



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 09 794 T2 2006.11.09

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 451 167 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 09 794.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/38480

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 792 315.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/050099

(86) PCT-Anmeldetag: 02.12.2002

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 19.06.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 01.09.2004

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 08.03.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 09.11.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 295/02 (2006.01)

C07D 211/14 (2006.01)

C07D 211/46 (2006.01)

C07D 215/06 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

339523 P 10.12.2001 US

(73) Patentinhaber:

Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

APODACA, Richard, San Diego, CA 92108, US;
XIAO, Wei, San Diego, CA 92130, US;
JABLONOSKI, A., Jill, San Diego, CA 92129, US

(54) Bezeichnung: PHENYLALKYNE

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

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

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Phenylalkine, deren Synthese und deren Verwendung, beispielsweise für die Behandlung von Störungen und Zuständen, die durch den Histaminrezeptor vermittelt werden.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Histamin [2-(Imidazol-4-yl)ethylamin] ist eine Transmittersubstanz. Histamin übt eine physiologische Wirkung über mehrere eindeutige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren aus. Es spielt eine Rolle bei direkten Hypersensibilitätsreaktionen und wird von Mastzellen folgend einer Antigen-IgE-Antikörper-Wechselwirkung freigesetzt. Die Wirkungen von freigesetztem Histamin auf die Gefäßanordnung und das Glattmuskelsystem begründen die Symptome der allergischen Antwort. Diese Wirkungen treten am H₁-Rezeptor auf (Ash, A. S. F. und Schild, H. O., Br. J. Pharmac. Chemother. 1966, 27: 427–439) und werden durch die klassischen Antihistamine (z.B. Diphenhydramin) blockiert. Histamin ist ebenfalls ein wichtiger Regulator der Magensauresekretion aufgrund seiner Wirkung auf wandständige Zellen. Diese Wirkungen von Histamin werden über den H₂-Rezeptor vermittelt (Black, J. W. et al., Nature 1972, 236: 385–390) und werden durch H₂-Rezeptorantagonisten (z.B. Cimetidin) blockiert. Der dritte Histaminrezeptor – H₃ – wurde zum ersten Mal als ein präsynaptischer Autorezeptor im zentralen Nervensystem (CNS) beschrieben (Arrang, J.-M. et al., Nature 1983, 302: 832–837), das die Synthese und Freisetzung von Histamin steuert. Ein kürzlicher Nachweis ist aufgetaucht, der zeigt, daß die H₃-Rezeptoren ebenfalls präsynaptisch als Heterorezeptoren auf serotonergischen, noradrenergischen, dopamnergischen, cholinergischen und GABAergischen (Gamma-Aminobuttersäure enthaltenden) Neuronen angeordnet sind. Diese H₃-Rezeptoren sind ebenfalls kürzlich in peripheren Geweben, wie vaskulärem Glattmuskel, identifiziert worden. Folglich gibt es viele potentielle therapeutische Anwendungen für Histamin-H₃-Agonisten, -Antagonisten und inverse -Agonisten. (Siehe: „The Histamine H₃ Receptor-A Target for New Drugs“, Leurs, R., und Timmerman, H. (Herausgeber), Elsevier, 1998; Morisset, S. et al., Nature 2000, 408: 860–864). Ein vierter Histaminrezeptor – H₄ – wurde kürzlich von Oda, T. et al. beschrieben (J. Biol. Chem. 2000, 275(47): 36781–36786).

[0003] Die potentielle Verwendung von Histamin-H₃-Agonisten in Schlaf-/Wach- und Aufwach/Schlaflosigkeitsstörungen wird auf der Basis von Tierstudien vorgeschlagen (Lin, J.-S. et al., Brain Res. 1990, 523: 325–330; Monti, J. M. et al., Eur. J. Pharmacol. 1991, 205: 283–287). Deren Verwendung bei der Behandlung von Migräne ist ebenfalls vorgeschlagen worden (McLeod, R. L. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1996, 22: 2010) auf der Basis ihrer Fähigkeit, neurogene Entzündung zu inhibieren. Andere Anwendungen könnten eine schützende Rolle in myokardialer Ischämie und Bluthochdruck sein, wo eine Blockade der Norepinephrinfreisetzung nützlich ist (Imamura, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 271(3): 1259–1266). Es ist vorgeschlagen worden, daß Histamin-H₃-Agonisten nützlich bei Asthma sein können aufgrund ihrer Fähigkeit, eine nicht-adrenergische, nicht-cholinergische Neurotransmission (NANC) in Luftwegen zu reduzieren und ein mikrovaskuläres Auslaufen zu reduzieren (Ichinose, M. und Barnes, P. J., Eur. J. Pharmacol. 1989, 174: 49–55).

[0004] Mehrere Indikationen für Histamin-H₃-Antagonisten und inverse Agonisten sind in ähnlicher Weise vorgeschlagen worden auf der Basis von pharmakologischen Tierversuchen mit bekannten Histamin-H₃-Antagonisten (z.B. Thioperamid). Diese schließen Demenz, Alzheimerkrankheit (Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21: 1977), Epilepsie (Yokohama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234: 129–133), Narkolepsie, Essstörungen (Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590: 180–186), Bewegungskrankheit, Vertigo, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHD), Lern- und Gedächtnisstörungen (Barnes, J. C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19: 1813) und Schizophrenie (Schlicker, E. und Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353: 290–294). (Siehe ebenfalls: Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21(5): 507–520; und Leurs, R. et al., Prog. Drug Res. 1995, 45: 107–165 und die darin genannten Verweise). Histamin-H₃-Antagonisten, alleine oder Kombination mit einem Histamin-H₁-Antagonisten, werden als geeignet für die Behandlung von allergischer Ansprechung oberer Atemwege berichtet (U.S. 5,217,986; 5,352,707 und 5,869,479). Kürzlich wurde ein Histamin-H₃-Antagonist (GT-2331) identifiziert und durch Giatech Inc. (Giatech Inc. Pressemitteilung 5. November 1998; Bioworld Today, 2. März 1992) für die Behandlung von CNS-Störungen entwickelt.

[0005] Wie erwähnt, ist der Stand der Technik, der sich auf Histamin-H₃-Liganden bezieht, umfangreich durchgesehen worden („The Histamine H₃ Rezeptor-A Target for New Drugs“, Leurs, R., und Timmerman, H., (Herausgeber), Elsevier, 1998). Innerhalb dieses Verweises wurde die medizinische Chemie von Histamin-H₃-Agonisten und -Antagonisten durchgesehen (siehe: Krause, M. et al., und Phillips, J. G. bzw. Ali, S. M.). Die Bedeutung einer Imidazoleinheit, die lediglich eine einzige Substitution in der 4-Position enthält, wurde zu-

sammen mit den schädlichen Wirkungen einer zusätzlichen Substitution auf die Aktivität bemerkt. Insbesondere für eine Methylierung des Imidazolrings an irgendeiner der verbleibenden, nicht substituierten Positionen wurde berichtet, die Aktivität stark abzusenken. Zusätzliche Veröffentlichungen stützen die Hypothese, daß eine Imidazolfunktion für Histamin-H₃-Rezeptorliganden mit hoher Affinität wesentlich ist (siehe: Ali, S. M. et al., J. Med. Chem. 1999, 42: 903–909 und Stark, H. et al., und darin genannte Verweise). Jedoch sind viele Imidazol-enthaltende Verbindungen Substrate für Histaminmethyltransferase, dem metabolisierenden Haupthistaminenzym bei Menschen, was zu verkürzten Halbwertzeiten und geringerer Bioverfügbarkeit führt (siehe: Rouleau, A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281(3): 1085–1094). Zusätzlich können Imidazol enthaltende Arzneimittel, über deren Wechselwirkung mit dem Monooxygenasesystem Zytochrom P450 in nicht wünschenswerten Biotransformationen aufgrund der Enzyminduktion oder der Enzyminhibierung resultieren (siehe: Kapetanovic, I. M. und Kupferberg, H. J., Drug Metab. Dispos. 1984, 12(5): 560–564; Sheets, J. J. und Mason, J. I., Drug Metab. Dispos. 1984, 12(5): 603–606; Back, D. J. und Tjia, J. F., Br. J. Pharmacol. 1985, 85: 121–126; Lavrijen, K. et al., Biochem. Pharmacol. 1986, 35(11): 1867–1878; Albengres, E. et al., Drug Safety 1998, 18(2): 83–97). Die schlechte Blut-Hirnschrankenpenetration von früheren Histamin-H₃-Rezeptorliganden kann ebenfalls mit dem Imidazolfragment verbunden sein (Ganellin, C. R. et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Deutschland) 1998, 331: 395–404).

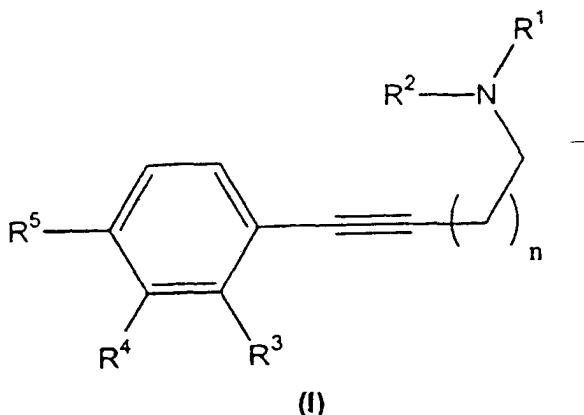
[0006] Kürzlich haben mehrere Veröffentlichungen Histamin-H₃-Liganden beschrieben, die keine Imidazoleinheit enthalten, beispielsweise: Ganellin, C. R. et al.; Walczynski, K. et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Deutschland) 1999, 332: 389–398; Walczynski, K. et al., Farmaco 1999, 54: 684–694; Linney, I. D. et al., J. Med. Chem. 2000, 43: 2362–2370; Tozer, M. J. und Kalindjian, S. B., Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10: 1045–1055; US-Patent 5,352,707; WO99/42458; WO02/076925; und EP-Anmeldung 0978512, 9. Februar 2000.

[0007] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten die Imidazoleinheit und ihre inhärenten Anfälligkeit nicht, und bewahren noch die Potenz beim menschlichen H₃-Rezeptor, wie es durch eine Rezeptorbindung an den menschlichen Histamin-H₃-Rezeptor bestimmt worden ist (siehe: Lovenberg, T. W. et al., Mol. Pharmacol. 1999, 55: 1101–1107). Das Screenen unter Verwendung des menschlichen Rezeptors ist insbesondere wichtig für die Identifizierung neuer Therapien für die Behandlung menschlicher Erkrankungen. Herkömmliche Bindungsuntersuchungen werden beispielsweise bestimmt unter Verwendung von Rattensynaptosomen (Garborg, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263(1): 304–310), Rattenkortikalmembranen (West, R. E. et al., Mol. Pharmacol. 1990, 38: 610–613), und Guinea-Schweinehirn (Korte, A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990, 168(3): 979–986. Lediglich begrenzte Untersuchungen sind zuvor unter Verwendung von menschlichem Gewebe durchgeführt worden, jedoch erwähnen diese die beträchtlichen Unterschiede in der Pharmakologie von Nagetier- und Primatenrezeptoren (West, R. E. et al., Eur. J. Pharmacol. 1999, 377: 233–239).

[0008] Wir beschreiben nun eine Reihe von Phenylalkinen mit der Fähigkeit, die Aktivität des Histaminrezeptors, insbesondere des H₃-Rezeptors, ohne die mit der Gegenwart einer Imidazoleinheit verbundenen inhärenten Probleme zu modulieren.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung ist auf pharmazeutisch aktive Phenylalkine, Verfahren zum Herstellen derselben und Verfahren zur Verwendung derselben gerichtet. Die Erfindung beschreibt eine Verbindung der Formel (I)



wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 1 ist;

R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus C_{1-3} -Alkyl, Allyl und C_{3-8} -Cycloalkyl, oder zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie angefügt sind, einen nicht-aromatischen 4–7-gliedrigen Heterocycl bilden, optional einschließend bis zu zwei zusätzliche Heteroatome, die unabhängig ausgewählt sind aus O, S und N; einer von R^3 , R^4 und R^5 G ist, einer der verbleibenden zwei Wasserstoff ist und der andere ausgewählt wird aus Wasserstoff, Fluor und Chlor;

$G L^2 Q$ ist;

L^2 Methylen ist;

$Q NR^8 R^9$ ist, wobei R^8 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, 6–9-gliedrigem Carbocycl, 3–12-gliedrigem Heterocycl (bevorzugt 5–9- oder 5–8-gliedrigem Heterocycl), Phenyl, (5–9-gliedrigem Heterocycl) C_{1-6} -Alkylen und (Phenyl) C_{1-6} -Alkylen; und wobei R^9 unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, 6–9-gliedrigem Carbocycl, 3–12-gliedrigem Heterocycl (bevorzugt 5–9- oder 5–8-gliedrigem Heterocycl), Phenyl, (5–9-gliedrigem Heterocycl) C_{1-6} -Alkylen und (Phenyl) C_{1-6} -Alkylen; oder Q ein gesättigter 3–13-gliedriger, N-verknüpfter Heterocycl ist, wobei, zusätzlich zum N-verknüpfenden Stickstoff, der 3–13-gliedrige Heterocycl optional zwischen 1 und 3 zusätzliche Heteroatome enthalten kann, die unabhängig ausgewählt sind aus O, S und N;

wobei jede der obigen Alkyl-, Alkylen-, Alkenyl-, Heterocycl-, Cycloalkyl-, Carbocycl- und Arylgruppen der Formel (I) unabhängig und optional jeweils mit zwischen 1 und 3 Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig ausgewählt sind aus Methoxy, Halogen, Amino, Nitro, Hydroxyl und C_{1-3} -Alkyl;

und wobei 1–3 Substituenten von Q ferner unabhängig ausgewählt sein können (zusätzlich zu dem vorangehenden Absatz) aus tert-Butyloxycarbonyl, Carboxamid, C_{1-6} -Alkyl, 5–9-gliedrigem Heterocycl, $N(C_{1-6}$ -Alkyl)(5–9-gliedrigem Heterocycl), NH (5–9-gliedrigem Heterocycl), O (5–9-gliedrigem Heterocycl), (5–9-gliedrigem Heterocycl) C_{1-3} -Alkylen, Phenyl, C_{1-2} -Hydroxyalkylen, C_{2-6} -Alkoxy, (C_{3-6} -Cycloalkyl)-O-, Phenyl, (Phenyl) C_{1-3} -Alkylen und (Phenyl) C_{1-3} -Alkylen-O-, und wobei die Substituentengruppen von Q optional zwischen 1 und 3 Substituenten aufweisen können, die unabhängig ausgewählt sind aus Trifluormethyl, Halogen, Nitro, Cyano und Hydroxy;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester oder Amid derselben.

[0010] Die Erfindung beschreibt ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst; und Verfahren zum Herstellen oder Zubereiten solcher Zusammensetzungen. Eine Zusammensetzung der Erfindung kann ferner mehr als eine Verbindung der Erfindung einschließen, oder eine Kombinationstherapie (Kombinationszubereitung oder Kombination von unterschiedlich zubereiteten aktiven Agentien).

[0011] Die Erfindung betrifft ebenfalls Verfahren zum Behandeln bestimmter Zustände und Erkrankungen, wobei jedes dieser Verfahren ein Verabreichen einer therapeutisch effektiven (oder zusammen effektiven) Menge einer Verbindung oder Zusammensetzung der Erfindung an ein Subjekt einschließt, das einer solchen Behandlung bedarf. Die offenbarten Verbindungen sind in Verfahren zum Behandeln oder Vorbeugen von neurologischen Störungen geeignet, einschließlich Schlaf-/Wach- und Aufwach-/Schlaflosigkeitsstörungen (z.B. Schlaflosigkeit und Jetlag) Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHD), Lern- und Gedächtnisstörungen, kognitive Fehlfunktion, Migräne, neurogene Entzündung, Demenz, milde kognitive Verschlechterung (Prädemenz) Alzheimererkrankung, Epilepsie, Narkolepsie, Essstörungen, Fettsucht, Bewegungskrankheit, Vertigo, Schizophrenie, Substanzmissbrauch, bipolare Störungen, manische Störungen und Depression und andere von Histamin-H₃-Rezeptor vermittelte Störungen, wie allergische Ansprechung oberer Atemwege, Asthma, Juckreiz, nasale Kongestion und allergische Rhinitis bei einem Subject, das diese benötigt. Beispielsweise beschreibt die Erfindung Verfahren zum Vorbeugen, Inhibieren des Fortschritts oder Behandeln einer allergischen Ansprechung oberer Atemwege, Asthma, Juckreiz, nasaler Kongestion und allergischer Rhinitis.

[0012] In noch einer weiteren Ausführungsform können die offenbarten Verbindungen in einem Kombinationstherapieverfahren verwendet werden, das ein Verabreichen einer gemeinschaftlich effektiven Dosis eines H₃-Antagonisten und ein Verabreichen einer gemeinschaftlich effektiven Dosis eines Histamin-H₁-Antagonisten, wie Loratadin (CLARITIN[®]), Desloratadin (CLARINEX[®]), Fexofenadin (ALLEGRA[®]) und Cetirizin (ZYRTEC[®]), für die Behandlung von allergischer Rhinitis, nasaler Kongestion und allergischer Kongestion einschließt.

[0013] In noch einer weiteren Ausführungsform können die offenbarten Verbindungen in einem Kombinationstherapieverfahren verwendet werden, einschließlich ein Verabreichen einer gemeinschaftlich effektiven Dosis eines H₃-Antagonisten und Verabreichen einer gemeinschaftlich effektiven Dosis eines Neurotransmitter-Wiederaufnahmefblockers, wie eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehinhibitors (SSRI) oder eines nicht selektiven Serotonin-, Dopamin- oder Norepinephrin-Wiederaufnahmehinhibitoren, einschließlich Fluoxetin (PROZAC[®]), Sertraline (ZOLOFT[®]), Paroxetin (PAXIL[®]) und Amitriptylin, für die Behandlung von Depression,

Stimmungsstörungen oder Schizophrenie.

[0014] Zusätzliche Merkmale und Vorteile der Erfindung werden aus der detaillierten Beschreibung und den Beispielen unten und den beigefügten Ansprüchen offensichtlich.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0015] Die vorliegende Erfindung stellt Phenylalkinverbindungen bereit, die für die Behandlung von Störungen und Zuständen geeignet sind, die durch einen Histaminrezeptor moduliert werden.

A. Begriffe

[0016] Bestimmte Begriffe werden unten und durch deren Verwendung in der gesamten Offenbarung definiert.

[0017] Wenn es hierin verwendet wird, soll „Halo“ oder „Halogen“ monovalente Reste von Chlor, Brom, Fluor und Iod bedeuten.

[0018] Wenn er hierin verwendet wird, soll der Begriff „Alkyl“, entweder alleine verwendet oder als ein Teil einer Substituentengruppe, gerade und verzweigte Kohlenstoffketten einschließen. Beispielsweise schließen Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl und dergleichen ein. Sofern nicht anderweitig erwähnt, bedeutet „niederes“ wenn es mit Alkyl verwendet wird, eine Kohlenstoffkettenzusammensetzung von 1–4 Kohlenstoffatomen. „Alkenyl“ bezieht sich auf eine bivalente Kohlenwasserstoffgruppe, wie Methylen (CH_2)Ethylen($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) oder Propylen($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) und so weiter.

[0019] Wenn es hierin verwendet wird, und sofern nicht anderweitig bezeichnet, bedeutet „Alkenyl“ eine gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit wenigstens zwei Wasserstoffatomen, die durch eine pi-Bindung ausgetauscht sind, um eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung zu bilden, wie Propenyl, Butenyl, Pentenyl, usw. Wo die Alkenylgruppe R^8 oder R^9 ist, ist der offene Rest (Anfüigungspunkt an den Rest des Moleküls) auf sp^3 -Kohlenstoff, wie es durch Allyl veranschaulicht ist, und die Doppelbindung oder -bindungen sind daher wenigstens alpha (wenn nicht beta, gamma, etc.) zum offenen Rest.

[0020] Wenn hierin verwendet, sofern nicht anderweitig bezeichnet, soll „Alkoxy“ einen Sauerstoffetherrest der oben beschriebenen, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen bezeichnen. Beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, sec-Butoxy, t-Butoxy, n-Hexyloxy und dergleichen.

[0021] Wenn hierin verwendet, sofern nicht anderweitig benannt, soll „Cycloalkyl“ eine drei- bis acht-gliedrige, gesättigte, monozyklische, carbozyklische Ringstruktur bezeichnen. Geeignete Beispiele schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl ein.

