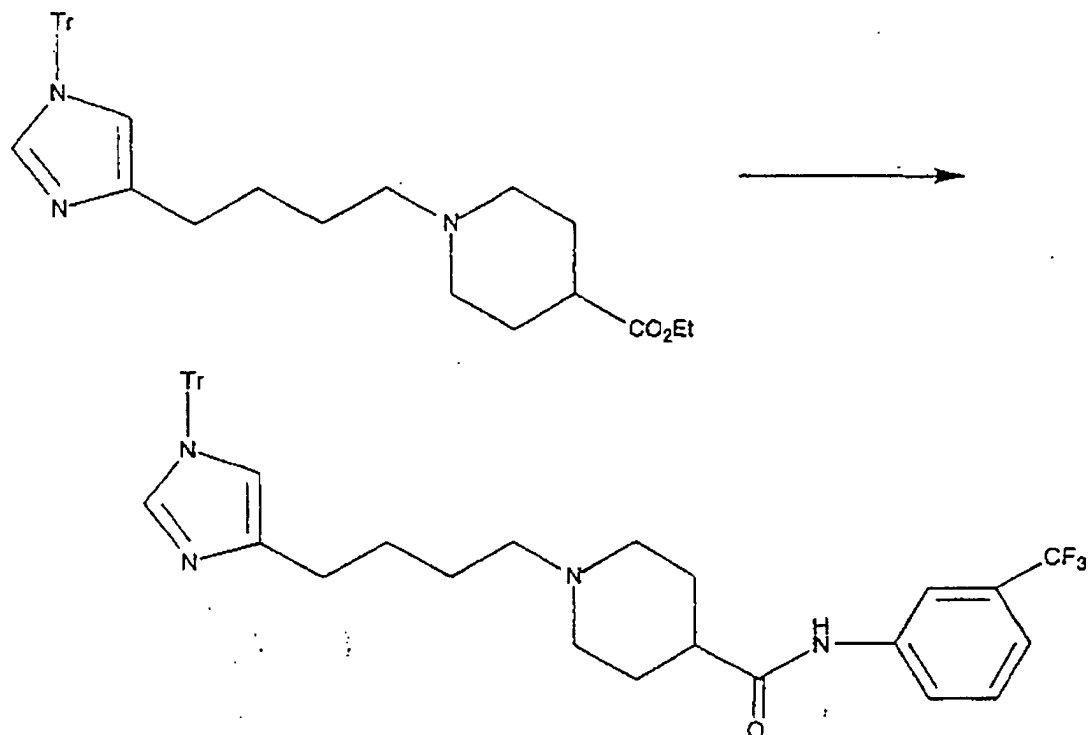
**[0073]** Zu dem Ester (500 mg, 0,959 mmol) wurden 3,4-Dichloranilin (190 mg, 1,17 mmol), Toluol (5 ml), Trimethylaluminium (2,0 ml, 4,0 mmol) zugesetzt und, wie oben, umgesetzt. Das Produkt wurde als ein blassbernsteinfarbener Feststoff erhalten (530 mg, 87%). LRMS (Cl, M+H) = 637.

## Beispiel 15:



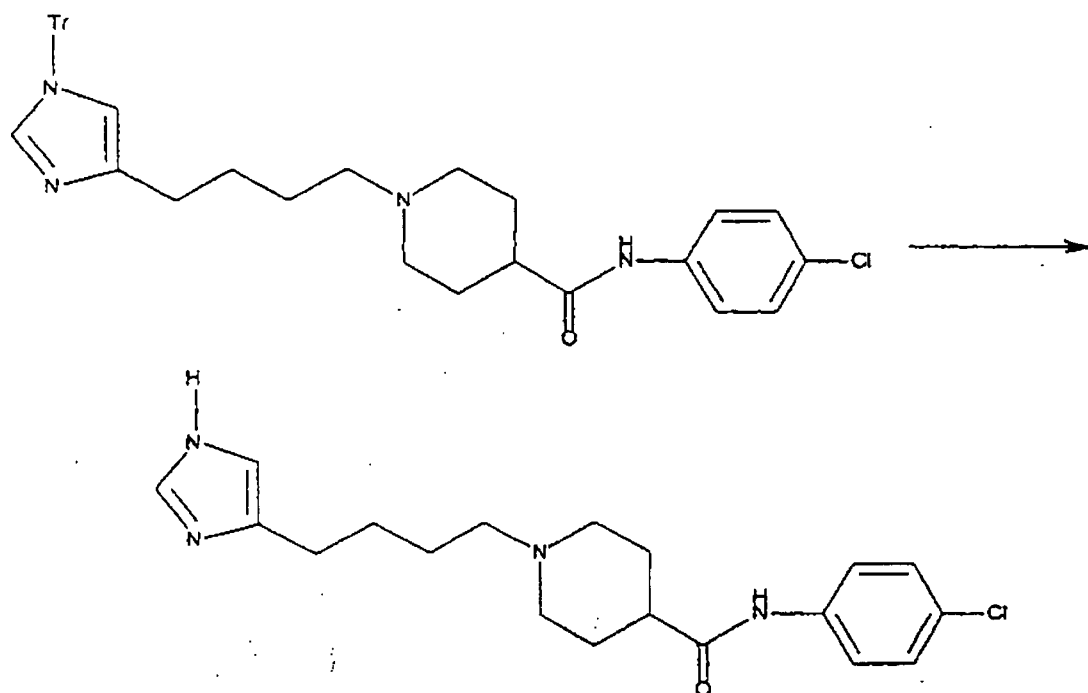
**[0074]** Zu dem Ester (500 mg, 0,959 mmol) wurden m-Dichloranilin (150 mg, 1,18 mmol), Toluol (5 ml), Trimethylaluminium (2,0 ml, 4,0 mmol) zugesetzt und, wie oben, umgesetzt. Das Produkt wurde als ein gebrochener weißer Schaum erhalten (557 mg, 96%). LRMS (Cl, M+H) = 603.