[0022] Wenn hierin verwendet, sofern nicht anderweitig benannt, soll „Cycloalkenyl“ eine drei- bis acht-gliedrige, teilweise ungesättigte, monozyklische, carbozyklische Ringstruktur bezeichnen, wobei die Ringstruktur wenigstens eine Doppelbindung enthält. Geeignete Beispiele schließen Cyclohexenyl, Cyclopentenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclohex-1,3-dienyl und dergleichen ein.

[0023] Wenn hierin verwendet, sofern nicht anderweitig benannt, soll sich „Aryl“ auf carbozyklische aromatische Gruppen, wie Phenyl, Naphthyl und dergleichen, beziehen. Divalente Reste schließen Phenyle ($-\text{C}_6\text{H}_4-$) ein, was bevorzugt Phen-1,4-diyl ist, jedoch ebenfalls Phen-1,3-diyl sein kann.

[0024] Wenn hierin verwendet, sofern nicht anderweitig benannt, soll „Aralkyl“ jede Alkylgruppe bezeichnen, die mit einer Arylgruppe, wie Phenyl, Naphthyl und dergleichen, substituiert ist. Beispiele von Aralkylen schließen Benzyl, Phenethyl und Phenylpropyl ein.

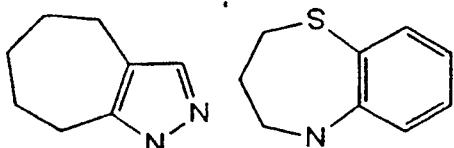
[0025] Wenn hierin verwendet, sofern nicht anderweitig benannt, soll „Carbocyclyl“ jedes zyklische Gruppe bestehend aus 3–13 Kohlenstoffatomen und bevorzugt 6–9 Kohlenstoffatomen in dem Gerüstring oder den -ringen bedeuten, wenn der Carbozyklus eine kondensierte oder spirobizyklische oder -trizyklische Gruppe ist. Ein Carbozyklus kann gesättigt, ungesättigt, teilweise ungesättigt oder aromatisch sein. Beispiele schließen Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkinyl ein; spezifische Beispiele schließen Phenyl, Benzyl, Indanyl und Biphenyl ein. Ein Carbozyklus kann Substituenten aufweisen, die nicht Kohlenstoff oder Wasserstoff sind, wie Hydroxy, Halogen, Halogenmethyl, usw., wie es an anderer Stelle bereitgestellt wird.

[0026] Wenn hierin verwendet, sofern nicht anderweitig benannt, sollen die Begriffe „Heterocyclus“, „Heterocycl“ und „Heterocyclo“ jede drei-, vier-, fünf-, sechs-, sieben- oder acht-gliedrige monozyklische, acht- oder neun- oder zehn- oder elf-gliedrige bizyklische oder zwölf- oder dreizehn- oder vierzehn-gliedrige trizyklische Ringstruktur bezeichnen, die wenigstens eine Heteroatomeinheit enthält, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N, O, SO, SO₂, (C=O) und S, und bevorzugt N, O oder S, optional enthaltend ein bis vier zusätzliche Heteroatome in jedem Ring. In einigen Ausführungsformen enthält das Heterocycl zwischen 1 und 3 oder zwischen 1 und 2 zusätzliche Heteroatome. Sofern nicht anderweitig spezifiziert, kann ein Heterocycl gesättigt, teilweise ungesättigt, aromatisch oder teilweise aromatisch sein. Die Heterocyclgruppe kann an irgendein Heteroatom oder Kohlenstoffatom angefügt werden, was in der Erzeugung einer stabilen Struktur resultiert.

[0027] Beispielhafte monozyklische, heterozyklische Gruppen können Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Indolyl, Pyrazolyl, Oxetanyl, Pyrazolinyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Isoxazolinyl, Isoxazolyl, Thiazaolyl, Thiadiazolyl, Thiazolidinyl, Isothiazolyl, Isothiazolidinyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Thienyl, Oxadiazolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxopiperazinyl, 2-Oxopiperidinyl, 2-Oxopyrrolidinyl, 2-Oxazepinyl, Azepinyl, Hexahydroazepinyl, 4-Piperidinyl, Pyridyl, N-Oxo-pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Tetrahydrothiopyranylsulfon, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinylsulfoxid, Thiomorpholinylsulfon, 1,3-Dixolan und Tetrahydro-1,1-dioxothienyl, Dioxanyl, Isothiazolidinyl, Thietanyl, Thiriranyl, Triazinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Azetidinyl und dergleichen einschließen.

[0028] Wo beispielsweise Q ein gesättigter 3–13-gliedriger, N-verknüpfter Heterocycl ist, enthält Q notwendigerweise wenigstens ein Stickstoff und die Kohlenstoffatome sind sp^3 -hybridisiert.

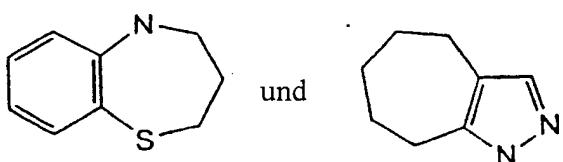
[0029] Im allgemeinen schließen beispielhafte biskyklische Heterocycle Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Benzoaxazinyl, Benzothienyl, Quinuklidinyl, Chinolinyl, Chinolinyl-N-oxid, Tetrahydroisochinolyl, Isochinolinyl, Benzimidazolyl, Benzopyranyl, Indolizinyl, Benzofuryl, Chromonyl, Kumarinyl, Cinnolinyl, Quinoxalinyl, Indazolyl, Pyrrolopridyl, Furopyridinyl (wie Furo[2,3-c]pyridinyl, Furo[3,1-b]pyridinyl) oder Furo[2,3-b]pyridinyl), Dihydroisoindolyl, Dihydroquinazolinyl (wie 3,4-Dihydro-4-oxo-quinazolinyl), Tetrahydrochinolinyl (wie 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl), Tetrahydroisochinolinyl (wie 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl), Benzisothiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzodiazinyl, Benzofurazanyl, Benzothiopyranyl, Benzotriazolyl, Benzpyrazolyl, Dihydrobenzfuryl, Dihydrobenzothienyl, Dihydrobenzothiopyranyl, Dihydrobenzothiopyranylsulfon, Dihydrobenzopyranyl, Indolinyl, Isoindolyl, Tetrahydroindoazolyl (wie 4,5,6,7-Tetrahydroindoazolyl), Isochromanyl, Isoindolinyl, Naphthyridinyl, Phthalazinyl, Piperonyl, Purinyl, Pyridopyridyl, Quinazolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Thienofuryl, Thienopyridyl, Thienothienyl,



und dergleichen ein.

[0030] Beispielhafte trizyklische heterozyklische Gruppen schließen Acridinyl, Phenoxazinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Carbozolyl, Perminidinyl, Phenanthrolinyl, Carbolinyl, Naphthothienyl, Thianthrenyl und der gleichen ein.

[0031] Bevorzugte heterozyklische Gruppen schließen Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrimidinyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Acridinyl, Azepinyl, Hexahydroazepinyl, Azetidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 1,3,4-Trihydroisochinolinyl, 4,5,6,7-Tetrahydroindadolyl, Benzoxazinyl, Benzoazolyl, Benzthiazolyl, Benzimidazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl.



ein.

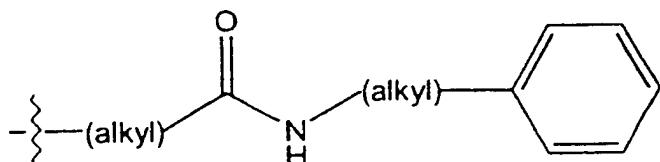
[0032] Wenn hierin verwendet, sofern nicht anderweitig benannt, soll der Begriff „Heterocycl-Alkyl“ oder

„Heterocycl-Alkylen“ jede Alkylgruppe bezeichnen, die mit einer Heterocyclgruppe substituiert ist, wobei die Heterocycl-Alkylgruppe durch den Alkylbereich an den Zentralteil des Moleküls gebunden ist. Geeignete Beispiele von Heterocycl-Alkyl-Gruppen schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf Piperidinylmethyl, Pyrrolidinylmethyl, Piperidinylethyl, Piperazinylmethyl, Pyrrolylbutyl, Piperidinylisobutyl, Pyridylmethyl, Pyrimidylethyl und dergleichen.

[0033] Wenn eine bestimmte Gruppe „substituiert“ ist (z.B. Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Aryl, Heterocycl, Heteraryl), kann diese Gruppe einen oder mehrere Substituenten aufweisen, bevorzugt einen bis fünf Substituenten, bevorzugter einen bis drei Substituenten, am bevorzugtesten einen bis zwei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Liste der Substituenten.

[0034] Es ist beabsichtigt, daß die Definition jedes Substituenten oder jeder Variable an einer bestimmten Stelle in einem Molekül unabhängig von seiner oder ihrer Definition anderswo in dem Molekül ist. Es wird verstanden, daß Substituenten und Substitutionsmuster an den Verbindungen dieser Erfindung von einem Fachmann auf dem Gebiet ausgewählt werden können, um Verbindungen bereitzustellen, die chemisch stabil sind, und die leicht durch auf dem Fachgebiet bekannte Methoden und ebenso Verfahren, die hierin dargelegt werden, synthetisiert werden können.

[0035] Unter Standardnomenklatur, die in der gesamten Offenbarung verwendet wird, wird der Endbereich der bezeichneten Seitenkette zuerst beschrieben, gefolgt von der benachbarten Funktionalität in Richtung auf den Anfüigungspunkt. Daher bezieht sich beispielsweise ein „Phenyl(alkyl)amido(alkyl)“-Substituent auf eine Gruppe der Formel



[0036] Der Begriff „Subjekt“, wenn er hierin verwendet wird, bezieht sich auf ein Tier, bevorzugt ein Säugetier, am bevorzugtesten einen Menschen, der Objekt der Behandlung, Beobachtung oder des Experiments gewesen ist.

[0037] Der Begriff „therapeutisch effektive Menge“, wenn er hierin verwendet wird, bedeutet, daß die Menge an aktiver Verbindung oder pharmazeutischem Agens, die bzw. das die biologische oder medizinische Ansprechung in einem Gewebesystem, einem Tier oder einem Menschen auslöst, diejenige ist, die von einem Forsscher, Tierarzt, medizinischem Arzt oder anderem Krankenhausarzt gesucht wird, die eine Vorbeugung, Inhibition des Beginns oder eine Linderung der Symptome zu behandelnden Erkrankung oder Störung einschließt.

[0038] Wenn er hierin verwendet wird, ist der Begriff „Zusammensetzung“ beabsichtigt, um ein Produkt zu umfassen, das die spezifizierten Inhaltsstoffe in den spezifizierten Mengen umfasst, ebenso wie jedes Produkt, das, direkt oder indirekt, aus Kombinationen der spezifizierten Inhaltsstoffe in den spezifizierten Mengen resultiert.

[0039] Abkürzungen, die in der Beschreibung, insbesondere in den Schematas und in den Beispielen, verwendet werden, sind wie folgt:

DBAD	=	Di-tert-butyl-azodicarboxylat
DCE	=	1,2-Dichlorethan
DCM	=	Dichlormethan
DEAD	=	Diethylazodicarboxylat
DMA	=	N,N-Dimethylacetamid
DMAP	=	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DME	=	1,2-Dimethoxyethan
DMF	=	Dimethylformamid
DMSO	=	Dimethylsulfoxid
RT	=	Raumtemperatur

TEA	=	Triethylamin
TFA	=	Trifluoressigsäure
THF	=	Tetrahydrofuran

[0040] Der nächste Abschnitt beschreibt die Verbindungen, die durch die Erfindung bereitgestellt werden, in größerem Detail.

B. Verbindungen

[0041] Die Erfindung beschreibt Verbindungen, der wie beschriebenen Formel (I) beispielsweise in dem obigen Zusammenfassungsabschnitt und in den Ansprüchen. Bevorzugte Verbindungen schließen solche ein, in denen:

- (a) NR¹R² zusammengenommen Piperidinyl, Methylpiperidinyl, Dimethylamino, Pyrrolidinyl, Diethylamino, Methylethylamino, Ethylpropylamino oder Dipropylamino bilden;
- (b) NR¹R² zusammengenommen Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Diethylamino bilden;
- (c) NR¹R² zusammengenommen Piperidinyl oder Pyrrolidinyl bilden;
- (d) eines von R⁴ und R⁵ G ist;
- (e) R⁴ G ist;
- (f) R⁵ G ist;
- (g) n 1 ist;
- (h) Q ein gesättigter, N-verknüpfter, Stickstoff-enthaltender Heterocycl ist;
- (i) Q ausgewählt ist aus substituiertem oder unsubstituiertem Piperidinyl, substituiertem oder unsubstituiertem Piperazinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl und Morphinyl;
- (j) substituiertes Q ausgewählt ist aus N-(C₁₋₆-Alkyl)piperazinyl, N-Phenyl-piperazinyl, 1,3,8-Triaza-spiro[4.5]decyl und 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]decyl;
- (k) Q ein monovalenter Rest eines Amins ist, ausgewählt aus Aziridin, 1,4,7-Trioxa-10-aza-cyclododecan, Thiazolidin, 1-Phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on, Piperidin-3-carbonsäurediethylamid, 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,3']bipyridinyl, 4-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazin, 2-Piperazin-1-yl-pyrimidin, Piperidin-4-carbonsäureamid, Methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amin, [2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-methylamin, Thiomorpholinyl, Allyl-cyclopentylamin, [2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)methylamin, 1-Piperidin-4-yl-1,3-dihydrobenzoimidazol-2-on, 2-(Piperidin-4-yloxy)-pyrimidin, Piperidin-4-yl-pyridin-2-ylamin, Phenylamin und Pyridin-2-ylamin;
- (l) Q ausgewählt ist aus N-Morpholinyl and N-Piperidinyl, optional substituiert mit zwischen 1 und 3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxyl, Carboxamid, C₁₋₆-Alkyl, 5-9-gliedrigem oder 6-9-gliedrigem Heterocycl, N(C₁₋₆Alkyl)(5-9-gliedrigem oder 6-9-gliedrigem Heterocycl), NH(5-9-gliedrigem oder 6-9-gliedrigem Heterocycl), (5-9-gliedrigem oder 6-9-gliedrigem Heterocycl)C₁₋₃-Alkylen, 5-9-gliedrigem oder 6-9-gliedrigem Heterocycl-O-, C₁₋₆-Alkoxy, (C₃₋₆-Cycloalkyl)-O-, Phenyl, (Phenyl)C₁₋₃alkylen und (Phenyl)C₁₋₃-alkylen-O, wobei jede der obigen Heterocycl-, Phenyl- und Alkylgruppen optional mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano und C₁₋₃-Alkyl;

- (m) Q substituiert ist mit einem Substituenten, der eine 5–9-gliedrige oder 6–9-gliedrige Heterocyclgruppe umfasst, die ausgewählt ist aus: Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Thiofuryl, Imidazolyl, (Imidazolyl)C_{1–6}-alkylen, Oxazolyl, Thiazolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Benzimidazolyl, 2-Oxobenzimidazolyl, (Tetrazolyl)C_{1–6}-alkylen, Tetrazolyl, (Triazolyl)C_{1–6}-alkylen, Triazolyl, (Pyrrolyl)C_{1–6}-alkylen und Pyrrolyl;
- (n) Q ein substituiertes oder unsubstituiertes N-Morpholinyl ist;
- (o) R⁸ Wasserstoff ist;
- (p) R⁹ ausgewählt ist aus Phenyl oder 5–9-gliedrigem, aromatischen Heterocycl, wobei das Phenyl oder das aromatische Heterocycl optional substituiert ist mit 1–3 Substituenten, die ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano und C_{1–3}-Alkyl;
- (q) R⁹ ausgewählt ist aus substituiertem oder unsubstituiertem Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Thiofuryl, Imidazolyl, (Imidazolyl)C_{1–6}-alkylen, Oxazolyl, Thiazolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Benzimidazolyl, 2-Oxobenzimidazolyl, (Tetrazolyl)C_{1–6}-alkylen, Tetrazolyl, (Triazolyl)C_{1–6}-alkylen, Triazolyl, (Pyrrolyl)C_{1–6}-alkylen und Pyrrolyl;
- (r) R⁹ substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl ist;
- (s) R⁹ substituiertes oder unsubstituiertes Pyridyl ist;
- (t) wobei n 1 ist; R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus C₂-Alkyl, oder zusammengenommen mit dem Stickstoff, an dem sie angefügt sind, ein nicht-aromatisches, 5–6-gliedriges Heterocycl bilden, optional einschließend ein weiteres Heteroatom, das unabhängig ausgewählt ist aus O, S und N; eines von R³, R⁴ und R⁵ G ist und die zwei verbleibenden H sind; G L²Q ist; L² Methylen ist; Q NR⁸R⁹ ist, wobei R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1–2}-Alkyl, C₃-Alkenyl, 6–9-gliedrigem Carbocyclylus, 3–12-gliedrigem Heterocycl (bevorzugt 5–9 oder 6–9), Phenyl, (5–9-gliedrigem Heterocycl)C_{1–6}-alkylen und (Phenyl)C_{1–6}-alkylen; und R⁹ unabhängig ausgewählt ist aus C_{1–2}-Alkyl, C₃-Alkenyl, 5–9-gliedrigem Carbocyclyl, 3–12-gliedrigem Heterocycl (beispielsweise 5–9-gliedriges oder 6–9-gliedriges Heterocycl, und in einigen Fällen bevorzugt 6-gliedrig), Phenyl (5–9-gliedriges Heterocycl)C_{1–6}-alkylen und (Phenyl)C_{1–6}-alkylen; oder Q ein gesättigtes 3–13-gliedriger, N-verknüpfter Heterocycl (bevorzugt 5–9 oder 6–9) ist, wobei, zusätzlich zum N-verknüpften Stickstoff, der 3–13-gliedrige Heterocycl optional zwischen 1 und 3 zusätzliche Heteroatome enthalten kann, die unabhängig ausgewählt sind aus O, S und N; wobei jede der obigen Alkyl-, Alkylen-, Alkenyl-, Alkenyen-, Heterocycl-, Cycloalkyl- und Arylgruppen jeweils unabhängig und optional substituiert sein kann mit zwischen 1 und 3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus Methoxy, Halogen, Amino, Nitro, Hydroxyl und C_{1–3}-Alkyl; und wobei Substituenten von Q ferner unabhängig ausgewählt sein können aus tert-Butyloxycarbonyl, Carboxamid, 6–9-gliedrigem Heterocycl, NH(6-gliedrigem Heterocycl), O(6-gliedrigem Heterocycl), Phenyl, C₂-Hydroxyalkylen, Hydroxy und Benzyl und wobei jede der obigen Heterocycl-, Phenyl- und Alkyl-Substituentengruppen von Q optional substituiert sein kann mit Trifluormethyl; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester oder Amid derselben;
- (u) (1)NR¹R² zusammengenommen Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Diethylamino bilden und (2) Q ausgewählt ist aus substituiertem oder unsubstituiertem Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl und Morpholinyl;
- (v) (1)NR¹R² zusammengenommen Piperidinyl oder Pyrrolidinyl bilden, (2) n 1 ist und (3) Q ausgewählt ist aus Morpholinyl und Piperidinyl;
- (w) Q Morpholinyl oder substituiertes Morpholinyl ist;
- (x) NR¹R² zusammengenommen Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Diethylamino bilden, n 1 ist und wobei Q NR⁸R⁹ ist und R⁸ H ist und R⁹ ausgewählt ist aus Phenyl oder aromatischem, 5–9-gliedrigem Heterocycl, wobei das Phenyl oder der Heterocycl optional substituiert ist mit 1–3 Substituenten, die ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano und C_{1–3}-Alkyl; oder
- (y) oder Kombinationen der obigen.

[0042] Beispiele der Verbindungen der Erfindung schließen ein: 1-[4-(4-Piperidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholindihydrochlorid; 1-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; Diethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-amin; 4-[4-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-thiomorpholin; 4-[4-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 1-Methyl-4-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperazin; 1-[4-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 4-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; Diethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(4-Benzylpiperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-piperidin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 2-{1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-2-yl}-ethanol; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-decahydro-chinolin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; 8-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan; 1-Methyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; Cyclohexyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; Indan-1-yl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-Phenyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-Ben-

zyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 4-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin-1-carbonsäuretert-butylester; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-Isopropyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-Phenyl-8-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-3-carbosäurediethylamid; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2,3']bipyridinyl; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-piperazin; 2-{4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin-1-yl}-pyrimidin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; Methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-[2-pyridin-2-yl-ethyl]-amin; [2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; Allyl-cyclopentyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 10-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4,7-trioxa-10-aza-cyclododecan; 1-[4-(3-Thiazolidin-3-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; [2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on; Phenyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-azacyclotridecan; Dimethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-amin; Dimethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; Phenyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(3-Aziridin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 2-{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-pyridin-2-yl-amin; 4-[4-(3-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; {1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-pyridin-2-yl-amin; 4-[4-(3-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; 4-[4-(3-Thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[3-(4-Thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[3-(4-Thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-thiomorpholin]; 4-[4-(3-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[4-(3-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl)-but-3-ynyl]-thiomorpholin; 1-Methyl-4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-Morpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol, 1-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-{4-[3-(4-Methoxypiperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl}-piperidin; 4-[4-(3-(4-Methoxypiperidin-1-ylmethyl)-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; und 4-[4-(3-(4-Methoxypiperidin-1-ylmethyl)-phenyl)-but-3-ynyl]-thiomorpholin.