## Beispiel 16:



**[0075]** Zu dem Ester (500 mg, 0,959 mmol) wurden 3-Trifluormethylanilin (185 mg, 1,15 mmol), Toluol (5 ml), Trimethylaluminium (2,0 ml, 4,0 mmol) zugesetzt und, wie oben, umgesetzt. Das Produkt wurde als ein gebrochen weißer Feststoff erhalten (533 mg, 88%).  
Schmp: = 145-148°C. LRMS (Cl, M+H) = 637.

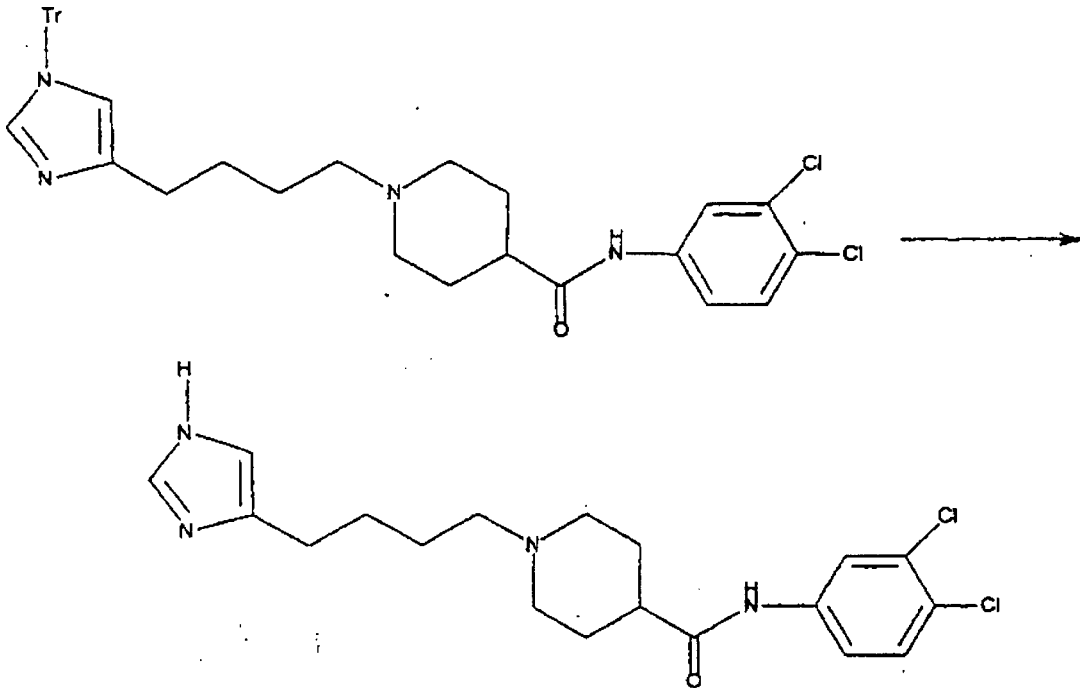
## Beispiel 17:



**[0076]** Zu einer Dioxan-Lösung (6 ml) der Trityl-Vorstufe (160 mg, 0,266 mmol) wurde eine 4 M HCl-Dioxan-Lösung (0,5 ml) bei Raumtemperatur hinzugesetzt. Die Mischung wurde auf 4 h 80°C erwärmt, während welcher Zeit das Hydrochloridsalz aus der Lösung als ein Gummi, welcher die Wände des Kolbens bedeckte, ausfiel. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösemittel wurde von dem gummiartigen Rückstand abdekantiert. Der Rückstand wurde nacheinander mit Et<sub>2</sub>O, EtOAc und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gespült und unter