[0043] Zusätzliche Verbindungen schließen ein: 1-[4-(4-Piperidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-ynyl]piperidin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholindihydrochlorid; 1-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; 1-[4-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; Diethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 2-{1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-2-yl}-ethanol; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-decahydro-chinolin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; 8-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan; 1-Methyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; Cyclohexyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; Indan-1-yl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-Isopropyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-on; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; Allyl-cyclopentyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 10-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4,7-trioxa-10-aza-cyclododecan; 1-[4-(3-Thiazolidin-3-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; [2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on; und 1-[4-(3-Pyrrolidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-ynyl]-piperidin.

[0044] Bevorzugtere Verbindungen schließen ein: 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin und 4-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; und bevorzugt die erstere.

[0045] Zusätzliche Beispiele der Verbindungen schließen ein: 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin-dihydrochlorid; 1-Phenyl-8-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-3-carbonsäurediethylamid; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2,3']bipyridinyl; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin; 2-{4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin-1-yl}-pyrimidin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; Methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-[2-pyridin-2-yl-ethyl]-amin; [2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; Allyl-cyclopentyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 10-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4,7-trioxa-10-aza-cyclododecan; 1-[4-(3-Thiazolidin-3-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; [2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-

dol-3-yl)-ethyl]methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; Phenyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; und 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-aza-cyclotridecan.

[0046] Weitere Beispiele schließen ein: Dimethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-amin; Dime-thyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; Phenyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(3-Aziridin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 2-{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yloxy}-pyrimidin; {1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-pyridin-2-yl-amin; 4-[4-(3-Mor-pholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; 4-[4-(3-Thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; 4-{4-[3-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl}-morpholin; 4-{4-[3-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl}-thiomorpholin; 1-Methyl-4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-Morpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[4-[3-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-morpholin; und 4-{4-[3-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl}-thiomorpholin.

[0047] Die Erfindung stellt ebenfalls Verbindungen bereit, die als synthetische Zwischenprodukte der Verbindungen der Erfindung geeignet sind. Solche Verbindungen, die selbst pharmazeutische Aktivität aufweisen können oder nicht, schließen solche ein, die in den Schemata und synthetischen Beispielen bereitgestellt werden.

[0048] Die Erfindung zieht ebenfalls Verbindungen in Erwägung, die isotopisch markiert sind, um durch Positronenemissionstomographie (PET) oder Einzelphotonemissions-berechnete Tomographie (SPECT), die zur Untersuchung von H₃-vermittelten Fehlstörungen geeignet sind, detektierbar zu sein.

[0049] Während eines der Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann es notwendig und/oder wünschenswert sein, empfindliche oder reaktive Gruppen an irgendeinem der betroffenen Moleküle zu schützen. Zusätzlich können Verbindungen der Erfindung durch Verwendung von Schutzgruppen modifiziert werden; solche Verbindungen, Vorstufen oder Vorarzneimittel sind ebenfalls innerhalb des Umfangs der Erfindung. Dies kann erreicht werden mittels herkömmlicher Schutzgruppen, wie solchen, die in „Protective Groups in Organic Chemistry“, Herausgeber J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; und T. W. Greene & P. G. M. Wuts, „Protective Groups in Organic Synthesis“ 3. Auflage, John Wiley & Sons, 1999, beschrieben werden. Die Schutzgruppen können an einer zweckmäßigen anschließenden Stufe unter Verwendung von auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren entfernt werden.

HYDROXYLSCHUTZGRUPPEN

[0050] Ein Schutz für die Hydroxylgruppe schließt Methylether, substituierte Methylether, substituierte Ethyl-ether, substituierte Benzylether und Silylether ein.

Substituierte Methylether

[0051] Beispiele von substituierten Methylethern schließen Methoxymethyl, Methylthiomethyl, t-Butylthiomethyl, (Phenyldimethylsilyl)methoxymethyl, Benzyloxymethyl, p-Methoxybenzyloxymethyl, (4-Methoxyphenoxy)methyl, Guaiacolmethyl, t-Butoxymethyl, 4-Pentenyloxymethyl, Siloxymethyl, 2-Methoxyethoxymethyl, 2,2,2-Trichlorethoxymethyl, Bis(2-chlorethoxy)methyl, 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, Tetrahydropyranyl, 3-Bromtetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, 1-Methoxycyclohexyl, 4-Methoxytetrahydropyranyl, 4-Methoxytetrahydrothiopyranyl, 4-Methoxytetrahydrothiopyranyl-S,S-dioxido, 1-[(2-Chlor-4-methyl)phenyl]-4-methoxypiperidin-4-yl, 1,4-Dioxan-2-yl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiofuranyl und 2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanbenzofuran-2-yl ein.

Substituierte Ethylether

[0052] Beispiele von substituierten Ethylethern schließen 1-Ethoxyethyl, 1-(2-Chlorethoxy)ethyl, 1-Methyl-1-methoxyethyl, 1-Methyl-1-benzyloxyethyl, 1-Methyl-1-benzyloxy-2-fluoreethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, 2-Tri-methylsilylethyl, 2-(Phenylselenyl)ethyl, t-Butyl, Allyl, p-Chlorphenyl, p-Methoxyphenyl, 2,4-Dinitrophenyl und Benzyl ein.

Substituierte Benzylether

[0053] Beispiele von substituierten Benzylethern schließen p-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, o-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, p-Halogenbenzyl, 2,6-Dichlorbenzyl, p-Cyanobenzyl, p-Phenylbenzyl, 2- und 4-Picolyl, 3-Methyl-2-picoly-N-oxido, Diphenylmethyl, p,p'-Dinitrobenzhydryl, 5-Dibenzosuberyl, Triphenylmethyl, α -Naphthylidiphenylmethyl, p-Methoxyphenyldiphenylmethyl, Di(p-methoxyphenyl)phenylmethyl, Tri(p-methoxyphenyl)methyl, 4-(4'-Bromphenacyloxy)phenyldiphenylmethyl, 4,4',4"-Tris(4,5-dichlorphthalimidophenyl)methyl, 4,4',4"-Tris(levulinoyloxyphenyl)methyl, 4,4',4"-Tris(benzoyloxyphenyl)methyl, 3-(Imidazol-1-ylmethyl)bis(4',4"-dimethoxyphenyl)methyl, 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-1'-pyrenylmethyl, 9-Anthryl, 9-(9-Phenyl)xanthanyl, 9-(9-Phenyl-10-oxo)anthryl, 1,3-Benzodithiolan-2-yl und Benzisothiazolyl-S,S-dioxido ein.

Silylether

[0054] Beispiele von Silylethern schließen Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, Dimethylisopropylsilyl, Diethylisopropylsilyl, Dimethylhexylsilyl, t-Butyldimethylsilyl, t-Butyldiphenylsilyl, Tribenzylsilyl, Tri-p-xylylsilyl, Triphenylsilyl, Diphenylmethylsilyl und t-Butylmethoxyphenylsilyl ein.

Ester

[0055] Zusätzlich zu Ethern kann eine Hydroxylgruppe als ein Ester geschützt werden. Beispiele von Estern schließen Format, Benzoylformat, Acetat, Chloracetat, Dichloracetat, Trichloracetat, Trifluoracetat, Methoxyacetat, Triphenylmethoxyacetat, Phenoxyacetat, p-Chlorphenoxyacetat, p-P-Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, 4-Oxopentanoat(levulinat), 4,4-(Ethylendithio)pentanoat, Pivaloat, Adamantoat, Crotonat, 4-Methoxycrotonat, Benzoat, p-Phenylbenzoat, 2,4,6-Trimethylbenzoat(mesitoat) ein.

Carbonate

[0056] Beispiele von Carbonaten schließen Methyl, 9-Fluorenylmethyl, Ethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-(Phenylsulfonyl)ethyl, 2-(Triphenylphosphonio)ethyl, Isobutyl, Vinyl, Allyl, p-Nitrophenyl, Benzyl, p-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, o-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, S-Benzylthiocarbonat, 4-Ethoxy-1-Naphthyl und Mehylthiocarbonat ein.

Unterstützte Spaltung

[0057] Beispiele einer unterstützten Spaltung schließen 2-Iodbenzoat, 4-Azidobutyrat, 4-Nitro-4-methylpentanoat, o-(Dibrommethyl)benzoat, 2-Formylbenzolsulfonat, 2-(Methylthiomethoxy)ethylcarbonat, 4-(Methylthiomethoxy)butyrat und 2-(Methylthiomethoxymethyl)benzoat ein.

Sonstige Ester

[0058] Beispiele sonstiger Ester schließen 2,6-Dichlor-4-methylphenoxyacetat, 2,6-Dichlor-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxyacetat, 2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxyacetat, Chlordiphenylacetat, Isobutyrate, Monosuccinat, (E)-2-Methyl-2-butenoat(tiglate), o-(Methoxycarbonyl)benzoat, p-P-Benzoat, α -Naphthoate, Nitrat, Alkyl-N,N,N',N'-tetramethylphosphorodiamidat, N-Phenylcarbamate, Borat, Dimethylphosphinothioyl und 2,4-Dinitrophenylsulfonat ein.

Sulfonate

[0059] Beispiele von Sulfonaten schließen Sulfat, Methansulfonat(mesylate), Benzylsulfonat und Tosylat ein.

SCHUTZ FÜR 1,2- UND 1,3-DIOLE

Zyklische Acetale und Ketale

[0060] Beispiele von zyklischen Acetalen und Ketalen schließen Methylen, Ethylen, 1-t-butylethylen, 1-Phenylethylen, (4-Methoxyphenyl)ethylen, 2,2,2-Trichlorethylen, Acetonid (Isopropyliden), Cyclopentyliden, Cyclohexyliden, Cycloheptylidene, Benzyliden, p-Methoxybenzyliden, 2,4-Dimethoxybenzyliden, 3,4-Dimethoxybenzyliden und 2-Nitrobenzyliden ein.

Zyklische Orthoester

[0061] Beispiele von zyklischen Orthoestern schließen Methoxymethylen, Ethoxymethylen, Dimethoxymethylen, 1-Methoxyethyliden, 1-Ethoxyethylidin, 1,2-Dimethoxyethyliden, α -Methoxybenzyliden, 1-(N,N-Dimethylamino)ethylidenderivat, α -(N,N-Dimethylamino)benzylidenderivat und 2-Oxacyclopentyliden ein.

Silylderivate

[0062] Beispiele von Silylderivaten schließen Di-t-butylsilylengruppe und 1,3-(1,1,3,3-Tetraisopropylsiloxy)liden)derivat ein.

AMINOSCHUTZGRUPPEN

[0063] Ein Schutz für die Aminogruppe schließt Carbamate, Amide und spezielle -NH-Schutzgruppen ein.

[0064] Beispiele von Carbamaten schließen Methyl- und Ethylcarbamate, substituierte Ethylcarbamate, unterstützte Spaltungscarbamate, photolytische Spaltungscarbamate, harnstoffartige Derivate und verschiedene Carbamate ein.

Carbamate

[0065] Beispiele von Methyl- und Ethylcarbamaten schließen Methyl und Ethyl, 9-Fluorenylmethyl, 9-(2-Sulfo)fluorenylmethyl, 9-(2,7-Dibrom)fluorenylmethyl, 2,7-Di-t-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]methyl und 4-Methoxyphenacyl ein.

Substituiertes Ethyl

[0066] Beispiele von substituierten Ethylcarbamaten schließen 2,2,2-Trichlorethyl, 2-Trimethylsilylethyl, 2-Phenylethyl, 1-(1-Adamantyl)-1-methylethyl, 1,1-Dimethyl-2-halogenethyl, 1,1-Dimethyl-2,2-dibromethyl, 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichlorethyl, 1-Methyl-1-(4-biphenyl)ethyl, 1-(3,5-Di-t-butylphenyl)-1-methylethyl, 2-(2'-und 4'-Pyridyl)ethyl, 2-(N,N-Dicyclohexylcarboxamido)ethyl, t-Butyl, 1-Adamantyl, Vinyl, Allyl, 1-Isopropylallyl, Cinnamyl, 4-Nitrocinnamyl, 8-Chinolyl, N-Hydroxypiperidinyl, Alkyldithio, Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl, p-Brombenzyl, p-Chlorbenzyl, 2,4-Dichlorbenzyl, 4-Methylsulfinylbenzyl, 9-Anthrylmethyl und Diphenylmethyl ein.

Unterstützte Spaltung

[0067] Beispiele von unterstützter Spaltung schließen 2-Methylthioethyl, 2-Methylsulfonylethyl, 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl, [2-(1,3-Dithianyl)]methyl, 4-Methylthiophenyl, 2,4-Dimethylthiophenyl, 2-Phosphonioethyl, 2-Triphenylphosphonioisopropyl, 1,1-Dimethyl-2-cyanoethyl, m-Chlor-p-acyloxybenzyl, p-(Dihydroxyboryl)benzyl, 5-Benzisoxazolylmethyl und 2-(Trifluormethyl)-6-chromonylmethyl ein.

Photolytische Spaltung

[0068] Beispiele von photolytischer Spaltung schließen m-Nitrophenyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, o-Nitrobenzyl, 3,4-Dimethoxy-6-nitrobenzyl und Phenyl(o-nitrophenyl)methyl ein.

Harnstoffartige Derivate

[0069] Beispiele von harnstoffartigen Derivaten schließen Phenothiazinyl-(10)-carbonylderivat, N'-p-Toluolsulfonylaminocarbonyl und N'-Phenylaminothiocarbonyl ein.

Verschiedene Carbamate

[0070] Beispiele von verschiedenen Carbamaten schließen t-Amyl, S-Benzylthiocarbamat, p-Cyanobenzyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropylmethyl, p-Decyloxybenzyl, Diisopropylmethyl, 2,2-Dimethoxy-carbonylvinyl, o-(N,N-Dimethylcarboxamido)benzyl, 1,1-Dimethyl-3-(N,N-dimethylcarboxamido)propyl, 1,1-Dimethylpropinyl, Di(2-pyridyl)methyl, 2-Furanylmethyl, 2-Iodethyl, Isobornyl, Isobutyl, Isonikotinyl, p-(p'-Methoxyphenylazo)benzyl, 1-Methylcyclobutyl, 1-Methylcyclohexyl, 1-Methyl-1-cyclopropylmethyl, 1-Methyl-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl, 1-Methyl-1-(p-phenylazophenyl)ethyl, 1-Methyl-1-phenylethyl, 1-Me-

thyl-1-(4-pyridyl)ethyl, Phenyl, p-(Phenylazo)benzyl, 2,4,6-Tri-t-butylphenyl, 4-(Trimethylammonium)benzyl und 2,4,6-Trimethylbenzyl ein.

[0071] Beispiele von Amiden schließen ein:

Amide

[0072] N-Formyl, N-Acetyl, N-Chloracetyl, N-Trichloracetyl, N-Trifluoracetyl, N-Phenylacetyl, N-3-Phenylpropionyl, N-Picolinoyl, N-3-Pyridylcarboxamid, N-Benzoylphenylalanylderivat, N-Benzoyl, N-p-phenylbenzoyl.

Unterstützte Spaltung

[0073] N-o-Nitrophenylacetyl, N-o-Nitrophenoxyacetyl, N-Acetoacetyl, (N'-Dithiobenzoyloxycarbonylamino)acetyl, N-3-(p-Hydroxyphenyl)propionyl, N-3-(o-Nitrophenyl)propionyl, N-2-Methyl-2-(o-nitrophenoxy)propionyl, N-2-Methyl-2-(o-phenylazophenoxy)propionyl, N-4-Chlorbutyryl, N-3-Methyl-3-nitrobutyryl, N-o-Nitrocinnamoyl, N-Acetylmethioninderivat, N-o-Nitrobenzoyl, N-o-(Benzoyloxyethyl)benzoyl und 4,5-Diphenyl-3-oxazolin-2-on.

Zyklische Imidderivate

[0074] N-Phthalimid, N-Dithiasuccinoyl, N-2,3-Diphenylmaleoyl, N-2,5-Dimethylpyrrolyl, N-1,1,4,4-Tetramethyldisilylazacyclopentan-Addukt, 5-substituiertes 1,3-Dimethyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-on, 5-substituiertes 1,3-Dibenzyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-on und 1-substituiertes 3,5-Dinitro-4-pyridonyl.

SPEZIELLE -NH-SCHUTZGRUPPEN

[0075] Beispiele von speziellen NH-Schutzgruppen schließen ein:

N-Alkyl- und N-Aryl-Amine

N-Methyl, N-Allyl, N-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl,
N-3-Acetoxypropyl, N-(1-Isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl), quartäre Ammoniumsalze, N-Benzyl, N-4-Methoxybenzyl, N-Di(4-methoxyphenyl)methyl, N-5-Dibenzosuberyl, N-Triphenylmethyl, N-(4-Methoxyphenyl)diphenylmethyl, N-9-Phenylfluorenyl, N-2,7-Dichlor-9-fluorenylmethylen, N-Ferrocenylmethyl und N-2-Picolyamin-N'-oxid.

Imidderivate

[0076] N-1,1-Dimethylthiomethylen, N-Benzyliden, N-p-Methoxybenzyliden, N-Diphenylmethylen, N[(2-Pyridyl)mesityl)methylen und N-(N',N'-Dimethylaminomethylen).

SCHUTZ FÜR DIE CARBONYLGRUPPE

Azyklische Acetale und Ketale

[0077] Beispiele von azyklischen Acetalen und Ketale schließen Dimethyl, Bis(2,2,2-trichlorethyl), Dibenzyl, Bis(2-nitrobenzyl) und Diacetyl ein.

Zyklische Acetale und Ketale

[0078] Beispiele von zyklischen Acetalen und Ketalen schließen 1,3-Dioxane, 5-Methylen-1,3-dioxan, 5,5-Dibrom-1,3-dioxan, 5-(2-Pyridyl)-1,3-dioxan, 1,3-Dioxolane, 4-Brommethyl-1,3-dioxolan, 4-(3-Butenyl)-1,3-dioxolan, 4-Phenyl-1,3-dioxolan, 4-(2-Nitrophenyl)-1,3-dioxolan, 4,5-Dimethoxymethyl-1,3-dioxolan, O,O'-Phenylenedioxy und 1,5-Dihydro-3H-2,4-benzodioxepin.

Azyklische Dithioacetale und -ketale

[0079] Beispiele von azyklischen Dithioacetalen und -ketalen schließen S,S'-Dimethyl, S,S'-Diethyl, S,S'-Di-propyl, S,S'-Dibutyl, S,S'-Dipentyl, S,S'-Diphenyl, S,S'-Dibenzyl und S,S'-Diacetyl ein.

Zyklische Dithioacetale und -ketale

[0080] Beispiele von zyklischen Dithioacetalen und -ketalen schließen 1,3-Dithian, 1,3-Dithiolan und 1,5-Dihydro-3H-2,4-benzodithiepin ein.

Azyklische Monothioacetale und -ketale

[0081] Beispiele von azyklischen Monothioacetalen und -ketalen schließen O-Trimethylsilyl-S-alkyl, O-Methyl-S-alkyl oder -S-phenyl und O-Methyl-S-2(methylthio)ethyl ein.

Zyklische Monothioacetale und -ketale

[0082] Beispiele von zyklischen Monothioacetalen und -ketalen schließen 1,3-Oxathiolane ein.

VERSCHIEDENE DERIVATE

O-substituierte Cyanohydride

[0083] Beispiele von O-substituierten Cyanohydriden schließen O-Acetyl, O-Trimethylsilyl, O-1-Ethoxyethyl und O-Tetrahydropyranyl ein.

Substituierte Hydrazone

[0084] Beispiele von substituierten Hydrazonen schließen N,N-Dimethyl und 2,4-Dinitrophenyl ein.

Oximderivate

[0085] Beispiele von Oximderivaten schließen O-Methyl, O-Benzyl und O-Phenylthiomethyl ein.

Imine

Substituierte Methylenederivate, zyklische Derivate

[0086] Beispiele von substituierten Methylen- und zyklischen Derivaten schließen Oxazolidine, 1-Methyl-2-(1'-hydroxyalkyl)imidazole, N,N'-Dimethylimidazolidine, 2,3-Dihydro-1,3-benzothiazole, Diethylaminaderivate und Methylaluminium-bis(2,6-di-t-butyl-4-methylphenoxy)(MAD)-Komplex ein.

MONOSCHUTZGRUPPE VON DICARBONYLVERBINDUNGEN

Selektiver Schutz von α- und β-Diketonen

[0087] Beispiele für selektiven Schutz von α- und β-Diketonen schließen Enamine, Enolacetate, Enolether, Methyl, Ethyl, i-Butyl, Piperidinyl, Morpholinyl, 4-Methyl-1,3-dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Benzyl, S-Butyl und Trimethylsilyl ein.

Zyklische Ketale, Monothio- und Dithioketale

[0088] Beispiele von zyklischen Ketalen, Monothio- und Dithioketalen schließen Bismethylendioxyderivate und Tetramethylbismethylendioxyderivate ein.

SCHUTZ FÜR DIE CARBOXYLGRUPPE

Ester

Substituierte Methylester

[0089] Beispiele von substituierten Methylestern schließen 9-Fluorenylmethyl, Methoxymethyl, Methylthiomethyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxyethoxymethyl, 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, Benzyloxy-methyl, Phenacyl, p-Bromphenacyl, α-Methylphenacyl, p-Methoxyphenacyl, Carboxamidomethyl und N-Phthalimidomethyl ein.

2-Substituierte Ethylester

[0090] Beispiele von 2-substituierten Ethylestern schließen 2,2,2-Trichlorethyl, 2-Halogenethyl, ω -Chloralkyl, 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Methylthioethyl, 1,3-Dithianyl-2-methyl, 2-(p-Nitrophenylsulfenyl)ethyl, 2-(p-Toluolsulfonyl)ethyl, 2-(2'-Pyridyl)ethyl, 2-(Diphenylphosphino)ethyl, 1-Methyl-1-phenylethyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Allyl, 3-Buten-1-yl, 4-(Trimethylsilyl)-2-buten-1-yl, Cinnamyl, α -Methylcinnamyl, Phenyl, p-(Methylmercapto)phenyl und Benzyl ein.

Substituierte Benzylester

[0091] Beispiele von substituierten Benzylestern schließen Triphenylmethyl, Diphenylmethyl, Bis(o-nitrophenyl)methyl, 9-Anthrylmethyl, 2-(9,10-Dioxo)anthrylmethyl, 5-Dibenzosuberyl, 1-Pyrenylmethyl, 2-(Trifluormethyl)-6-chromylmethyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, p-Brombenzyl, o-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl, 2,6-Dimethoxybenzyl, 4-(Methylsulfinyl)benzyl, 4-Sulfonylbenzyl, Piperonyl, 4-Picolyl und p-P-Benzyl ein.

Sylester

[0092] Beispiele von Sylestern schließen Trimethylsilyl, Triethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl, i-Propyldimethylsilyl, Phenyldimethylsilyl und Di-t-butylmethysilyl ein.

Aktivierte Ester

[0093] Beispiele von aktivierten Estern schließen Thiole ein.

Verschiedene Derivate

[0094] Beispiele von verschiedenen Derivaten schließen Oxazole, 2-Alkyl-1,3-oxazoline, 4-Alkyl-5-oxo-1,3-oxazolidine, 5-Alkyl-4-oxo-1,3-dioxolane, Orthoester, Phenylgruppe und Pentaaminokobalt(III)-Komplex ein.

Stannylester

[0095] Beispiele von Stannylestern schließen Triethylstannyl und Tri-n-butylstannyl ein.

AMIDE UND HYDRAZIDE

Amide

[0096] Beispiele von Amiden schließen N,N-Dimethyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, 5,6-Dihydrophenanthridinyl, O-Nitroanilide, N-7-Nitroindolyl, N-8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydrochinolyl und p-P-Benzolsulfonamide ein.

Hydrazide

[0097] Beispiele von Hydraziden schließen N-Phenyl und N,N'-Diisopropyl ein.

[0098] Die Verbindungen der Erfindung können gemäß der im nächsten Abschnitt beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

C. Synthese

[0099] Die Verbindungen der Erfindung können gemäß herkömmlicher synthetischer organischer Verfahren und Matrix- oder kombinatorischer Chemiemethoden hergestellt werden, wie in den Schemata 1–5 unten und in den Beispiel 1 bis 76 gezeigt ist. Ein Fachmann auf dem Gebiet wird Variationen und Anpassungen der bereitgestellten Schemata und Beispiele kennen, um die Verbindungen der Erfindung zu erreichen.

[0100] Ein Fachmann auf dem Gebiet wird erkennen, daß Synthesen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Erwerb von Zwischen- oder geschützten Zwischenproduktverbindungen bewirkt werden können, die in irgendeinem der hierin offenbarten Schemata beschrieben werden. In den gesamten Schemata, wenn die reagierende Funktionalität bei R³ angeordnet ist, wird ein Fachmann auf dem Gebiet erkennen, daß die Wahl von R³ lediglich veranschaulichend ist, und daß die reagierende Funktionalität ebenfalls an R⁴ und R⁵

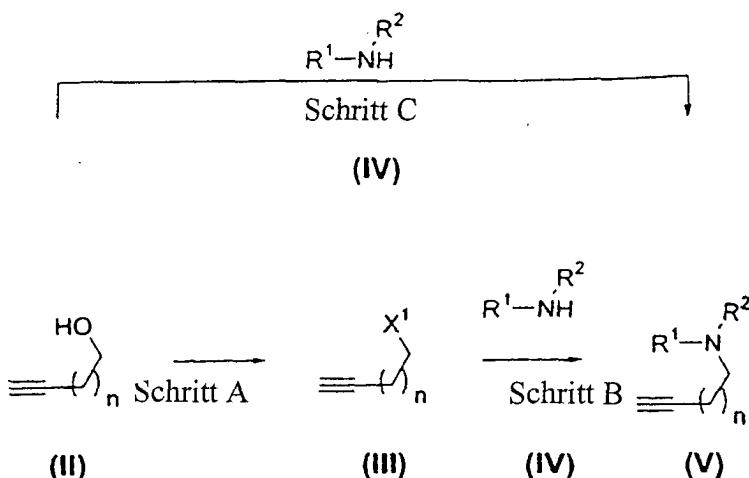
angeordnet sein könnte.

[0101] Ein Fachmann auf dem Gebiet wird ferner erkennen, daß während irgendeinen Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung es notwendig und/oder wünschenswert sein kann, empfindliche oder reaktive Gruppen an einem der betroffenen Moleküle zu schützen. Dies kann erreicht werden mittels herkömmlicher Schutzgruppen, wie solchen, die in „Protective Groups in Organic Chemistry“, Hrg. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; und T. W. Greene & P. G. M. Wuts „Protective Groups in Organic Synthesis“, John Wiley & Sons, 1991, beschrieben werden. Die Schutzgruppen können an einem praktischen nachfolgenden Schritt unter Verwendung von auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren entfernt werden.

[0102] Wenn die reagierende Funktionalität in den gesamten Schemata an R⁵ lokalisiert ist, wird ein Fachmann auf dem Gebiet erkennen, daß die Wahl von R⁵ lediglich veranschaulichend ist und daß die reagierende Funktionalität ebenfalls an R³ und/oder R⁴ lokalisiert sein könnte.

[0103] Verbindungen der Formel (V) können gemäß den in Schema 1 umrissenen Verfahren hergestellt werden.

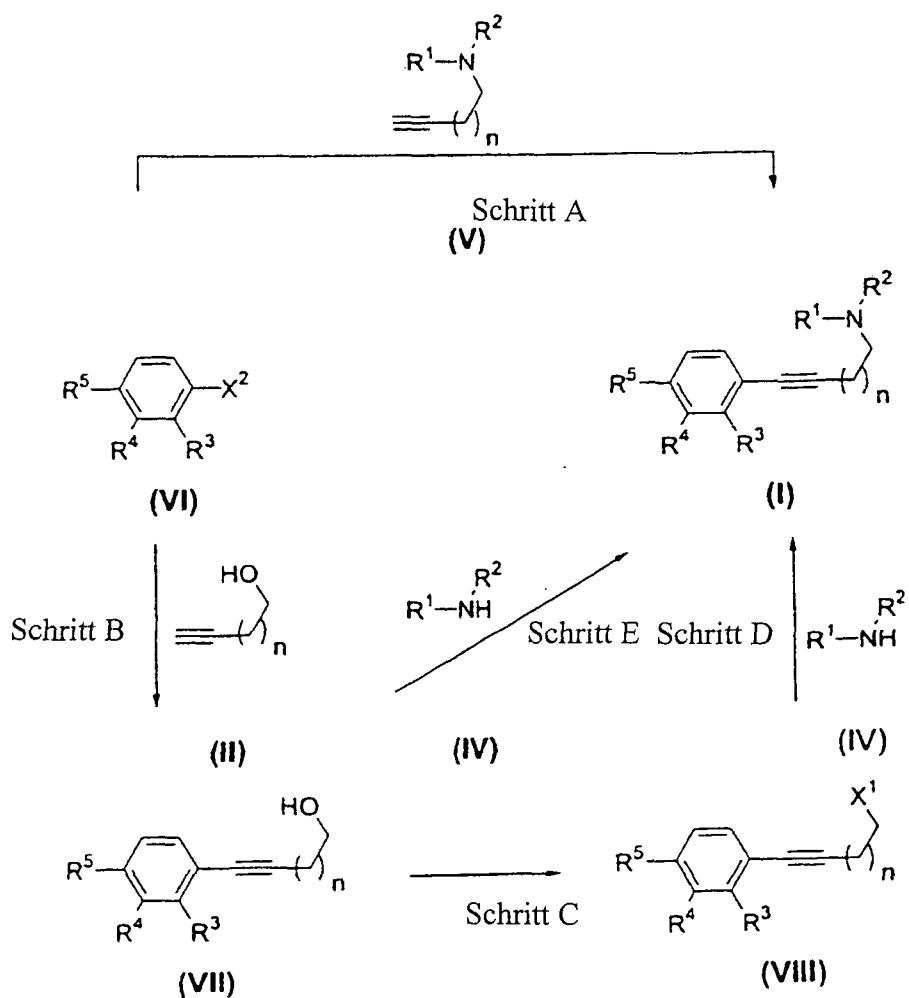
Schema 1



[0104] Eine Verbindung der Formel (V) wird wie in Schema 1 umrissen hergestellt aus einer Verbindung der Formel (II). Eine Verbindung der Formel (II) wird mit einem Reagens umgesetzt, das eine Hydroxylfunktion in eine Abgangsgruppe X¹ unter Hydroxylaktivierungsbedingungen umwandeln kann. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Abgangsgruppe X¹ ein Sulfonatester, der erhalten wird durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (III) mit einem Alkyl- oder Arylsulfonylchlorid in einem Lösungsmittel, wie Benzol, DCM, DCE, THF, Hexan oder Pentan, in der Gegenwart einer Base, wie Pyridin oder TEA, bei einer Temperatur von -78°C bis 50°C. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird eine Verbindung der Formel (II) mit p-Toluolsulfonylchlorid oder Methansulfonylchlorid in DCM in der Gegenwart von TEA bei einer Temperatur zwischen 0°C und Raumtemperatur umgesetzt. Eine Verbindung der Formel (V) wird aus einer Verbindung der Formel (III) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (III) unter Bedingungen einer nukleophilen Substitution erhalten, entweder rein oder in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Propanol, n-Butanol, DMF oder DME, in der Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin oder Tetramethylguanidin, bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C. Ein Fachmann auf dem Gebiet wird erkennen, daß die Verwendung von Wasser als ein Lösungsmittel die Geschwindigkeit erhöhen und die Nebenproduktbildung in diesen Reaktionen reduzieren kann. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Lösungsmittel Wasser, Ethanol oder eine Mischung aus Wasser und Ethanol oder Propanol, ist die Base Natrium- oder Kaliumcarbonat oder abwesend, und die Temperatur ist Raumtemperatur bis 80°C. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Lösungsmittel Ethanol, keine exogene Base wird verwendet, und die Temperatur ist 0°C bis Raumtemperatur. Eine Verbindung der Formel (V) kann ebenfalls erhalten werden aus einer Verbindung der Formel (II) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV) in der Gegenwart eines Trialkylphosphoniumhalogenids, wie (Cyanomethyl)trimethylphosphoniumiodid und einer Base, wie DIPEA, in einem Lösungsmittel, wie Propionitril, bei 90°C.

[0105] Verbindungen der Formel (I) können gemäß den in Schema 2 umrissenen Verfahren hergestellt werden.

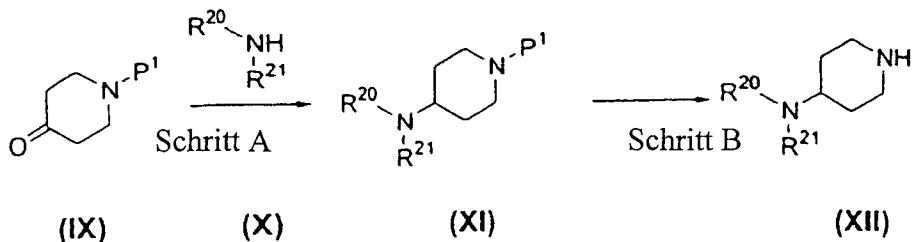
Schema 2



[0106] Eine Verbindung der Formel (I) wird hergestellt aus einer Verbindung der Formel (VI), wie es in Schema 2 gezeigt ist. Eine Verbindung der Formel (VI), bei der die Gruppe X^2 eine Abgangsgruppe, wie Trifluormethansulfonat, Iodid, Bromid oder Chlorid, bezeichnet, wird mit einer Verbindung der Formel (II) unter Sonogashira-Bedingungen in der Gegenwart einer Palladium-enthaltenden Einheit, wie Palladium auf Kohlenstoff, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3/\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ und PdCl_2 , und einer Base, wie Triethylamin, DIEA, Di-iso-propylamin, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, in einem Lösungsmittel, wie THF, DME, Dioxan, DCE, DCM, Toluol und Acetonitril, bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C umgesetzt. Ein Fachmann auf dem Gebiet wird erkennen, daß die Verwendung von unterstöchiometrischen Mengen eines Kupfersalzes, wie CuI oder CuBrMe_2S , und Phosphinliganden, wie PPh_3 oder P^tBu_3 notwendig sein können. Ein Fachmann auf dem Gebiet wird ferner realisieren, daß die Verwendung von Wasser als ein Colösungsmittel die Reaktion beschleunigen und die Bildung von Nebenprodukten verhindern kann. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Palladiumquelle $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3/\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ oder Palladium auf Kohlenstoff, ist die Base Triethylamin oder Kaliumcarbonat, ist das Lösungsmittel THF oder eine Mischung aus DME und Wasser, und die Temperatur liegt zwischen Raumtemperatur und 80°C. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Palladiumquelle $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, ist die Base Triethylamin, ist das Lösungsmittel THF, wird eine katalytische Menge an CuI oder CuBrMe_2S verwendet, und ist die Reaktionstemperatur Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur. Eine Verbindung der Formel (I) wird aus einer Verbindung der Formel (VII) in Analogie zu Schema 1, Schritte A und B, oder durch Analogie mit Schema 1, Schritt C, erhalten. Eine Verbindung der Formel (I) kann ebenfalls direkt aus einer Verbindung der Formel (VI) durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (V) unter Sonogashira-Bedingungen erhalten werden.

[0107] Verbindungen der Formel (XII) können gemäß den in Schema 3 umrissenen Verfahren hergestellt werden.

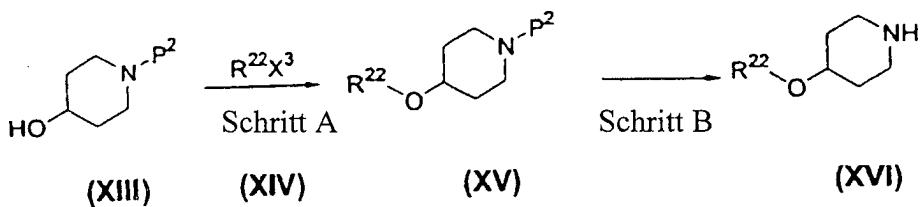
Schema 3



[0108] Eine Verbindung der Formel (XII) wird wie in Schema 3 umrissen aus einer Verbindung der Formel (IX) hergestellt. Ein Fachmann auf dem Gebiet kann eine geeignete Schutzgruppe P^1 für die Verbindung der Formel (IX) auswählen. Eine Verbindung der Formel (IX) wird mit einer Verbindung der Formel (X) unter reduktiven Aminierungsbedingungen in der Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie NaBH(OAc)_3 , in einem Lösungsmittel, wie DCE oder THF, bei einer Temperatur von 0°C bis 80°C umgesetzt. Ein Fachmann auf dem Gebiet wird erkennen, daß die Zugabe einer Säure, wie Essigsäure, die Reaktion beschleunigen und die Nebenproduktbildung absenken kann. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird eine Verbindung der Formel (IX) mit einer Verbindung der Formel (X) in der Gegenwart von NaBH(OAc)_3 und Essigsäure in DCE bei Raumtemperatur umgesetzt. Eine Verbindung der Formel (XII) wird aus einer Verbindung der Formel (XI) durch Entfernen der schützenden Gruppe P^1 unter Bedingungen erhalten, die einem Fachmann auf dem Gebiet vertraut sind.

[0109] Verbindungen der Formel (XVI) können gemäß den in Schema 4 veranschaulichten Verfahren hergestellt werden.

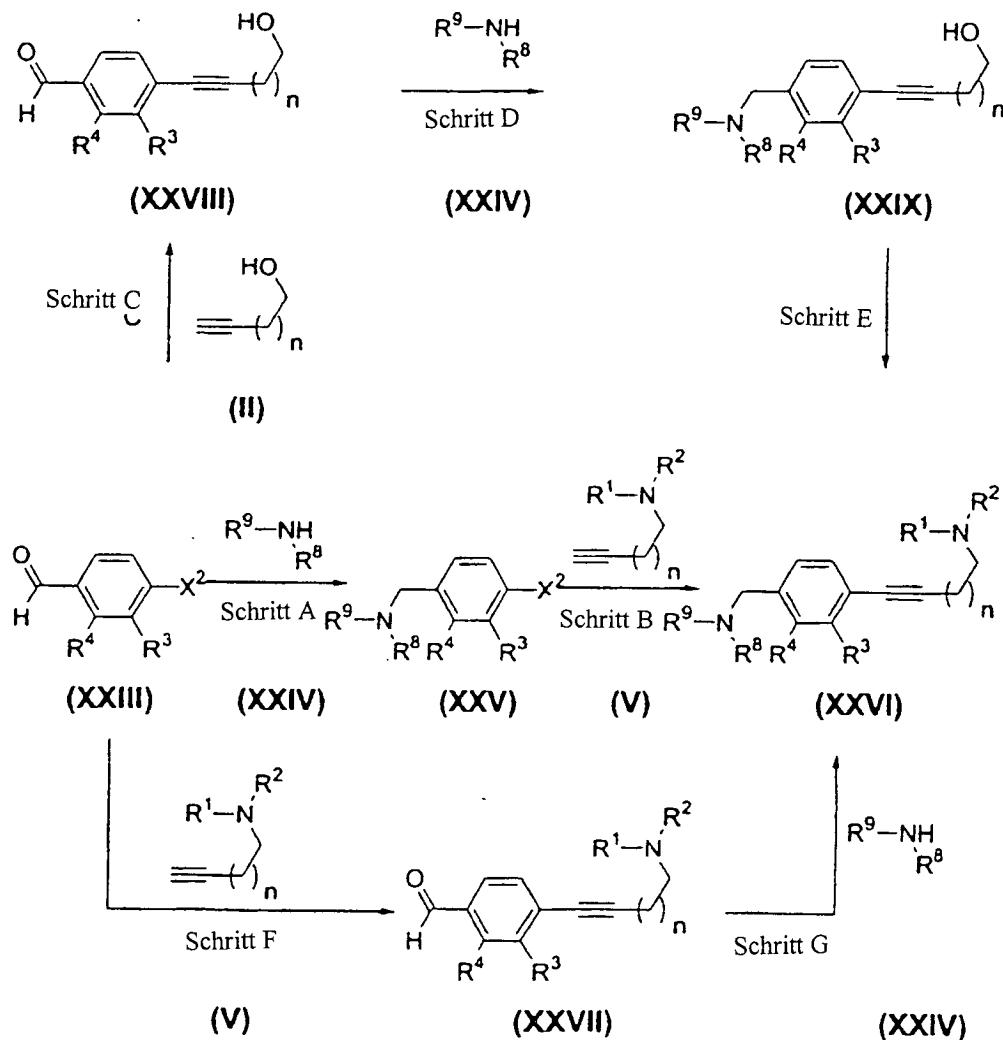
Schema 4



[0110] Eine Verbindung der Formel (XVI) wird wie in Schema 4 umrissen aus einer Verbindung der Formel (XIII) hergestellt. Ein Fachmann auf dem Gebiet kann eine geeignete Schutzgruppe P^2 für die Verbindung der Formel (XIII) auswählen. Eine Verbindung der Formel (XIII) wird mit einer Verbindung der Formel (XIV) umgesetzt, wobei X^3 eine Abgangsgruppe, wie Halogen oder ein aktivierter Ester, ist, in der Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, DBU, Triethylamin oder Butyllithium, in einem Lösungsmittel, wie DMF, THF, Toluol, DMAc oder Acetonitril, bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 140°C . Alternativ wird eine Verbindung der Formel (XIII) mit einer Verbindung der Formel (XIV) umgesetzt, wobei X^3 Hydroxyl und R^{22} eine aromatische Gruppe ist, unter Mitsunobu-Bedingungen. Eine Verbindung der Formel (XVI) wird aus einer Verbindung der Formel (XV) durch Entfernen der Schutzgruppe P^2 unter Bedingungen erhalten, die Fachleuten vertraut sind.