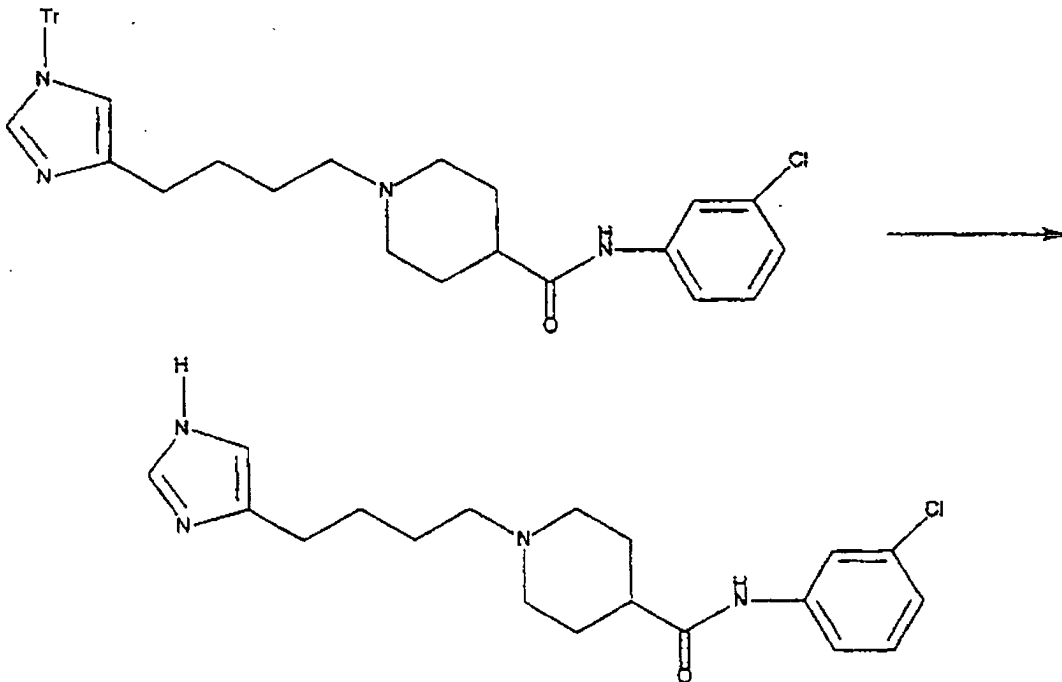
Vakuum getrocknet, wodurch 92 mg des Produkts als ein leichter brauner Gummi erhalten wurden. LRMS (Cl, M+H) = 361.

## Beispiel 18:



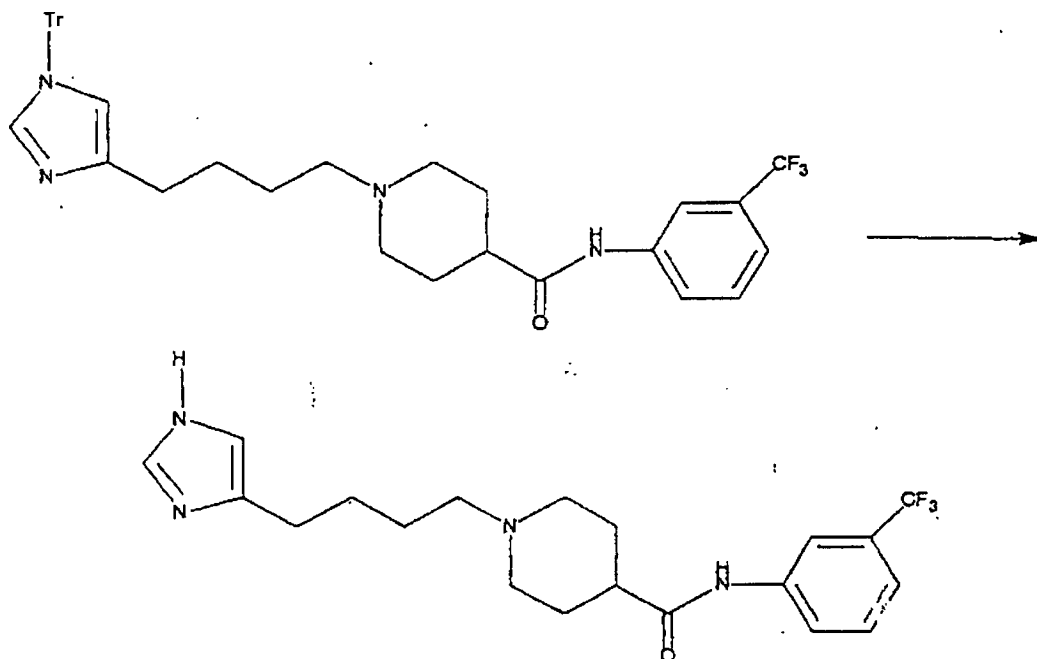
**[0077]** Unter Verwendung der gleichen Vorgehensweise wie in Beispiel 17 wurde die Trityl-Vorstufe (200 mg, 0,314 mmol) in Dioxan (6 ml) unter Verwendung von 4 M HCl-Dioxan (0,5 ml) von den Schutzgruppen befreit. Das Produkt wurde (138 mg) als ein brauner Gummi erhalten. LRMS (Cl, M+H) = 395.

## Beispiel 19: Herstellung einer Verbindung der Formel VI:



**[0078]** Durch Verwendung einer ähnlichen Vorgehensweise wie in Beispiel 17 wurde die Trityl-Vorstufe (200 mg, 0,332 mmol) in Dioxan (6 ml) unter Verwendung von 4 M HCl-Dioxan (0,5 ml) von den Schutzgruppen befreit, wodurch 126 mg Produkt als ein bernsteinfarbiger Schaum erhalten wurden. LRMS (Cl, M+H) = 361.

## Beispiel 20: Herstellung einer Verbindung der Formel V:



**[0079]** Durch Verwendung einer ähnlichen Vorgehensweise wie in Beispiel 17 wurde die Trityl-Vorstufe (200 mg, 0,332 mmol) in Dioxan (6 ml) unter Verwendung von 4 M HCl-Dioxan (1,0 ml) von den Schutzgruppen befreit, wodurch 183 mg Produkt als ein bernsteinfarbiger Schaum erhalten wurden. LRMS (CI, M+H) = 395.

**[0080]** Allgemeine Vorgehensweise für den H<sub>3</sub>-Rezeptor-Bindungsassay Die Quelle für die H<sub>3</sub>-Rezeptoren in diesem Experiment war Meerschweinchenhirn. Die Tiere wogen 400-600 g. Das Hirngewebe wurde mit einer 50 mM Tris-Lösung, pH 7,5 homogenisiert. Die Gewebe-Endkonzentration in dem Homogenisationspuffer betrug 10% (Gew./Vol.). Die Homogenisate wurden bei 1000 × g 10 min zentrifugiert, um Gewebeklumpen und -rückstände zu entfernen. Die resultierenden Überstände wurden dann bei 50000 × g 20 min zentrifugiert, um die Membranen zu sedimentieren, die als nächstes dreimal in Homogenisationspuffer gewaschen wurden (jeweils 50000 × g für 20 min). Die Membranen wurden eingefroren und bei -70°C aufbewahrt, bis sie benötigt wurden.

**[0081]** Alle zu testenden Verbindungen wurden in DMSO gelöst und dann in dem Bindungspuffer (50 mM Tris, pH 7,5) derart verdünnt, dass die Endkonzentration 2 µg/ml mit 0,1% DMSO betrug. Dann wurden zu den Reaktionsröhrchen die Membranen zugesetzt (400 µg Protein). Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 3 nM [<sup>3</sup>H]R-α-Methylhistamin (8,8 Ci/mmol) oder 3 nM [<sup>3</sup>H]N<sup>α</sup>-Methylhistamin (80 Ci/mmol) gestartet und unter Inkubation bei 30°C 30 min fortgesetzt. Gebundener Ligand wurde von ungebundenem Liganden durch Filtration abgetrennt und die Menge von an die Membranen gebundenem radioaktivem Ligand wurde durch Flüssigkeitsszintillationsspektrometrie quantifiziert. Alle Inkubationen wurden doppelt ausgeführt und der Standardfehler betrug stets weniger als 10%. Verbindungen, die mehr als 70% der spezifischen Bindung von radioaktivem Ligand an den Rezeptor inhibierten, wurden einer Reihenverdünnung unterzogen, um einen K<sub>i</sub> (nM) zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 für das HCl-Salz der angegebenen Verbindung angegeben.

Tabelle 1

<u>Nr.</u>	<u>G</u>	<u>I</u>	<u>R</u>	<u>Ki</u>	<u>pA2</u>
1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	-COOEt	22	
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CONH-Ph 4-OCF <sub>3</sub> <b>(Beispiel 4)</b>	2	9.3
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CO-NH-Propyl <b>(Beispiel 7)</b>	53	
4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CH <sub>2</sub> -NH-Propyl <b>(Beispiel 8)</b>	200	
5	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CH <sub>2</sub> -NH- (SO <sub>2</sub> -Ph-4-Cl)-propyl <b>(Beispiel 10)</b>	44	

6	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CH <sub>2</sub> -NH- (SO <sub>2</sub> -Ph-4-OCF <sub>3</sub> )-propyl <b>(Beispiel 12)</b>	24	6.5
7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CONH-Ph-4-Cl <b>(Beispiel 17)</b>	35	
8	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CONH-Ph-3,4-Cl <b>(Beispiel 18)</b>	27	6.8
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CONH-Ph-3-Cl <b>(Beispiel 19)</b>	5.5	8.9
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CONH-Ph-3-CF <sub>3</sub>	9	9.1
11	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-CONH-Ph-3-OCF <sub>3</sub>	1	9.2
12	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-CONH-CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	29	8
13	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-CONH-CH <sub>2</sub> Ph-4-OCF <sub>3</sub>	24	7.5
14	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-CONH-Ph-4-OBu	10	9
15	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-CONH-Ph-4-OH	100	
16	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-CONH-Ph-3-OH	700	
17	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-NHCO-Ph-4-OCF <sub>3</sub>	23	
18	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-NHCO-Ph-4-F	52	
19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CH <sub>3</sub> ; 4-CONH-Ph-4-OCF <sub>3</sub>	180	7.4
20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	3-CH <sub>3</sub> ; 3-CONH-Ph-4-OCF <sub>3</sub>	170	
21	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-NH-CH <sub>2</sub> Ph-4-OCF <sub>3</sub>	13	8.1
22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CH <sub>2</sub> NH-Ph-4-OCF <sub>3</sub>	9	
23	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-NH-Ph-3-OCF <sub>3</sub>	7	8.1
24	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-N-piperidin	100	6.2
25	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-OH; 4-Ph-4-Cl	6	7.9
26	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-OH; 4-Ph-4-Cl	6	8
27	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<u>a</u>	4-OH; 4-Ph-4-Cl	5	8.1
28	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-OH; 4-Ph-3-CF <sub>3</sub>	60	