[0111] Verbindungen der Formel (XXVI) können gemäß den in Schema 5 umrissenen Verfahren hergestellt werden.

Schema 5



[0112] Eine Verbindung der Formel (XXVI) wird aus einer Verbindung der Formel (XXIII) hergestellt, wie es in Schema 5 umrissen ist. Die Gruppe X^2 in der Verbindung der Formel (XXIII) bezeichnet eine Abgangsgruppe, wie es in Schema 2 definiert ist. Eine Verbindung der Formel (XXVIII) wird erhalten durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XXIII) mit einer Verbindung der Formel (II) unter Sonogashira-Bedingungen, wie es in Schema 2, Schritt A, umrissen ist. Eine Verbindung der Formel (XXIX) wird erhalten durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XXVIII) mit einer Verbindung der Formel (XXIV) unter reduktiven Aminierungsbedingungen, wie es in Schema 3, Schritt A, umrissen ist. Fachleute werden erkennen, daß ein substituierter oder unsubstituierter, nicht-aromatischer Heterozyklus, der eine sekundäre Aminfunktionalität enthält, wie eine Verbindung der Formel (A), anstelle der Verbindung der Formel (XXIV) verwendet werden kann. Eine Verbindung der Formel (XXVI) wird durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XXIX) unter den in Schema 1, Schritt C, oder Schema 1, Schritte A und B, beschriebenen Bedingungen erhalten. Alternativ wird eine Verbindung der Formel (XXVI) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XXV) unter reduktiven Aminierungsbedingungen erhalten, wie es in Schema 3, Schritt A, beschrieben ist. Eine Verbindung der Formel (XXVI) wird durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XXV) mit einer Verbindung der Formel (V) unter Sonogashira-Bedingungen erhalten, wie es in Schema 2, Schritt A, beschrieben ist. Alternativ wird eine Verbindung der Formel (XXVII) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XXIII) mit einer Verbindung der Formel (V) unter Sonogashira-Bedingungen erhalten, wie es in Schema 2, Schritt A, beschrieben ist. Eine Verbindung der Formel (XXVI) wird durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XXVII) mit einer Verbindung der Formel (XXIV) unter reduktiven Aminierungsbedingungen erhalten, wie in Schema 3, Schritt A, beschrieben ist.

D. Zubereitung, Verabreichung und Therapie

[0113] Die offenbarten Verbindungen, alleine oder in Kombination (mit beispielsweise einem Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten), sind zur Behandlung oder Prävention von neurologischen Störungen geeignet, einschließlich Schlaf/Wach- und Aufwach/Schlaflosigkeitsstörungen (z.B. Schlaflosigkeit und Jetlag),

Aufmerksamkeitsdefizitäthyperaktivitätsstörungen (ADHD), Lern- und Gedächtnisstörungen, kognitive Dysfunktion, Migräne, neurogene Entzündung, Demenz, schwache kognitive Verschlechterung (Prädemenz), Alzheimer-Krankheit, Epilepsie, Narkolepsie, Essstörungen, Fettsucht, Bewegungssehnsucht, Vertigo, Schizophrenie, Substanzmißbrauch, bipolare Störungen, manische Störungen und Depression, sowie andere Histamin-H₃-Rezeptor-vermittelte Störungen, wie allergische Ansprechung oberer Atemwege, Asthma, Juckreiz, nasale Kongestion und allergische Rhinitis in einem Subjekt, das diese benötigt.

1. Zubereitung und Verabreichung

[0114] Die Verbindungen oder Zusammensetzungen der Erfindung können zubereitet und einem Subjekt durch irgendeine herkömmliche Verabreichungsweise verabreicht werden, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf intravenöse, orale, subkutane, intramuskuläre, intradermale und parenterale Verabreichung. Die Menge der Verbindung, die zum Behandeln jedes Zustands effektiv ist, kann variieren und kann von einem Fachmann auf dem Gebiet bestimmt werden.

[0115] Zur Verwendung als Arznei beziehen sich die Salze der Verbindungen dieser Erfindung auf nicht-toxische „pharmazeutisch annehmbare Salze“. Andere Salze können jedoch bei der Herstellung der Verbindungen gemäß dieser Erfindung oder deren pharmazeutisch annehmbaren Salze geeignet sein. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen schließen Säureadditionssalze ein, die beispielsweise gebildet werden können durch Mischen einer Lösung der Verbindung mit einer Lösung einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Succinsäure, Essigsäure, Benzoesäure, Zitronensäure, Weinsäure, Kohlensäure oder Phosphorsäure. Wo ferner die Verbindungen der Erfindung eine saure Einheit tragen, können geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze derselben Alkalimetallsalze einschließen, z.B. Natrium- oder Kaliumsalze; Erdalkalimetallsalze, z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze; und Salze, die mit geeigneten organischen Liganden gebildet werden, z.B. quartäre Ammoniumsalze.

[0116] Somit schließen repräsentative pharmazeutisch annehmbare Salze die folgenden ein: Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Bicarbonat, Bisulfat, Bitartrat, Borat, Bromid, Calciumedetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Clavulanat, Zitrat, Dihydrochlorid, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Glycolylarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthoat, Iodid, Isothionat, Lactat, Lactobionat, Laurat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylbromid, Methylnitrat, Methylsulfat, Mucat, Napsylat, Nitrat, N-Methylglucaminammoniumsalz, Oleat, Pamoat (Embonat), Palmitat, Pantothenat, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturonat, Salicylat, Stearat, Sulfonat, Subacetat, Succinat, Tannat, Tartrat, Teoclat, Tosylat, Triethiodid und Valerat.

[0117] Die vorliegende Erfindung schließt innerhalb ihres Umfangs Vorarzneimittel dieser Erfindung ein. Im allgemeinen werden solche Vorarzneimittel funktionelle Derivate der Verbindungen sein, die leicht *in vivo* in die benötigte Verbindung konvertibel sind. Somit soll in den Verfahren zur Behandlung der vorliegenden Erfindung der Begriff „verabreichen“ die Behandlung der verschiedenen beschriebenen Störungen mit der speziell offenbarten Verbindung oder mit einer Verbindung, die nicht speziell offenbart sein muß, welche jedoch in die spezielle Verbindung *in vivo* nach Verabreichung an den Patienten umgewandelt wird, umfassen. Herkömmliche Vorgehensweisen für die Auswahl und Zubereitung von geeigneten Vorarzneimitteldervaten sind beispielsweise in „Design of Prodrugs“, Hrg. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, beschrieben. Zusätzlich zu Salzen stellt die Erfindung die Ester, Amide und andere geschützte oder derivatisierte Formen der beschriebenen Verbindungen bereit.

[0118] Wo die Verbindungen gemäß dieser Erfindung wenigstens ein chirales Zentrum aufweisen, können sie demzufolge als Enantiomere vorliegen. Wo die Verbindungen zwei oder mehr chirale Zentren besitzen, können sie zusätzlich als Diastereomere vorliegen. Es ist zu verstehen, daß all solche Isomere und Mischungen derselben innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung umfaßt sind. Ferner können einige der kristallinen Formen für die Verbindungen als Polymorphe vorliegen und sind als solche beabsichtigt, um in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen zu sein. Zusätzlich können einige der Verbindungen Solvate mit Wasser (d.h. Hydrate) oder mit üblichen organischen Lösungsmitteln bilden, und solche Solvate sind ebenfalls beabsichtigt, um von dem Umfang dieser Erfindung umfaßt zu sein.

[0119] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine oder mehrere Verbindungen dieser Erfindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und optional zusätzlichen pharmazeutischen Agentien, wie H₁-Antagonisten oder SSR1s, umfassen. Bevorzugt sind diese Zusammensetzungen in Einheitsdosierungsformen, wie Pillen, Tabletten, Capletten, Kapseln (jeweils einschließlich sofortige Freigabe, gezeitete Freigabe und verzögerte Freigabezubereitungen), Pulver, Granalien, sterilen pa-

renteralen Lösungen oder Suspensionen (einschließlich Sirupe und Emulsionen), abgemessene Aerosol- oder Flüssigkeitssprays, Tropfen, Ampullen, Autoinjektionsvorrichtungen oder -suppositorien; für orale, parenterale, intranasale, sublinguale oder rektale Verabreichung, oder zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer Form dargestellt werden, die für eine Verabreichung einmal pro Woche oder einmal pro Monat geeignet ist; beispielsweise ein unlösliches Salz der aktiven Verbindung, wie das Decanoatsalz, kann angepaßt werden, um eine Depotzubereitung für eine intramuskuläre Injektion bereitzustellen. Zum Herstellen fester Zusammensetzungen, wie Tabletten, wird der prinzipielle aktive Bestandteil mit einem pharmazeutischen Träger vermischt, z.B. herkömmlichen Tablettenbildungsbestandteilen, wie Maisstärke, Lactose, Sucrose, Sorbitol, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder Gummis, und anderen pharmazeutischen Streckmitteln, z.B. Wasser, um eine feste Vorformulierungszusammensetzung zu bilden, die eine homogene Mischung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben enthält. Wenn diese Vorzubereitungszusammensetzungen als homogen bezeichnet werden, ist gemeint, daß der aktive Bestandteil gleichmäßig in der gesamten Zusammensetzung dispergiert ist, so daß die Zusammensetzung leicht in gleich effektive Dosierungsformen, wie Tabletten, Pillen und Kapseln, unterteilt werden kann. Diese feste Vorzubereitungszusammensetzung wird dann in Einheitsdosierungsformen des oben beschriebenen Typs enthaltend 5 bis etwa 1.000 mg des aktiven Bestandteils der vorliegenden Erfindung unterteilt. Beispiele schließen 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg und so weiter ein. Die Tabletten oder Pillen der offenbarten Zusammensetzung können beschichtet oder anderweitig compoundiert werden, um eine Dosierungsform bereitzustellen, die den Vorteil einer verlängerten Wirkung leistet. Beispielsweise kann die Tablette oder Pille eine innere Dosierungs- und eine äußere Dosierungskomponente umfassen, wobei die letztere in der Form einer Eihüllung über der ersteren ist. Die zwei Komponenten können durch eine enterische Schicht septiert werden, die dazu dient, einer Zersetzung im Magen zu widerstehen und es der inneren Komponente zu erlauben, intakt in den Zwölffingerdarm zu gelangen oder verzögert freigesetzt zu werden. Eine Vielzahl von Materialien kann für solche enterischen Schichten oder Beschichtungen verwendet werden, solche Materialien schließen eine Anzahl von polymeren Säuren ein, wie solche Materialien, wie Schellack, Cetylalkohol und Celluloseacetat.

[0120] Die flüssigen Formen, in denen die Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur oralen Verabreichung oder durch Injektion integriert werden können, schließen wäßrige Lösungen, geeignete aromatisierte Sirupe, wäßrige oder ölige Suspensionen und aromatisierte Emulsionen mit pflanzlichen Ölen, wie Baumwollsamenöl, Sesamöl, Kokosnussöl oder Erdnusöl ein, ebenso wie Elixiere und ähnliche pharmazeutische Träger. Geeignete Dispersions- oder Suspensionsmittel für wäßrige Suspensionen schließen synthetische und natürliche Gummis, wie Tragacanth, Akazia, Alginat, Dextran, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine, ein.

[0121] Wo die Verfahren für die Herstellung der Verbindungen gemäß der Erfindung zu einer Mischung von Stereoisomeren führen, können diese Isomere durch herkömmliche Methoden, wie präparative Chromatographie, getrennt werden. Die Verbindungen können in racemischer Form hergestellt werden, oder einzelne Enantiomere können entweder durch enantiospezifische Synthese oder durch Aufspaltung hergestellt werden. Die Verbindungen können beispielsweise in ihre Enantiomerkomponenten durch Standardmethoden aufgespalten werden, wie durch die Bildung von Diastereomerpaaren durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure, wie (–)-Di-p-toluoyl-D-weinsäure und/oder (+)-Di-p-toluoyl-L-weinsäure, gefolgt von fraktionierter Kristallisation und Regeneration der freien Base. Die Verbindungen können ebenfalls durch Bilden von diastereomeren Estern oder Amiden aufgespalten werden, gefolgt von einer chromatographischen Trennung und Entfernung des chiralen Hilfsmittels. Alternativ können die Verbindungen unter Verwendung einer chiralen HPLC-Säule aufgespalten werden.

[0122] Vorteilhaft können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer einzigen täglichen Dosis verabreicht werden, oder die gesamte tägliche Dosis kann in aufgeteilten Dosen von 2, 3 oder 4 mal täglich verabreicht werden. Ferner können Verbindungen der vorliegenden Erfindung in intranasaler Form über topische Verwendung von geeigneten Intranasalträgerstoffen, oder über transdermale Hautpflaster, die Fachleuten auf dem Gebiet gut bekannt sind, verabreicht werden. Um in der Form eines transdermalen Liefersystems verabreicht zu werden, wird die Dosierungsverabreichung selbstverständlich kontinuierlich anstatt periodisch über die gesamte Dosierungskur sein.

[0123] Beispielsweise kann für eine orale Verabreichung in der Form einer Tablette oder Kapsel die aktive Arzneimittelkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren, inerten Träger, wie Ethanol, Glycerol, Wasser und dergleichen, kombiniert werden. Wenn es ferner gewünscht oder notwendig ist, können geeignete Bindemittel, Schmiermittel, Zerfallsmittel und Farbmittel ebenfalls in die Mischung integriert werden. Geeignete Bindemittel schließen, ohne Begrenzung, Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie Glucose

oder β-Lactose, Maissüßungsmittel, natürliche und synthetische Gummis, wie Acacia, Tragacanth, oder Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid und dergleichen ein. Zerfallsmittel schließen, ohne Begrenzung, Stärke, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Xanthan und dergleichen ein.

[0124] Die Verbindung der vorliegenden Erfindung kann ebenfalls in der Form eines Liposomenliefersystems verabreicht werden, wie kleinen einlamellaren Vesikeln, großen einlamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln. Liposome können aus einer Vielzahl von Phospholipiden, wie Cholesterol, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

[0125] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls durch die Verwendung von monoklonalen Antikörpern als einzelne Träger geliefert werden, an die die Verbindungs moleküle gekoppelt werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls mit löslichen Polymeren als zielgebende Arzneimittelträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyrancopolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin substituiert mit Palmitoylrest sein. Ferner können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einer Klasse von bioabbau baren Polymeren gekoppelt werden, die geeignet sind zum Erreichen einer gesteuerten Freisetzung eines Arzneimittels, beispielsweise Polymilchsäure, Polyepsiloncaprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyester, Polycaprole, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und vernetzte oder amphiphatische Blockcopolymere von Hydrogelen.

[0126] Verbindungen dieser Erfindung können in jeder der vorangehenden Zusammensetzungen und gemäß Dosierungskuren verabreicht werden, die auf dem Fachgebiet etabliert sind, jedesmal wenn eine Behandlung von ADHD erforderlich ist.

[0127] Die tägliche Dosis der Produkte kann über einen breiten Bereich von 1 bis 1.000 mg pro menschlichem Erwachsenen pro Tag variieren. Für eine orale Verabreichung werden die Zusammensetzungen bevorzugt bereitgestellt in der Form von Tabletten, die 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 und 500 mg des aktiven Bestandteils für die symptomatische Anpassung der Dosierung an das zu behandelnde Subjekt enthalten. Eine wirksame Menge des Arzneimittels wird gewöhnlicherweise mit einem Dosierungsgehalt von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag geliefert. Bevorzugt liegt der Bereich bei etwa 0,02 mg/kg bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag, und insbesondere bei etwa 0,05 mg/kg bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die Verbindungen können mit einer Kur von 1- bis 4-mal pro Tag verabreicht werden.

[0128] Optimale Dosierungen, die zu verabreichen sind, können leicht von Fachleuten auf dem Gebiet bestimmt werden und werden mit der bestimmten verwendeten Verbindung, der Verabreichungsform, der Stärke der Zubereitung, der Verabreichungsform und dem Fortschritt des Erkrankungszustands variieren. Zusätzlich werden Faktoren, die mit dem bestimmten zu behandelnden Patienten in Verbindung stehen, einschließlich das Patientenalter, Gewicht, Ernährung und Verabreichungszeit, in der Notwendigkeit resultieren, Dosierungen anzupassen.

2. Kombinationstherapie

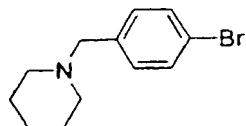
[0129] Die offensichtlichen Verbindungen sind in Kombination mit anderen therapeutischen Agentien, einschließlich H₁-Rezeptorantagonisten, H₂-Rezeptorantagonisten und Neurotransmittermodulatoren, wie SSR1s und nicht-selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (NSSR1s) geeignet.

[0130] Verfahren sind auf dem Fachgebiet bekannt zum Bestimmen effektiver Dosierungen für therapeutische und prophylaktische Zwecke für die offensichtlichen pharmazeutischen Zusammensetzungen oder die offensichtlichen Arzneimittelkombinationen, egal ob sie in der gleichen Zusammensetzung formuliert worden sind oder nicht. Für therapeutische Zwecke bedeutet der Begriff „gemeinschaftlich effektive Menge“, wenn er hierin verwendet wird, diejenige Menge jeder aktiven Verbindung oder des pharmazeutischen Agens, allein oder in Kombination, das die biologische oder medizinische Ansprechung in einem Gewebesystem, Tier oder Menschen auslöst, die von einem Forscher, Tierarzt, medizinischen Arzt oder anderen Krankenhausarzt erstrebgt wird, die eine Linderung der Symptome der zu behandelnden Erkrankung oder Störung einschließt. Für prophylaktische Zwecke (d.h. Inhibition des Ausbruchs oder Fortschritts einer Störung) bezieht sich der Begriff „gemeinschaftlich effektive Menge“ auf die Menge jeder aktiven Verbindung oder pharmazeutischen Agens, alleine oder in Kombination, die in einem Subjekt den Beginn oder den Fortschritt einer Störung inhibiert, wie es durch einen Forscher, Tierarzt, medizinischen Arzt oder anderen Krankenhausarzt erstrebgt wird, wobei die Verzögerung der Störung wenigstens teilweise durch die Modulierung von einem oder mehreren Histaminrezeptoren

vermittelt wird. Somit stellt die vorliegende Erfindung Kombinationen von zwei oder mehr Arzneimitteln bereit, wobei beispielsweise (a) jedes Arzneimittel in einer unabhängig therapeutisch oder prophylaktisch wirksamen Menge verabreicht wird; (b) wenigstens ein Arzneimittel in der Kombination in einer Menge verabreicht wird, die subtherapeutisch oder subprophylaktisch ist, wenn sie alleine verabreicht wird, jedoch therapeutisch oder prophylaktisch ist, wenn sie in Kombination mit dem zweiten oder zusätzlichen Arzneimitteln gemäß der Erfindung verabreicht wird; oder (c) beide Arzneimittel in einer Menge verabreicht werden, die subtherapeutisch oder subprophylaktisch ist, wenn sie alleine verabreicht werden, jedoch therapeutisch oder prophylaktisch ist, wenn sie zusammen verabreicht werden. Kombinationen von drei oder mehr Arzneimitteln sind analog möglich. Verfahren zur Kombinationstherapie schließen eine Co-Verabreichung einer einzigen Formulierung ein, die alle aktiven Bestandteile enthält; eine im wesentlichen zeitgleiche Verabreichung von mehr als einer Formulierung; und eine Verabreichung von zwei oder mehr aktiven Mitteln, die getrennt formuliert sind.

E. Beispiele

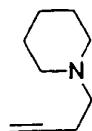
Beispiel 1



1-(4-Brom-benzyl)-piperidin

[0131] Eine Lösung von 4-Brombenzaldehyd (5 g), Piperidin (2,9 ml) und Essigsäure (1,5 ml) in DCE (65 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (6,9 g) behandelt. Nach 27 Stunden wurde die resultierende Mischung mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung (50 ml) behandelt und mit DCM (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und verdampft. Eine Kugelrohrdestillation des Rückstands (160°C , 5 mm Hg) ergab die Titelverbindung als ein schwachgelbes Öl (5,9 g).

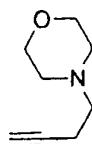
Beispiel 2



1-But-3-inyl-piperidin

[0132] Eine Lösung von Toluol-4-sulfonsäure-but-3-inylester (45,0 g) und Piperidin (40 ml) in Ethanol (70 ml) wurde mit einer Lösung von Kaliumcarbonat (27,8 g) in Wasser (70 ml) behandelt. Die Mischung wurde bei 80°C für 2 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit DCM (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und verdampft. Eine Destillation des Rückstands (110°C , 30 mm Hg) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (17,3 g).

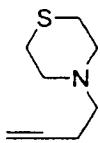
Beispiel 3



4-But-3-inyl-morpholin

[0133] Dieses kann analog zu Beispiel 2 unter Verwendung von Morpholin hergestellt werden.

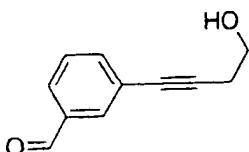
Beispiel 4



4-But-3-inyl-thiomorpholin

[0134] Dieses kann analog zu Beispiel 2 unter Verwendung von Thiomorpholin hergestellt werden.

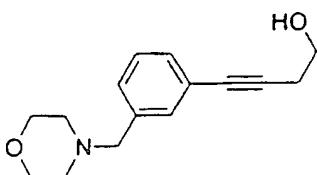
Beispiel 5



3-(4-Hydroxy-but-1-inyl)-benzaldehyd

[0135] Ein 1 l-Dreihalsrundkolben wurde mit einem magnetischen Rührstab, einem Kondensator mit einem Stickstoffeinlaß und zwei Stopfen ausgerüstet. Das Gefäß wurde mit 3-Brombenzaldehyd (18,5 g), 3-Butin-1-ol (10,5 g), Triethylamin (100 ml) und THF (100 ml) gefüllt. Zu dieser Mischung wurde dann $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,4 g) und CuBrMe_2S (0,405 g) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zum Rückfluß unter Verwendung eines Heizmantels erwärmt. Nach 4 Stunden, wenn TCL einen vollständigen Verbrauch des Bromids zeigte, konnte die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen, wurde in einen 1 l-Rundkolben überführt und unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in 250 ml Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel wurden aus dem Filtrat unter verminderter Druck entfernt, um die Titelverbindung als schwachgelbes Öl (16,8 g) zu ergeben.

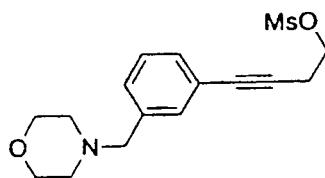
Beispiel 6



4-(3-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-in-1-ol

[0136] Ein 1 l-Dreihalsrundkolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Gummiseptum mit einem Stickstoffeinlaß und einem Stopfen ausgerüstet. Der Kolben wurde mit dem Produkt aus Beispiel 5 (14,6 g) und Dichlormethan (250 ml) gefüllt. Morpholin (8,85 ml) wurde zugegeben, und dann wurde zu dieser gut gerührten Reaktionsmischung Natriumtriacetoxyborhydrid (32 g) in vier gleichen Portionen zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Wässrige NaOH (10% w/v, 75 ml) wurde zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde in einen 1 l-Scheidetrichter überführt, zu dem Wasser (100 ml) dann zugegeben wurde. Nach Trennung der Schichten wurde die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (30 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel wurden aus dem Filtrat unter verminderter Druck entfernt, um das Produkt als gelbes Öl zu ergeben. Das Rohprodukt wurde durch Filtration durch ein Polster von Silicagel (Ethylacetat/Hexane; 7:3) gereinigt, um die Titelverbindung als ein schwachgelbes Öl (13,7 g) zu ergeben.

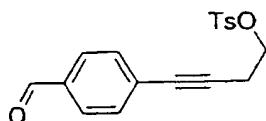
Beispiel 7



Methansulfonic acid-4-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-inylester

[0137] Ein 500 ml-Einhalsrundkolben wurde mit einem magnetischen Rührstab und einem Gummiseptum mit einem Stickstoffeinlaß ausgerüstet. Das Gefäß wurde mit dem Produkt aus Beispiel 6 (13,6 g), Dichlormethan (100 ml) und Triethylamin (8,43 ml) gefüllt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C in einem Eisbad gekühlt, und eine Lösung von Methansulfonylchlorid (6,93 g) in Dichlormethan (10 ml) wurde tropfenweise über 30 Minuten zugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und die Reaktionsmischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach einer Stunde, wenn eine TLC einen vollständigen Umsatz anzeigen sollte, wurden 50 ml Eiswasser zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde zu einem 500 ml-Scheidetrichter überführt. Der organische Extrakt wurde getrennt und mit wässriger NaHCO₃, Salzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurden die Lösungsmittel unter verminderterem Druck verdampft (Rotationsverdampfung, 30°C), um die Titelverbindung als schwachgelbes Gummi (17,5 g) zu ergeben.

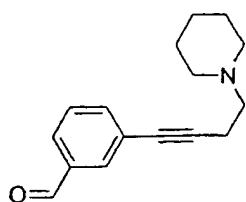
Beispiel 8



Toluol-4-sulfonic acid-4-(4-formylphenyl)-but-3-inylester

[0138] Eine Mischung von 4-Brombenzaldehyd (25,0 g), Kaliumcarbonat (46,6 g), Kupfer(I)-iodid (1,0 g), Triphenylphosphin (2,8 g), 10% Palladium auf Kohlenstoff (288 mg) in Wasser (250 ml) und DME (250 ml) wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt und 3-Butin-1-ol (25 ml) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf 90°C für 16 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt und durch ein Polster von Celite filtriert. Das Polster wurde mit DCM (3 × 50 ml) gewaschen und das Filtrat mit Wasser (100 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 400 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mit Toluol (2 × 100 ml) azeotropiert, um einen braunen Feststoff (2,1 g) zu ergeben. Zu einer Lösung dieses Feststoffs und Triethylamin (7,1 ml) in DCM (100 ml) wurde p-Toluolsulfonylchlorid bei 0°C zugegeben. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur über eine Zeitdauer von 2,5 Stunden erwärmt, mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit DCM (2 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 40 ml) und Salzlösung (40 ml) gewaschen und dann getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (10–20% Ethylacetat/Hexan) ergab die Titelverbindung als ein gelbes Öl (6,7 g).

Beispiel 9

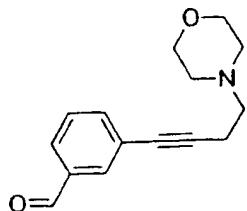


3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl-benzaldehyde

[0139] Eine Mischung aus 3-Brombenzaldehyd (0,58 ml), Kaliumcarbonat (1,73 g), Kupfer(I)-iodid (38 mg), Triphenylphosphin (105 mg), 10% Palladium auf Kohlenstoff (220 mg) in Wasser (10 ml) und DME (5 ml) wurde bei Raumtemperatur für 20 Minuten gerührt und mit einer Lösung des Produkts aus Beispiel 2 (1,7 g) in DME (5 ml) behandelt. Die resultierende Mischung wurde bei 80°C für 16 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur

gekühlt und durch ein Polster von Celite filtriert. Das Polster wurde mit DCM (5×20 ml) gewaschen und das Filtrat mit Wasser (30 ml) verdünnt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2×30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0–3% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein schwachgelbes Öl (734 mg).

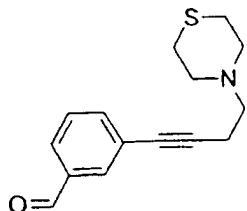
Beispiel 10



3-(4-Morpholin-4-yl-but-1-inyl)-benzaldehyd

[0140] Dieses kann analog zu Beispiel 9 unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 3 hergestellt werden.

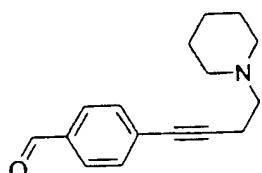
Beispiel 11



3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-inyl)-benzaldehyd

[0141] Dieses kann analog zu Beispiel 9 unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4 hergestellt werden.

Beispiel 12



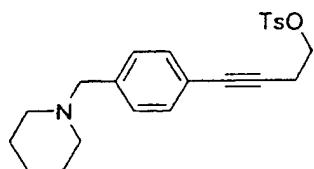
4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)benzaldehyd

[0142] Verfahren A: Zu einer Lösung des Produkts aus Beispiel 8 (8,0 g) in 1-Butanol (20 ml) wurde Piperidin (2,4 ml) gefolgt von Natriumcarbonat (1,3 g) und Kaliumiodid (81 mg) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde bei 80°C für 16 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit DCM (2×400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (6–8% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein braunes Öl (4,6 einer 1:1 Mischung der Titelverbindung und 1-[4-(4-Dibutoxymethylphenyl)-but-3-inyl]-piperidin).

[0143] Verfahren B: Zu einer Mischung aus $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,57 g, 0,81 mmol, 0,01 Äquivalente) und CuI (0,31 g, 1,6 mmol, 0,02 Äquivalente) wurde THF (180 ml) und Et_3N (90 ml, 0,64 mol, 8,0 Äquivalente) unter N_2 zugegeben. Ein Strom aus N_2 wurde durch die Lösung für 15 Minuten durchgeperlt, und dann wurde 1-But-3-inyl-piperidin (11,7 g, 85 mmol, 1,05 Äquivalente) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Ein weißer Niederschlag ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$) wurde durch Filtration gesammelt und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde unter verminderter Druck konzentriert, und der resultierende Rückstand wurde in EtOAc wieder aufgelöst. Die EtOAc-Lösung wurde mit 1 M NaOH (aq.) zweimal gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und dann direkt auf ein kleines Polster aus Silicagel (neutralisiert mit 5% Et_3N in Hexanen) gegossen, welches dann mit EtOAc gewaschen wurde. Das Filtrat wurde unter verminderter Druck konzentriert.

riert, um das Produkt als ein dunkelbraunes Öl (18,1 g, 75 mmol, 92%) zu ergeben, das ohne weitere Reinigung (Reinheit > 95% durch HPLC) verwendet wurde. MS (Elektrospray): Masse berechnet für C₁₆H₁₉ON, 241,1; m/z gefunden, 242,2 [M + H]⁺.

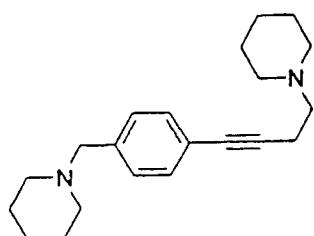
Beispiel 13



Toluol-4-sulfonic acid-4-(4-piperidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-inylester

[0144] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 8 (2,0 g), Piperidin (0,91 ml) und Essigsäure (0,42 ml) in DCM (100 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (1,95 g) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (30 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2 × 300 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in DCM (100 ml) verdünnt und durch ein Polster aus Silicagel geführt. Das Polster wurde mit DCM (3 × 200 ml) gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde unter verminderterem Druck konzentriert, um die Titelverbindung als ein braunes Öl (2,3 g) zu ergeben.

Beispiel 14

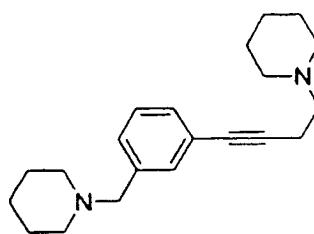


1-[4-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin

$$K_i = 1,6 \text{ nM}$$

[0145] Eine Mischung des Produkts aus Beispiel 1 (254 mg), Kaliumcarbonat (346 mg), Kupfer(I)-iodid (7,6 mg), Triphenylphosphin (21 mg), 10% Palladium auf Kohlenstoff (43 mg) in Wasser (2 ml) und DME (1 ml) wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt und mit einer Lösung des Produktes aus Beispiel 2 (343 mg) in DME (1 ml) behandelt. Die resultierende Mischung wurde bei 80°C für 16 Stunden erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und durch ein Polster von Celite filtriert. Das Polster wurde mit DCM (3 × 3 ml) gewaschen und das Filtrat mit Wasser (3 ml) verdünnt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2 × 3 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (2,5%–5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (88 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,33 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,68–2,56 (m, 4H), 2,50–2,43 (m, 4H), 2,39–2,30 (m, 4H), 1,64–1,52 (m, 8H), 1,48–1,38 (m, 4H).

Beispiel 15

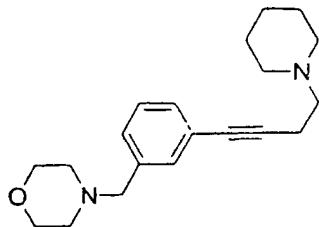


1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin

$$K_i = 0,8 \text{ nM}$$

[0146] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 9 (193 mg) und Piperidin (0,09 ml) in DCE (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (254 mg) behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Kaliumhydroxidlösung (2 ml) behandelt und mit DCM (2×3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0–8% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein schwachgelbes Öl (65 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,35 (br s, 1H), 7,28–7,21 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,67–2,57 (m, 4H), 2,50–2,43 (m, 4H), 2,39–2,31 (m, 4H), 1,63–1,53 (m, 8H), 1,48–1,38 (m, 4H).

Beispiel 16



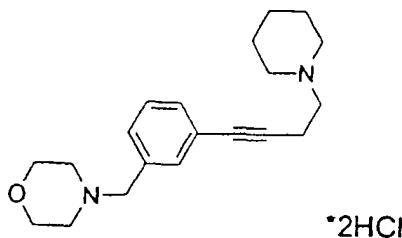
4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-morpholin

$$K_i = 0,8 \text{ nM}$$

[0147] Verfahren A: Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 9 (193 mg) und Morpholin (0,08 ml) in DCE (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (254 mg) behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Kaliumhydroxidlösung (2 ml) behandelt und mit DCM (2×3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstandes (0–8% in 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein schwachgelbes Öl (188 mg). $^{+1}\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,36 (br s, 1H), 7,30–7,22 (m, 3H), 3,70 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,51–2,40 (m, 8H), 1,64–1,57 (m, 4H), 1,48–1,41 (m, 2H).

[0148] Verfahren B: Ein 500 ml-Dreihalsrundkolben wurde mit einem magnetischen Rührstab, einem Zugabetrichter, einem Thermometer und einem Gummiseptum mit einem Stickstoffeinlaß ausgerüstet. Das Gefäß wurde mit Piperidin (54 ml) und wasserfreiem Ethanol (25 ml) gefüllt. Die Lösung wurde auf 0°C in einem Eisbad gekühlt, und eine Lösung des Produkts aus Beispiel 7 (17,5 g) in wasserfreiem Ethanol (30 ml) wurde zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, und die Reaktionsmischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 14 Stunden, wenn die Reaktion als durch HPLC vollständig beurteilt wurde, wurde die Reaktionsmischung zu einem 500 ml Rundkolben geführt und unter verminderterem Druck zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (300 ml) gelöst, mit 5%iger wäßriger NaOH (75 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter verminderterem Druck konzentriert, um ein Öl (20 g) zu ergeben, was durch HPLC und $^1\text{H-NMR}$ bestimmt wurde, um eine 85:15-Mischung der Titelverbindung und 4-(3-Pent-4-en-1-inyl-benzyl)-morpholin zu enthalten.

Beispiel 17

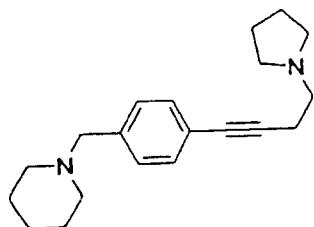


4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-morpholin-dihydrochlorid

[0149] Ein 3 l-Dreihalsrundkolben wurde mit dem Produkt aus Beispiel 16, Verfahren B (77,0 g, 0,25 mol) gefüllt. Dazu wurde absoluter Ethanol (385 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde gerührt und auf ungefähr 0°C in einem Eisbad gekühlt. HCl in Dioxan (4 N, 126,5 ml) wurde tropfenweise über 0,5 h zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die viskose Reaktionsmischung wurde zu einem 500 ml Zugabetrichter überführt und dann in einem langsamem, stetigen Strom in einen 3 l-Dreihalsrundkolben, der Ether (500 ml) enthält, zugegeben, während die Kolbenin-

halte gerührt wurden. Der Zugabettreicher wurde mit absolutem EtOH (115 ml) gespült, was anschließend zur Etherlösung zugegeben wurde. Ether (500 ml) wurde über einen Zugabettreicher in einem langsamen, stetigen Strom zugegeben. Dies resultierte in der Bildung eines schwach hellbraunen Niederschlags. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Mehr Ether (500 ml) wurde zugegeben, und die Suspension wurde auf 0°C gekühlt und bei dieser Temperatur 3 Stunden gehalten, während für gerührt wurde. Das Produkt wurde durch Saugfiltration unter Verwendung einer Glasfritte mit mittlerer Porosität (Filtration war langsam) gesammelt. Der Filterkuchen wurde aufgebrochen und mit absolutem EtOH/Et₂O (1:3, 2 × 75 ml) gewaschen. Das Produkt wurde unter Hausvakuum und anschließend in einem Vakuumofen bei 35°C für 24 Stunden getrocknet. Das Dihydrochloridsalz wurde als ein cremefarbenes Pulver (80,7 g) erhalten. HPLC und ¹H-NMR zeigten, daß das Produkt > 95% rein ist. Ein 2 l-Dreihalsrundkolben, der mit einem Zugabettreicher, einem Rückflußkondensator und einem mechanischen Rührer ausgerüstet war, wurde mit dem rohen Dihydrochloridsalz (80,0 g) gefüllt. Absoluter EtOH (160 ml) wurde zugegeben, und die resultierende Suspension auf ungefähr 50°C erwärmt. Ether (320 ml) wurde in einem langsamen Strom über den Zugabettreicher zugegeben. Das Erwärmen wurde unterbrochen und die Suspension langsam auf Raumtemperatur unter Rühren über etwa 4 Stunden abgekühlt. Der Kolben wurde in einem Eisbad gekühlt, gerührt und bei 0–5°C für ungefähr 3 Stunden gehalten. Der Niederschlag wurde durch Saugfiltration unter Verwendung einer Glasfritte mit mittlerer Porosität (Filtration war langsam) gesammelt. Der Filterkuchen wurde aufgebrochen und mit kaltem EtOH/Et₂O (1:2, 2 × 75 ml) gewaschen. Das Produkt wurde in vacuo bei 35°C getrocknet. Die Titelverbindung wurde als ein cremefarbenes Pulver (76,2) erhalten. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH): 1,56 (bm, 1H), 1,82–1,85 (m, 3H), 1,96–1,99 (m, 2H), 2,99–3,07 (m, 4H); 3,17–3,24 (m, 2H), 3,30–3,41 (m, 6H), 3,62 (bd, d J = 12,7 Hz, 2H), 3,79 (bt, J = 12,6 Hz, 2H), 4,01 (bd, J = 12,5 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 7,46–7,69 (m, 1H), 7,53–7,56 (m, 2H), 7,25 (m, 1H).

Beispiel 18

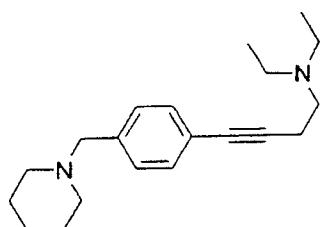


1-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin

$$K_i = 2,0 \text{ nM}$$

[0150] Eine Mischung des Produkts aus Beispiel 13 (199 mg), Pyrrolidin (0,084 ml) und Kaliumcarbonat (69 mg) in 1:1 Ethanol/Wasser (6 ml) wurde bei 80°C für 16 Stunden erwärmt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0–5% 2 M ethanolisches Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein schwachgelbes Öl (60 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,78–2,73 (m, 2H), 2,64–2,57 (m, 6H), 2,35 (br s, 4H), 1,82–1,78 (m, 4H), 1,59–1,53 (m, 4H), 1,45–1,40 (m, 2H).