29	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-piperidiny- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	12	7.1
30	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-piperidiny- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	7	7.7
31	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (3,4-dihydro)	<u>c</u>	4-Ph-4-F	14	7.9
32	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-CO-Ph-4-F	6	7.7
33	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CO-Ph-4-F	3	8.2
34	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<u>a</u>	4-CH <sub>2</sub> -OPh-4-F	10	7.7
35	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-Ph, 4-COEt	500	
36	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<u>a</u>	4-OH, 4-CH <sub>2</sub> Ph	660	

**[0082]** Ausgehend von diesen Testergebnissen und dem Hintergrundwissen über die in den Referenzen in dem Abschnitt „Hintergrund der Erfindung“ beschriebenen Verbindungen wäre für den Fachmann auf diesem Gebiet ersichtlich, dass die Verbindungen der Erfindung bei der Behandlung von Entzündungen, Allergien, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Störungen des Zentralnervensystems und derartiger Erkrankungen, die bereits früher angegeben wurden, nützlich wären.

**[0083]** Das folgende Beispiel A und Beispiel B veranschaulichen in einer nicht-einschränkenden Weise die Herstellung von pharmazeutischen Dosierungsformen, die eine Verbindung der Erfindung enthalten. Wie hier verwendet, wird der Ausdruck „Wirkstoff“ verwendet, um eine der Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon zu bezeichnen.

#### Beispiele zu pharmazeutischen Dosierungsformen

##### BEISPIEL A

##### Tabletten

Nr.	Bestandteile	mg/Tablette	mg/Tablette
1.	Wirkstoff	100	500
2.	Lactose USP	122	113
3.	Maisstärke, Lebensmittelqualität, als eine 10%-ige Paste in gerei- nigtem Wasser	30	40
4.	Maisstärke, Lebensmittelqualität	45	40
5.	Magnesiumstearat	3	7
	Gesamt	300	700

##### Allgemeines Herstellungsverfahren

**[0084]** Die Positionen Nr. 1 und 2 werden in einem geeigneten Mischer ungefähr 10 bis 15 min gemischt. Die Mischung wird dann mit Position Nr. 3 granuliert. Die feuchten Körner werden durch ein grobes Sieb (z.B. 1/4" , 0,63 cm) gemahlen, sofern erforderlich. Die feuchten Körner werden dann getrocknet. Die getrockneten Körner werden, sofern erforderlich, gesiebt und dann mit Position Nr. 4 ungefähr 10-15 min gemischt. Position Nr.

5 wird dann zugegeben und ungefähr 1 bis 3 min gemischt. Die Mischung wird dann zu geeigneter Größe und geeignetem Gewicht an einer geeigneten Tablettenmaschine verdichtet.

## BEISPIEL B

## Kapseln

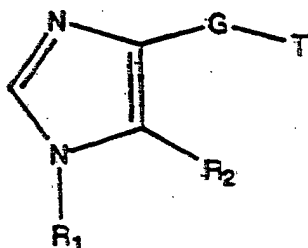
<u>Nr.</u>	<u>Bestandteil</u>	<u>mg/Kapsel</u>	<u>mg/Kapsel</u>
1.	Wirkstoff	100	500
2.	Lactose USP	106	123
3.	Maisstärke, Lebensmittelqualität	40	70
4.	Magnesiumstearat, NF	<u>4</u>	<u>7</u>
	Gesamt	250	700

## Allgemeines Herstellungsverfahren

**[0085]** Die Positionen Nr. 1, 2 und 3 werden in einem geeigneten Mischer ungefähr 10 bis 15 min gemischt. Position Nr. 4 wird dann zugegeben und ungefähr 1 bis 3 min gemischt. Die Mischung wird an einer geeigneten Verkapselungsmaschine in geeignete zweiteilige Hartgelatinekapseln gefüllt.