Beispiel 19

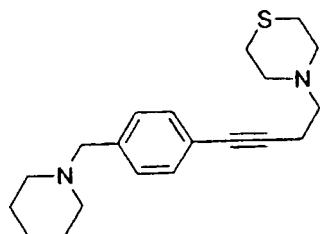


Diethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-inyl]-amin

$$K_i = 2,4 \text{ nM}$$

[0151] Eine Mischung des Produkts aus Beispiel 13 (199 mg), Diethylamin (0,104 ml) und Kaliumcarbonat (69 mg) in 1:1 Ethanol/Wasser (6 ml) wurde auf 80°C für 16 Stunden erwärmt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0–5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein schwachgelbes Öl (21 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,81–2,73 (m, 2H), 2,64–2,51 (m, 6H), 2,35 (bs, 4H), 1,82–1,78 (m, 3H), 1,59–1,53 (m, 4H), 1,44–1,39 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Beispiel 20

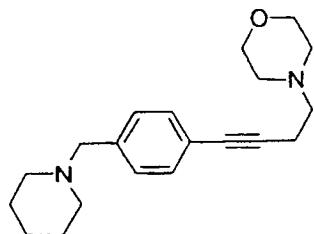


4-[4-(4-Piperidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-inyl]-thiomorpholin

$$K_i = 6,0 \text{ nM}$$

[0152] Eine Mischung des Produkts aus Beispiel 13 (199 mg), Thiomorpholin (0,062 ml) und Kaliumcarbonat (69 mg) in 1:1 Ethanol/Wasser (6 ml) wurde bei 80°C für 16 h erwärmt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0–5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein schwachgelbes Öl (27 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,83–2,80 (m, 4H), 2,74–2,68 (m, 6H), 2,59–2,55 (m, 2H), 2,35 (br s, 4H), 1,59–1,53 (m, 4H), 1,44–1,39 (m, 2H).

Beispiel 21

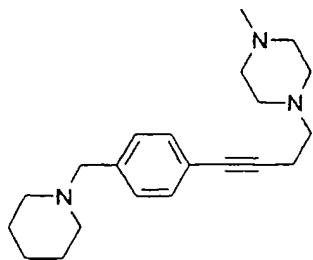


4-[4-(4-Piperidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-inyl]morpholin

$$K_i = 15 \text{ nM}$$

[0153] Eine Mischung des Produkts aus Beispiel 13 (199 mg), Morphin (0,052 ml) und Kaliumcarbonat (69 mg) in 1:1 Ethanol/Wasser (6 ml) wurde bei 80°C für 16 Stunden erwärmt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0–5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein schwachgelbes Öl (40 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,72–2,58 (m, 4H), 2,54 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,35 (br s, 4H), 1,59–1,53 (m, 4H), 1,44–1,40 (m, 2H).

Beispiel 22

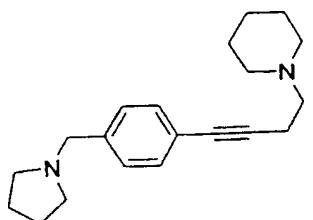


1-Methyl-4-[4-(4-piperidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-inyl]-piperazin

 $K_i = 21 \text{ nM}$

[0154] Eine Mischung des Produkts aus Beispiel 13 (199 mg), 1-Methylpiperazin (0,067 ml) und Kaliumcarbonat (69 mg) in 1:1 Ethanol/Wasser (6 ml) wurde bei 80°C für 16 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Wasser (10 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde mit DCM ($2 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0–5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (13 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,32 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 2H), 7,23 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,71–2,46 (m, 12H), 2,35 (br s, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,59–1,53 (m, 4H), 1,45–1,38 (m, 2H).

Beispiel 23

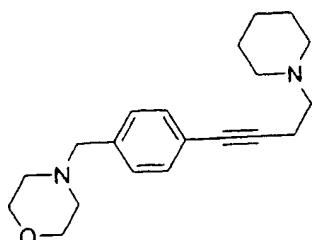


1-[4-(4-Pyrrolidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-inyl]-piperidin

 $K_i = 1,4 \text{ nM}$

[0155] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), Pyrrolidin (0,125 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM ($2 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (73 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,24 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,50–2,45 (m, 8H), 1,79–1,76 (m, 4H), 1,63–1,57 (m, 4H), 1,47–1,41 (m, 2H).

Beispiel 24

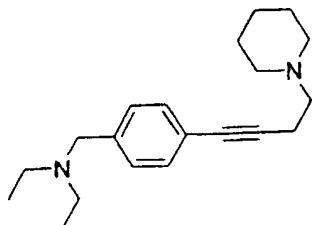


4-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-morpholin

 $K_i = 5,5 \text{ nM}$

[0156] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), Morpholin (0,131 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein gelbes Öl (53 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,50–2,41 (m, 8H), 1,63–1,57 (m, 4H), 1,48–1,42 (m, 2H).

Beispiel 25

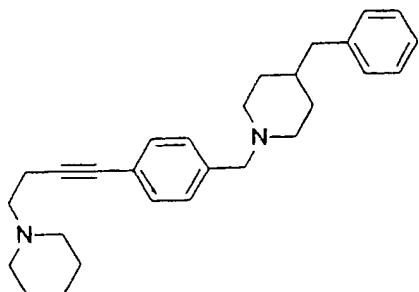


Diethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-amin

$$K_i = 1,1 \text{ nM}$$

[0157] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), Diethylamin (0,155 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (61 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,52–2,45 (m, 8H), 1,63–1,57 (m, 4H), 1,47–1,41 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Beispiel 26

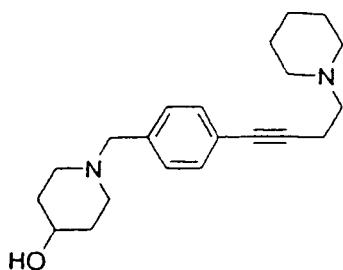


1-{4-[4-(4-Benzylpiperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-inyl}-piperidin

$$K_i = 2,9 \text{ nM}$$

[0158] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), 4-Benzylpiperidin (0,264 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (80 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,28–7,15 (m, 5H), 7,12 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,83–2,80 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,68–2,56 (m, 4H), 2,52 (d, 7,0 Hz, 2H), 2,46 (br s, 4H), 1,87 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 1,62–1,57 (m, 6H), 1,53–1,41 (m, 3H), 1,34–1,24 (m, 2H).

Beispiel 27

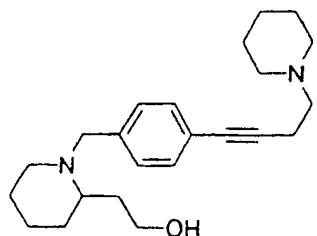


1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-4-ol

$$K_i = 1,7 \text{ nM}$$

[0159] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), 4-Hydroxypiperidin (152 mg) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (60 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,72–3,65 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,75–2,57 (m, 6H), 2,47 (br s, 4H), 2,13 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 1,90–1,84 (m, 2H), 1,63–1,53 (m, 5H), 1,47–1,41 (m, 3H).

Beispiel 28

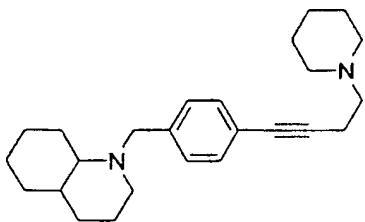


2-{1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-2-yl}-ethanol

$$K_i = 0,4 \text{ nM}$$

[0160] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), 2-Piperidinethanol (194 mg) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung in 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (90 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,15 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,95–3,90 (m, 1H), 3,77–3,71 (m, 1H), 3,43 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,96–2,90 (m, 1H), 2,74–2,57 (m, 7H), 2,47 (br s, 5H), 2,20–2,12 (m, 1H), 1,97–1,25 (m, 11H).

Beispiel 29

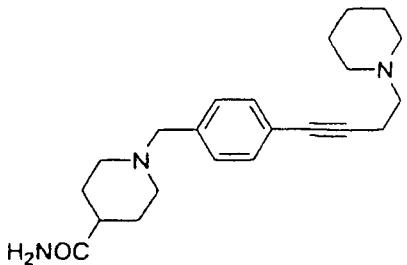


1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-decahydrochinolin

 $K_i = 0,8 \text{ nM}$

[0161] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), Decahydrochinolin (0,224 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM ($2 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (29 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,32 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,21 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 4,03 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H), 3,19 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H), 2,77 (d, $J = 11,1 \text{ Hz}$, 1H), 2,68–2,57 (m, 5H), 2,47 (br s, 5H), 2,23–2,18 (m, 1H), 1,95–0,83 (m, 18H).

Beispiel 30

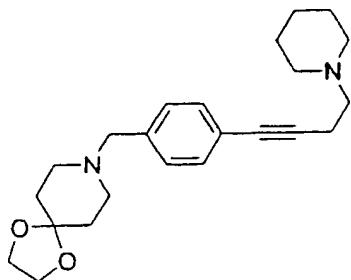


1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid

 $K_i = 1,6 \text{ nM}$

[0162] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), Isonipeptamid (192 mg) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM ($2 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderterem Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (87 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,33 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,67–2,57 (m, 4H), 2,51–2,45 (m, 8H), 1,77–1,71 (m, 5H), 1,63–1,57 (m, 4H), 1,47–1,42 (m, 2H).

Beispiel 31

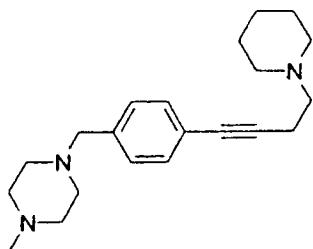


8-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan

$$K_i = 1,8 \text{ nM}$$

[0163] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (0,192 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (108 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,45 (br s, 1 H), 5,31 (br s, 1 H), 3,46 (s, 2H), 2,92–2,87 (m, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,47 (br s, 4H), 2,19–2,11 (m, 1H), 2,02–1,95 (m, 2H), 1,87–1,83 (m, 2H), 1,79–1,57 (m, 7H), 1,47–1,41 (m, 2H).

Beispiel 32

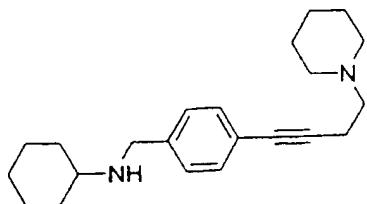


1-Methyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin

$$K_i = 0,7 \text{ nM}$$

[0164] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), 1-Methylpiperazin (0,166 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (65 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,47 (br s, 12H), 2,28 (s, 3H), 1,62–1,57 (m, 4H), 1,47–1,41 (m, 2H).

Beispiel 33

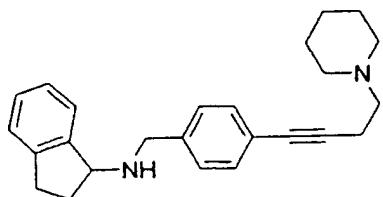


Cyclohexyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-amin

$$K_i = 0,5 \text{ nM}$$

[0165] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), Cyclohexylamin (0,172 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (95 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,49–2,40 (m, 5H), 1,92–1,86 (m, 2H), 1,76–1,69 (m, 2H), 1,62–1,54 (m, 4H), 1,47–1,41 (m, 2H), 1,29–1,05 (m, 6H).

Beispiel 34

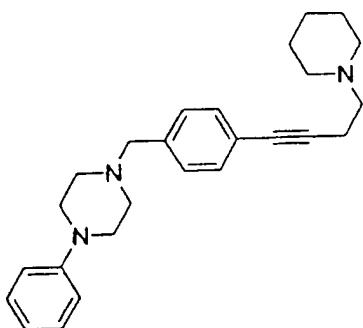


Indan-1-yl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]amin

$$K_i = 1,3 \text{ nM}$$

[0166] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), 1-Aminoindan (0,192 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (118 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,37–7,28 (m, 8H), 4,27 (t, 6,6 Hz, 1H), 3,88 (d, 5,6 Hz, 2H), 3,05–2,97 (m, 1H), 2,85–2,77 (m, 1H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,49–2,57 (m, 5H), 1,90–1,82 (m, 1H), 1,63–1,57 (m, 4H), 1,47–1,41 (m, 2H).

Beispiel 35

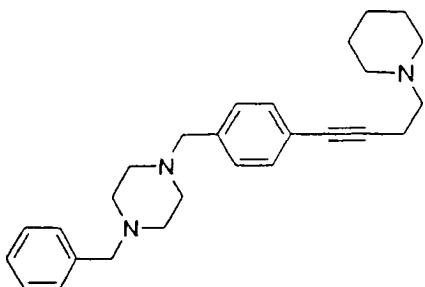


1-Phenyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperazin

 $K_i = 7,0 \text{ nM}$

[0167] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), 1-Phenylpiperazin (0,229 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM ($2 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (38 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,17 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,09–7,05 (m, 4H), 6,74 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,67 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,01 (t, 4,9 Hz, 4H), 2,50–2,39 (m, 8H), 2,29 (br s, 4H), 1,45–1,37 (m, 4H), 1,30–1,23 (m, 2H).

Beispiel 36

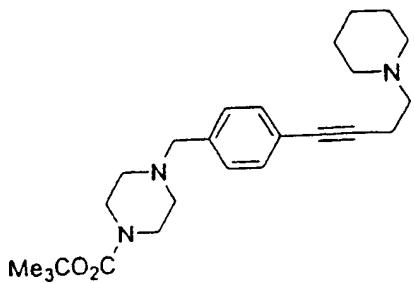


1-Benzyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin

 $K_i = 9,0 \text{ nM}$

[0168] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), 1-Benzylpiperazin (0,261 ml) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM ($2 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (136 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,38–7,21 (m, 9H), 3,51 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,68–2,56 (m, 4H), 2,46 (br s, 10H), 1,62–1,56 (m, 6H), 1,47–1,42 (m, 2H).

Beispiel 37

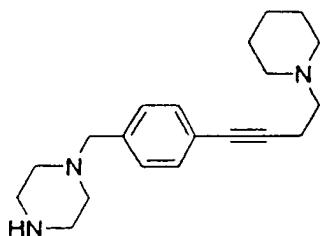


4-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester

 $K_i = 15 \text{ nM}$

[0169] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 12 (241 mg), tert-Butyl-1-piperazincarboxylat (559 mg) und Essigsäure (0,067 ml) in DCM (2 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (318 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM ($2 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (218 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,43–3,40 (m, 4H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,47 (br s, 4H), 2,36 (br s, 4H), 1,64–1,57 (m, 6H), 1,45 (s, 9H).

Beispiel 38

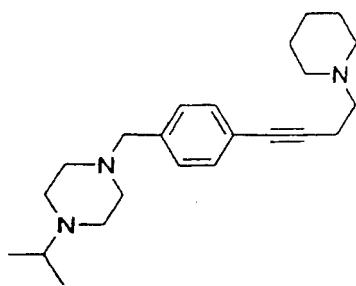


1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperazin

 $K_i = 1,3 \text{ nM}$

[0170] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 37 (184 mg) in 1,4-Dioxan (7 ml) wurde mit 4 N HCl in 1,4-Dioxan bei Raumtemperatur für 16 Stunden behandelt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und die resultierende Mischung wurde mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit 10%igem Methanol in DCM ($2 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (1–6% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (97 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,91 (t, $J = 4,8 \text{ Hz}$; 4H), 2,69–2,58 (m, 4H), 2,48–2,43 (m, 8H), 1,64–1,58 (m, 4H), 1,47–1,41 (m, 2H).

Beispiel 39

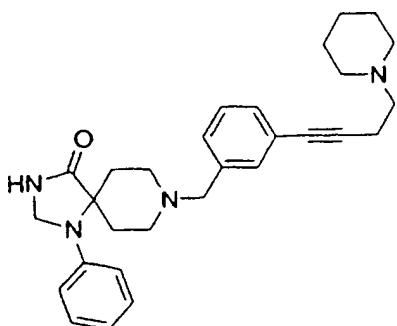


1-Isopropyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperazin

 $K_i = 1,3 \text{ nM}$

[0171] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 38 (74 mg), Aceton (5 ml) und Essigsäure (0,014 ml) in DCM (3 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (67 mg) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 16 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (10 ml) behandelt. Die wäßrige Phase wurde mit DCM ($2 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter verminderter Druck konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands (0,5–5,5% 2 M methanolischer Ammoniak/DCM) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (65 mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,33 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,23 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,68–2,47 (m, 16H), 1,66 (br s, 1H), 1,63–1,57 (m, 4H), 1,48–1,41 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 2H).

Beispiel 40

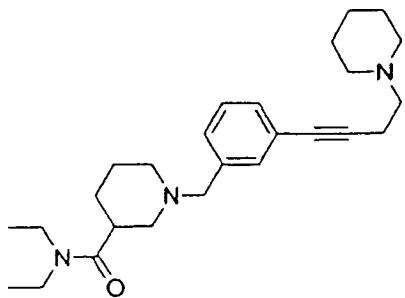


1-Phenyl-8-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on

 $K_i = 2,0 \text{ nM}$

[0172] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von 1-Phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,41 (s, 1H), 7,32–7,21 (m, 5H), 6,94–6,85 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,84–2,58 (m, 10H), 2,47 (bs, 4H), 1,65 (d, 23,2 Hz, 2H), 1,62–1,58 (m, 4H), 1,47–1,43 (m, 2H).

Beispiel 41

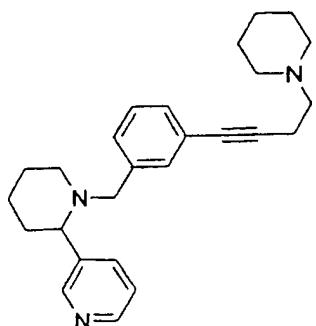


1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-3-carbonsäurediethylamid

 $K_i = 3,0 \text{ nM}$

[0173] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von Piperidin-3-carbonsäurediethylamid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,36 (s, 1H), 7,28–7,21 (m, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,38–3,25 (m, 4H), 2,87–2,81 (m, 2H), 2,75–2,57 (m, 5H), 2,46–2,42 (m, 4H), 2,19 (t, $J = 11,1 \text{ Hz}$, 1H), 1,99–1,94 (m, 1H), 1,77–1,42 (m, 10H), 3,94 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H), 1,07 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H).

Beispiel 42

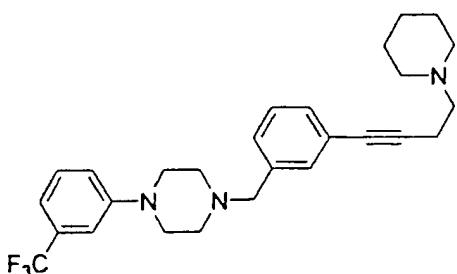


1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2,3']bipyridinyl

 $K_i = 11 \text{ nM}$

[0174] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von 1,2,3,4,5,6-Hexahydro[2,3']bipyridinyl. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,64 (d, $J = 2,6 \text{ Hz}$, 1H), 8,50–8,48 (m 1H), 7,80 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,81–7,12 (m, 5H), 3,64 (d, $J = 13,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,17–3,13 (m, 1H), 2,94 (d, $J = 11,4 \text{ Hz}$, 1H), 2,79 (d, $J = 13,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,60–2,58 (m, 4H), 2,47 (bs, 4H), 1,96–1,90 (m, 1H), 1,82–1,75 (m, 2H), 1,66–1,39 (m, 10H).

Beispiel 43



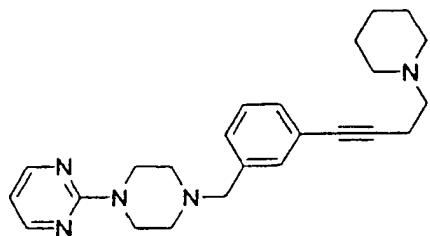
1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin

 $K_i = 91 \text{ nM}$

[0175] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von 1-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazin. $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl₃): 7,39 (s, 1H), 7,35–7,22 (m, 4H), 7,10–7,03 (m, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,24 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,69–2,58 (m, 8H), 2,47 bs, 4H), 1,63–1,58 (m, 4H), 1,47–1,42 (m, 2H).

Beispiel 44

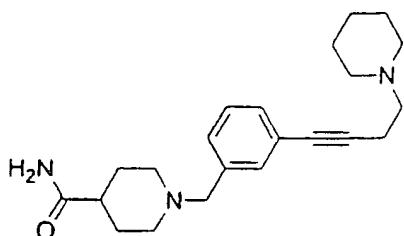


2-{4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperazin-1-yl}-pyrimidin

 $K_i = 9,0 \text{ nM}$

[0176] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von 2-Piperazin-1-yl-pyrimidin. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,29 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31–7,22 (m, 3H), 6,46 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,68–2,58 (m, 4H), 2,59–2,47 (m, 8H), 1,72–1,57 (m, 4H), 1,47–1,41 (m, 2H).