## Patentansprüche

1. Verbindung, einschließlich Enantiomere, Stereoisomere und Tautomere derselben, oder pharmazeutisch verträgliche Salze oder Solvate der Verbindung, wobei die Verbindung die folgende Formel aufweist:

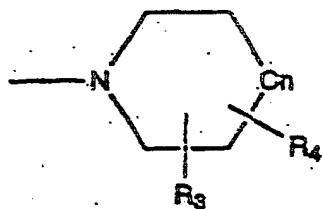


in der  $R_1$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Triphenylmethyl,  $-\text{OCO}-R_7$  und  $-\text{CO}_2R_7$ , wobei R, unsubstituiertes oder Halogen-substituiertes  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl ist;

$R_2$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Hydroxyl oder Halogen;

G ein Spacer-Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem geradkettigen  $\text{C}_3$ - bis  $\text{C}_7$ -Alkyl, einem  $\text{C}_2$ - bis  $\text{C}_7$ -Alken oder einem  $\text{C}_2$ - bis  $\text{C}_7$ -Alkin ist, wobei das geradkettige Alkyl, Alken oder Alkin gegebenenfalls mit einer oder mit mehreren  $R_7$ -Gruppen substituiert ist; und

T

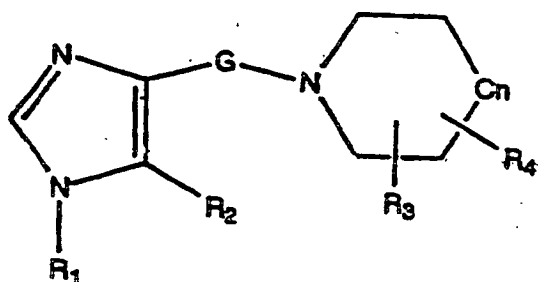


darstellt, wobei n 1 ist und  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder unterschiedlich sein können, wobei  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, substituiertem oder unsubstituiertem  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_6$ -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_6$ -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_6$ -Alkynyl,  $-\text{C}(=\text{O})R_8$ ,  $-\text{CO}_2R_8$ ,

$-\text{OC}(\text{O})R_8$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}_8$ ,  $-\text{N}(\text{R}_8)_2$ ,  $-\text{NR}_8R_9$ ,  $-\text{SR}_8$ ,  $-\text{SO}_2R_8$ ,  $-\text{S}(\text{O})R_8$ ,  $-\text{OH}$ ,  
 $-\text{OR}_8$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}_8$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHR}_8$ ,  $-\text{CH}_2\text{SR}_8$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}_8$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8R_9$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}_8-\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}_8$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NHR}_9$ ,  
 $-\text{NR}_8-\text{C}(\text{NH})-$ ,  $-\text{NHR}_8(\text{CO})\text{NHR}_9$ ,  $-(\text{O}-\text{CR}_8-\text{CR}_8-\text{O})-$ ,  $-\text{CX}(\text{R}_8)_2$ ,  $-\text{CX}_2R_8$ ,  $-\text{CX}_3$ ,

$-\text{OCX}_3$ ,  $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{S}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{SO}_2\text{R}_9$ ,  $(=\text{O})$ ,  $(-\text{NH}-\text{OR}_8)$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{R}_8$ ,  
 $-\text{NR}_8\text{R}_9-\text{SO}_2-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NR}_9-\text{SO}_2-$ ,  $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})-$ ,  $-\text{OPO}_2\text{R}_8$ ,  
 $-\text{P}^+(\text{R}_8)_3\text{X}^-$ , und  $-\text{SO}_3\text{H}$ , und wobei  $\text{R}_8$  und  $\text{R}_9$  unabhängig voneinander H oder  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_6$ -Alkyl sind, und X ein Halogen ist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei  $\text{R}_1$  H,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_7$  oder  $-\text{CO}_2\text{R}_7-$  ist.
3. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei  $\text{R}_1$  H ist.
4. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei  $\text{R}_1$   $-\text{CO}_2\text{R}_7$  ist.
5. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei G n-Propyl ist.
6. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei G n-Butyl ist.
7. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei  $\text{R}_2$  ein Halogen ist.
8. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei  $\text{R}_2$  F ist.
9. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei sich  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  am selben Kohlenstoffatom des Rings T befinden und unabhängig voneinander  $-\text{CH}_3$  und  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Aryl}$  sind.
10. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei  $\text{R}_3$  Methyl ist und  $\text{R}_4$  Amid ist.
11. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei sich  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  am selben Kohlenstoffatom des Rings T befinden.
12. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei sich  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  am selben Kohlenstoff des Rings T befinden und gemeinsam  $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)$  sind.
13. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei  $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{OR}_{10}$  ist und  $\text{R}_4 = \text{H}$  ist, wobei  $\text{R}_{10}$  H oder  $\text{CH}_3$  ist.
14. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei sich  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  am selben Kohlenstoffatom des Rings T befinden und unabhängig voneinander  $-\text{OH}$  und 2-Pyridyl sind.
15. Verbindung ausgewählt aus der Verbindung der Formel:



in der:

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	G	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Ex.1	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO <sub>2</sub> Et	H
Ex.2	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO <sub>2</sub> Et	H
Ex.3	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-4-OCF <sub>3</sub>	H
Ex.4	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-4-OCF <sub>3</sub>	H
Ex.5	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Propyl	H
Ex.6	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CH <sub>2</sub> -NH-Propyl	H
Ex.7	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Propyl	H
Ex.8	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CH <sub>2</sub> -NH-Propyl	H
Ex.9	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CH <sub>2</sub> -N-(SO <sub>2</sub> -Ph-4-Cl)-Propyl	H
Ex.10	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CH <sub>2</sub> -N-(SO <sub>2</sub> -Ph-4-Cl)-Propyl	H
Ex.11	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CH <sub>2</sub> -N-(SO <sub>2</sub> -Ph-4-OCF <sub>3</sub> )-Propyl	H
Ex.12	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CH <sub>2</sub> -N-(SO <sub>2</sub> -Ph-4-OCF <sub>3</sub> )-Propyl	H