Beispiel 45

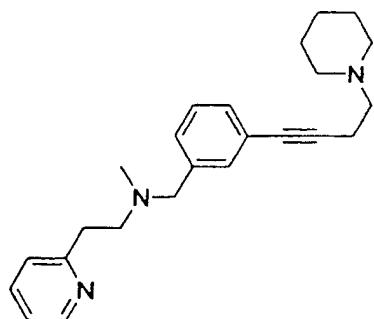


1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid

 $K_i = 2,0 \text{ nM}$

[0177] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von Piperidin-4-carbonsäureamid. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,29 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31–7,23 (m, 3H), 4,38–4,31 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,70–2,55 (m, 4H), 2,48–2,42 (m, 8H), 2,19–2,13 (m, 2H), 1,81–1,78 (m, 2H), 1,63–1,60 (m, 2H), 1,46–1,45 (m, 2H).

Beispiel 46

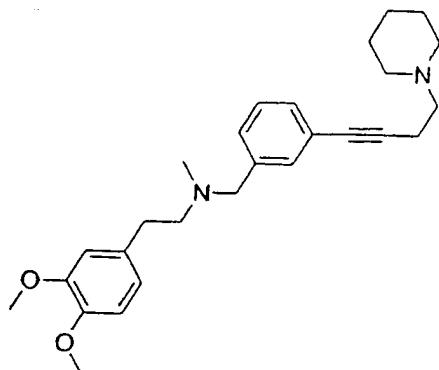


Methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amin

 $K_i = 4,0 \text{ nM}$

[0178] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von Methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)amin. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,53–8,51 (m, 1H), 7,61–7,56 (m, 1H), 7,30–7,09 (m, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,02–2,98 (m, 2H), 2,82–2,78 (m, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,47 (bs, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,63–1,57 (m, 4H), 1,47–1,42 (m, 2H).

Beispiel 47

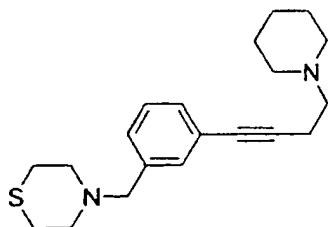


[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]amin

 $K_i = 3,0 \text{ nM}$

[0179] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von [2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]methylamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,36 (s, 1H), 7,29–7,20 (m, 3H), 6,80–6,71 (m, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,51 (s, 2H), 2,78–2,75 (m, 2H), 2,68–2,57 (m, 6H), 2,46 (bs, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,63–1,59 (m, 4H), 1,47–1,44 (m, 2H).

Beispiel 48

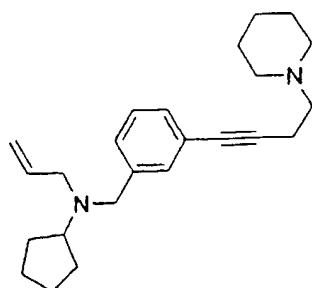


4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin

 $K_i = 1,0 \text{ nM}$

[0180] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von Thiomorpholin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (s, 1H), 7,29–7,20 (m, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,69–2,57 (m, 12H), 2,47 (s, 4H), 1,63–1,57 (m, 4H), 1,47–1,42 (m, 2H).

Beispiel 49

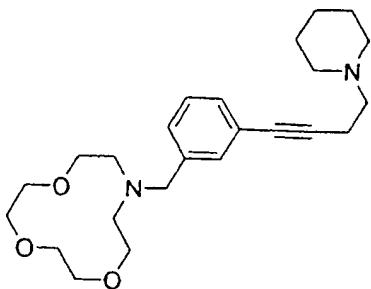


Allylcyclopentyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]amin

 $K_i = 2,0 \text{ nM}$

[0181] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von Allylcyclopentylamin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,37 (s, 1H), 7,26–7,18 (m, 3H), 5,94–5,84 (m, 1H), 5,16–5,09 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,13–3,07 (m, 3H), 2,69–2,57 (m, 4H), 2,47 (bs, 4H), 1,81–1,75 (m, 2H), 1,67–1,43 (m, 12H).

Beispiel 50

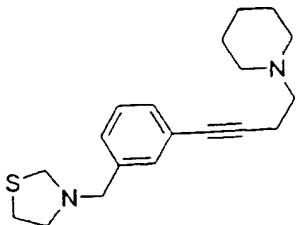


10-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-1,4,7-trioxa-10-aza-cyclododecan

 $K_i = 2,0 \text{ nM}$

[0182] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von 1,4,7-Trioxa-10-aza-cyclododecan. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,38 (s, 1H), 7,30–7,19 (m, 3H), 3,72–2,69 (m, 8H), 3,64–3,62 (m, 6H), 2,74 (t, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 4H), 2,68–2,58 (m, 4H), 2,47 (bs, 4H), 1,63–1,57 (m, 4H), 1,47–1,43 (m, 2H).

Beispiel 51

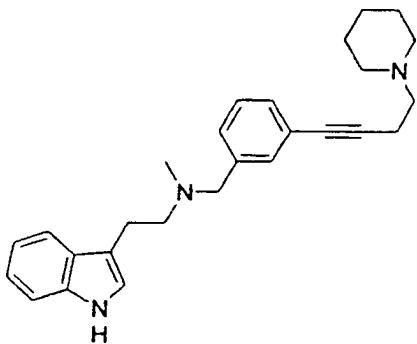


1-[4-(3-Thiazolidin-3-ylmethyl-phenyl)-but-3-inyl]-piperidin

 $K_i = 1,0 \text{ nM}$

[0183] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von Thiazolidin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,41 (s, 1H), 7,32–7,23 (m, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,09 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 2,95 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,68–2,58 (m, 4H), 2,47 (bs, 4H), 1,63–1,58 (m, 4H), 1,47–1,43 (m, 2H).

Beispiel 52

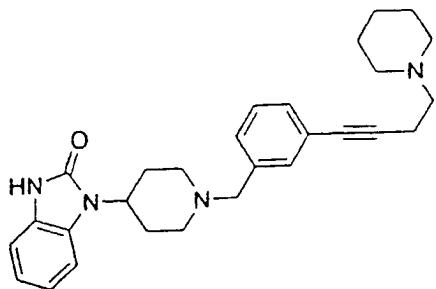


[2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]amin

 $K_i = 2,0 \text{ nM}$

[0184] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von [2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,11 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36–7,01 (m, 8H), 3,54 (s, 2H), 3,00–2,96 (m, 2H), 2,75–2,58 (m, 6H), 2,48 (bs, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,63–1,59 (m, 4H), 1,47–1,43 (m, 2H).

Beispiel 53

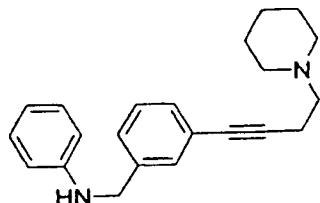


1-{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-1,3-dihydrobenzoimidazol-2-on

 $K_i = 1,0 \text{ nM}$

[0185] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von 1-Piperidin-4-yl-1,3-dihydrobenzoimidazol-2-on.
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,35 (s, 1H), 7,29–7,21 (m, 3H), 5,41 (d, $J = 30,1$ Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,90 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,47 (bs, 4H), 2,19–2,11 (m, 1H), 2,02–1,96 (m, 2H), 1,88–1,63 (m, 4H), 1,62–1,57 (m, 4H), 1,47–1,42 (m, 2H).

Beispiel 54

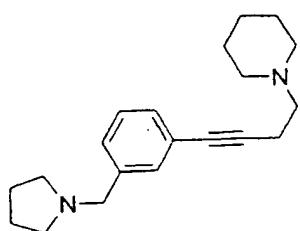


Phenyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]amin

 $K_i = 110 \text{ nM}$

[0186] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von Anilin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,41 (s, 1H), 7,40–7,24 (m, 3H), 7,19–7,15 (m, 2H), 6,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,63–6,61 (m, 2H), 4,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,03 (bs, 1H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,46 (bs, 4H), 2,18 (s, 1H), 1,62–1,57 (m, 4H), 1,47–1,44 (m, 2H).

Beispiel 55

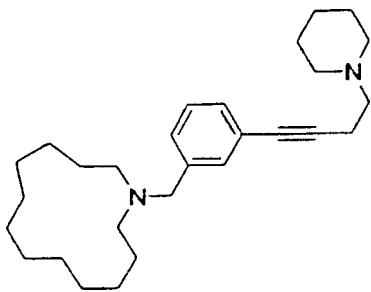


1-[4-(3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-inyl]-piperidin

 $K_i = 1,0 \text{ nM}$

[0187] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von Pyrrolidin. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,37 (s, 1H), 7,28–7,22 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,68–2,57 (m, 4H), 2,51–2,46 (m, 8H), 1,79–1,76 (m, 4H), 1,47–1,43 (m, 2H).

Beispiel 56

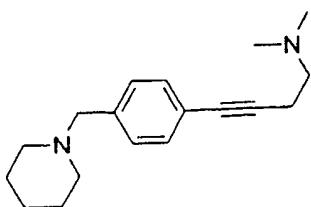


1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-azacyclotridecan

 $K_i = 13 \text{ nM}$

[0188] Hergestellt analog Beispiel 15 unter Verwendung von Azacyclotridecan. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,37 (s, 1H), 7,28–7,19 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,50 (bs, 4H), 2,36–2,33 (m, 8H), 1,65–1,38 (m, 26H).

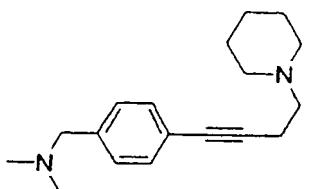
Beispiel 57



Dimethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-inyl]amin

[0189] Dieses kann analog Beispiel 19 unter Verwendung von Dimethylaminhydrochlorid hergestellt werden.

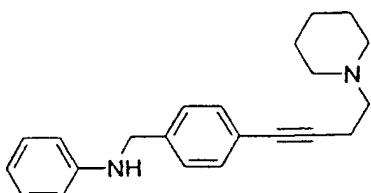
Beispiel 58



Dimethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]amin

[0190] Dieses kann analog Beispiel 23 unter Verwendung von Dimethylaminhydrochlorid hergestellt werden.

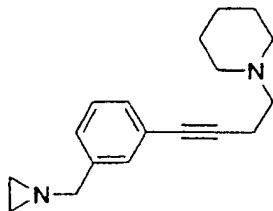
Beispiel 59



Phenyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]amin

[0191] Dieses kann analog Beispiel 23 unter Verwendung von Anilin hergestellt werden.

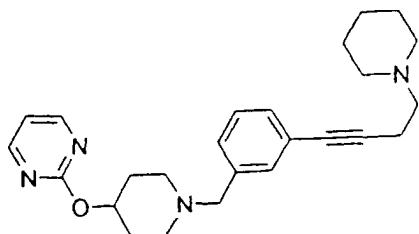
Beispiel 60



1-[4-(3-Aziridin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-inyl]-piperidin

[0192] Dieses kann analog Beispiel 15 unter Verwendung von Aziridinhydrochlorid hergestellt werden.

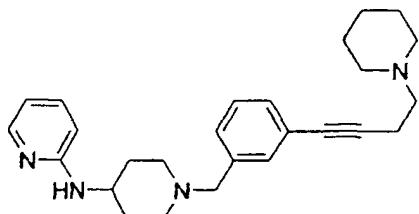
Beispiel 61



2-{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-4-yloxy}-pyrimidin

[0193] Dieses kann analog Beispiel 15 unter Verwendung von 2-(Piperidin-4-yloxy)-pyrimidin hergestellt werden.

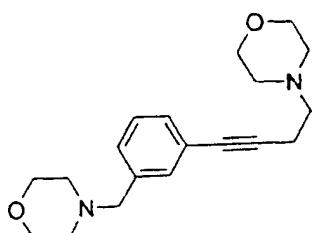
Beispiel 62



{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-pyridin-2-yl-amin

[0194] Dieses kann hergestellt werden analog zu Beispiel 15 unter Verwendung von Piperidin-4-yl-pyridin-2-yl-amin.

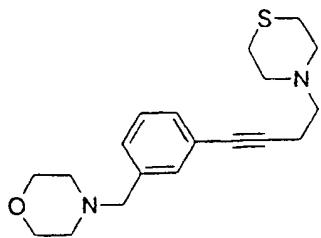
Beispiel 63



4-[4-(3-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-inyl]-morpholin

[0195] Dieses kann hergestellt werden analog Beispiel 15 unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 10 und Morpholin.

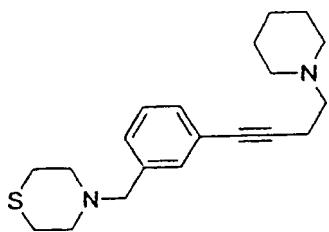
Beispiel 64



4-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-inyl)-benzyl]-morpholin

[0196] Dieses kann hergestellt werden analog Beispiel 15 unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 11 und Morpholin.

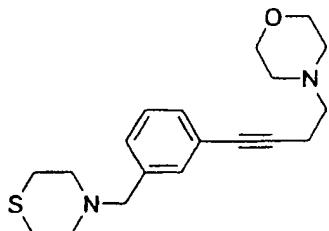
Beispiel 65



4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-thiomorpholin

[0197] Dieses kann hergestellt werden analog Beispiel 15 unter Verwendung von Thiomorpholin.

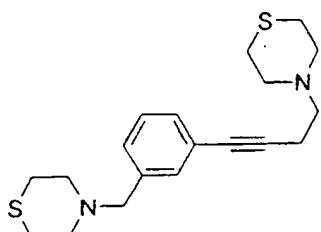
Beispiel 66



4-[4-(3-Thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-inyl]-morpholin.

[0198] Dieses kann hergestellt werden analog Beispiel 15 unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 10 und Thiomorpholin.

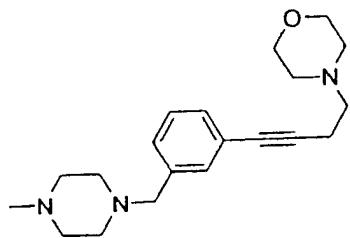
Beispiel 67



4-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-inyl)-benzyl]-thiomorpholin

[0199] Dieses kann hergestellt werden analog Beispiel 15 unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 11 und Thiomorpholin.

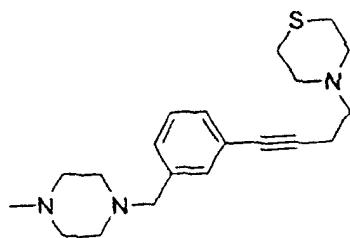
Beispiel 68



4-{4-[3-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-inyl}-morpholin

[0200] Dieses kann hergestellt werden analog Beispiel 15 unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 10 und 1-Methylpiperazin.

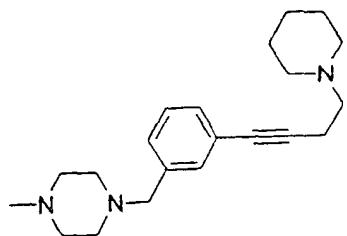
Beispiel 69



4-{4-[3-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-inyl}-thiomorpholin

[0201] Dieses kann hergestellt werden analog zu Beispiel 15 unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 11 und 1-Methylpiperazin.

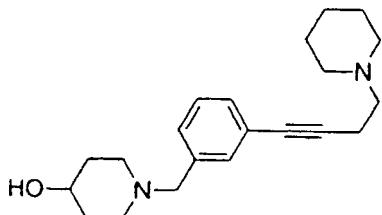
Beispiel 70



1-Methyl-4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperazin

[0202] Dieses kann hergestellt werden analog zu Beispiel 15 unter Verwendung von 1-Methylpiperazin.

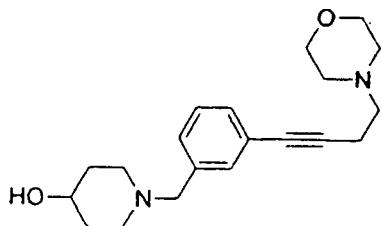
Beispiel 71



1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-4-ol

[0203] Dieses kann hergestellt werden analog zu Beispiel 15 unter Verwendung von Piperidin-4-ol.

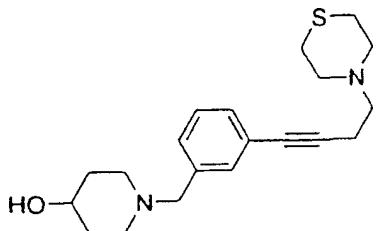
Beispiel 72



1-[3-(4-Morpholin-4-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-4-ol

[0204] Dieses kann hergestellt werden analog zu Beispiel 15 unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 10 und Piperidin-4-ol.

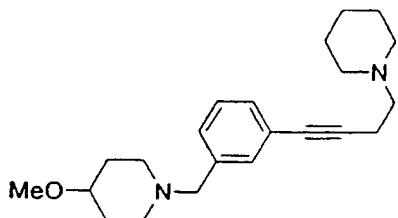
Beispiel 73



1-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-inyl)-benzyl]-piperidin-4-ol

[0205] Dieses kann hergestellt werden analog zu Beispiel 15 unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 11 und Piperidin-4-ol.

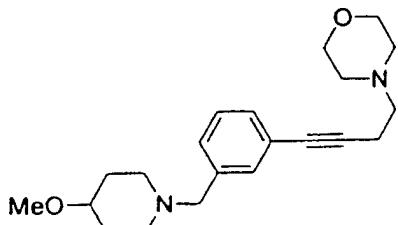
Beispiel 74



1-{4-[3-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-inyl}-piperidin

[0206] Dieses kann hergestellt werden analog zu Beispiel 15 unter Verwendung von 4-Methoxypiperidin.

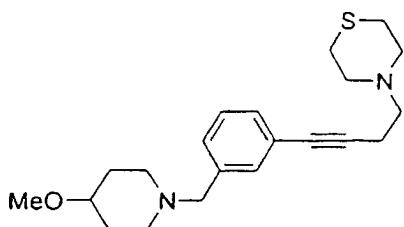
Beispiel 75



4-{3-[3-(4-Methoxypiperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-inyl}-morpholin

[0207] Dieses kann hergestellt werden analog zu Beispiel 15 unter Verwendung des Produkts aus Beispiel 10 und 4-Methoxypiperidin.

Beispiel 76



4-{4-[3-(4-Methoxypiperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-inyl}-thiomorpholin

[0208] Dieses kann hergestellt werden analog zu Beispiel 15 unter Verwendung des Produkts von Beispiel 11 und 4-Methoxypiperidin.

Beispiel 77

BIOLOGISCHE VERFAHREN

In vitro

Transfektion von Zellen mit menschlichem Histaminrezeptor

[0209] Eine 10 cm-Gewebekulturschale mit einer konfluenten Monoschicht von SK-N-MC-Zellen wurde zwei Tage vor der Transfektion aufgetrennt. Unter Verwendung eines sterilen Verfahrens wurde das Medium entfernt und die Zellen aus der Schale durch die Zugabe von Trypsin herausgetrennt. Ein Fünftel der Zellen wurde dann auf eine neue 10 cm-Schale plaziert. Die Zellen wurden in einem Inkubator von 37°C mit 5% CO₂ in Minimal Essential Media Eagle mit 10% Fötalrinderserum gezüchtet. Nach zwei Tagen waren Zellen zu etwa 80% konfluent. Diese wurden aus der Schale mit Trypsin entfernt und in einer klinischen Zentrifuge pelletisiert. Das Pellet wurde dann wieder in 400 µl Vollmedium suspendiert und zu einer Elektroporationsküvette mit einem 0,4 cm Zwischenraum zwischen den Elektroden überführt. Ein Mikrogramm an superverwickelter H₃-Rezeptor-cDNA wurde zu den Zellen zugegeben und vermischt. Die Spannung für die Elektroporation wurde auf 0,25 kV eingestellt, die Kapazität wurde auf 960 µF eingestellt. Nach der Elektroporation wurden die Zellen in 10 ml Vollmedium verdünnt und auf vier 10 cm Schalen ausplattiert. Aufgrund der Variabilität in der Effizienz der Elektroporation wurden vier unterschiedliche Konzentrationen an Zellen ausplattiert. Die verwendeten Verhältnisse waren: 1:20, 1:10, 1:5, wobei der Rest der Zellen zur vierten Schale zugegeben wurde. Die Zellen konnten sich für 24 Stunden vor der Zugabe des Selektionsmediums (Vollmedium mit 600 µg/ml G418) erholen. Nach 10 Tagen wurden die Schalen für überlebende Zellkolonien analysiert. Schalen mit gut isolierten Kolonien wurden verwendet. Die Zellen aus einzelnen Kolonien wurden isoliert und getestet. SK-N-MC-Zellen wurden verwendet, da sie eine effiziente Kopplung zur Inhibierung von Adenylatcyclase geben. Die Klone, welche die robusteste Inhibierung von Adenylatcyclase in Ansprechung auf Histamin gaben, wurden für eine weitere Untersuchung verwendet.

[³H]-N-Methylhistaminbindung

[0210] Zellpellets aus Histamin-H₃-Rezeptor-exprimierenden SK-N-MC-Zellen wurden in 20 mM TrisHCl/0,5 mM EDTA homogenisiert. Überstehende Flüssigkeiten aus einem 800 g