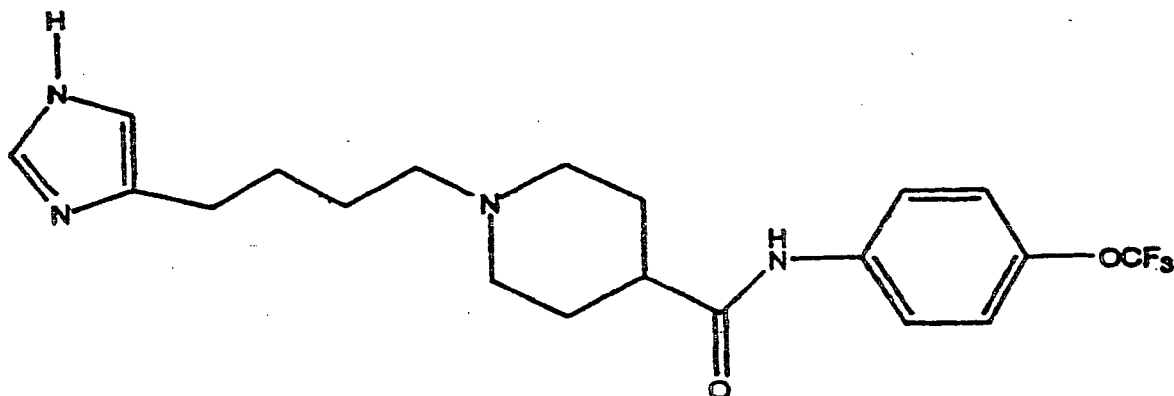
Ex.13	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-4-Cl	H
Ex.14	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-3,4-Cl	H
Ex.15	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-3-Cl	H
Ex.16	Triphenylmethyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-3-CF <sub>3</sub>	H
Ex.17	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-4-Cl	H
Ex.18	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-3,4-Cl	H
Ex.19	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-3-Cl	H
Ex.20	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-NH-Ph-3-CF <sub>3</sub>	H
No.1	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-CO <sub>2</sub> Et	H
No.11	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-CO-NH-Ph-3-OCF <sub>3</sub>	H
No.12	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-CO-NH-CH <sub>2</sub> -Ph-4-Cl	H
No.13	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-CO-NH-CH <sub>2</sub> -Ph-4-OCF <sub>3</sub>	H
No.14	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-CO-NH-Ph-4-OBu	H
No.15	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-CO-NH-Ph-4-OH	H
No.16	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-CO-NH-Ph-3-OH	H
No.17	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-NH-CO-Ph-4-OCF <sub>3</sub>	H
No.18	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-NH-CO-Ph-4-F	H
No.19	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub>	4-CO-NH-Ph-4-OCF <sub>3</sub>
No.20	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub>	3-CO-NH-Ph-4-OCF <sub>3</sub>
No.21	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-NH-CH <sub>2</sub> -Ph-4-OCF <sub>3</sub>	H
No.22	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CH <sub>2</sub> -NH-Ph-4-OCF <sub>3</sub>	H

No.23	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-NH-Ph-3-OCF <sub>3</sub>	H
No.24	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-N-Piperidine	H
No.25	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OH	4-Ph-4-Cl
No.26	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-OH	4-Ph-4-Cl
No.27	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	4-OH	4-Ph-4-Cl
No.28	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-OH	4-Ph-3-CF <sub>3</sub>
No.29	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-Piperidiny-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H
No.30	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-Piperidiny-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H
No.31	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-Ph-4-F	H
No.32	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-CO-Ph-4-F	H
No.33	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CO-Ph-4-F	H
No.34	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-CH <sub>2</sub> -OPh-4-F	H
No.35	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-Ph	4-COEt
No.36	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OH	4-CH <sub>2</sub> -Ph

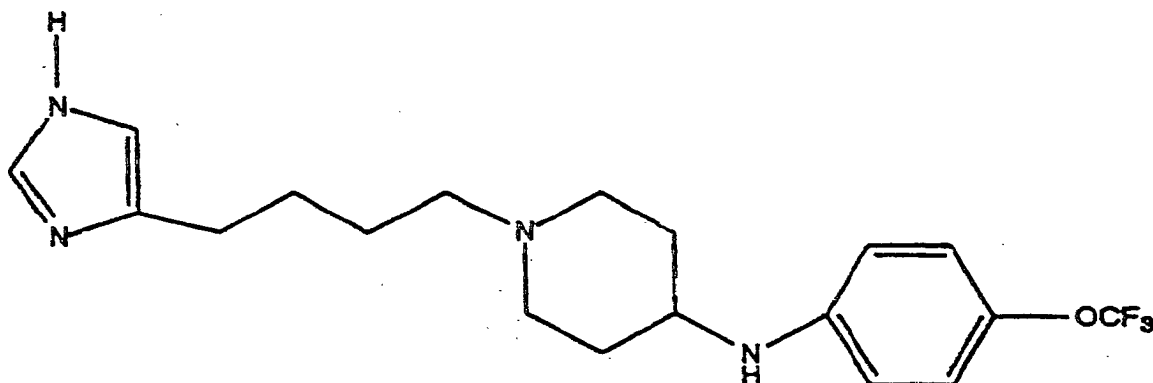
sind, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Solvat derselben.

16. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 15, wobei das pharmazeutisch verträgliche Salz ein Hydrochlorid ist.

17. Verbindung der Formel



18. Verbindung der Formel

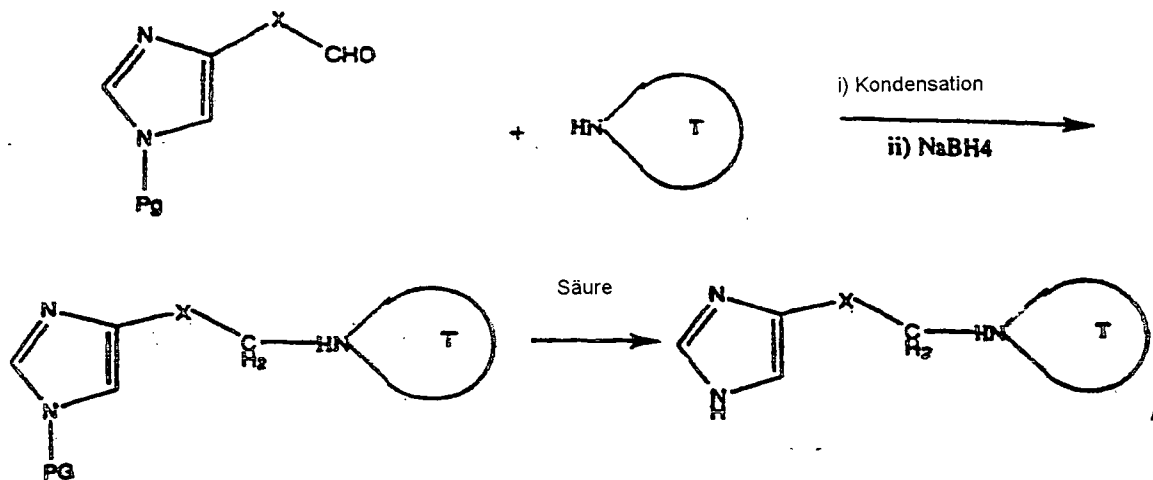


19. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung bei der Behandlung von Allergie, Entzündung, Hypertension, Glaucoma, Schlafstörungen, Zuständen der Hyper- oder Hypomotilität des Gastrointestinaltraktes, Hypo- und Hyperaktivität des Zentralnervensystems, Alzheimer, Schizophrenie und Migränen, wobei die Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

20. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Medikamentes zur Verwendung bei der Behandlung von Allergie, Entzündung, Hypertension, Glaucoma, Schlafstörungen, Zuständen der Hyper- oder Hypomotilität des Gastrointestinaltraktes, Hypo- und Hyperaktivität des Zentralnervensystems, Alzheimer, Schizophrenie oder Migränen.

21. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Verbindung, bei dem eine Verbindung gemäß Anspruch 1 mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger vermischt wird.

22. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, wie durch das Schema gezeigt wird:



bei dem (i) ein Imidazolylalkyl-substituierter Aldehyd mit einem Amin des Rings T in organischem Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt wird, um ein Enamin zu bilden, und (ii) das Enamin reduziert wird, um ein Imidazolylalkyl-substituiertes Amin (des Rings T) zu ergeben, wobei  $R_1$ ,  $R_2$  und T wie in Anspruch 1 definiert sind.

23. Verfahren gemäß Anspruch 22, wobei  $R_1$  H oder Triphenylmethyl ist,  $R_2 = \text{H}$  ist und der Ring T einen  $-\text{CO}_2\text{Et}$ -Substituenten an Position 4 bezogen auf den Amin-Stickstoff trägt.

24. Verfahren gemäß Anspruch 23, wobei Triphenylmethyl anschließend hydrolysiert wird, um  $R_1 = \text{H}$  zu bilden.

25. Verfahren gemäß Anspruch 23, bei dem ferner der  $\text{CO}_2\text{Et}$ -Substituent am Ring T mit einem Amin umgesetzt wird, um ein Amid zu bilden.

26. Verfahren gemäß Anspruch 25, bei dem ferner das Amid reduziert wird, um einen zweiten Amin-Substituenten am Ring T zu bilden.

27. Verfahren gemäß Anspruch 26, bei dem ferner der zweite Amin-Substituent mit einem Sulfonylhalogenid umgesetzt wird, um ein Sulfonamid zu bilden.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in einer Mischung mit oder in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten umfasst.

29. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 in Kombination mit oder in einer Mischung mit einem Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung allergischer Reaktionen der oberen Atemwege.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen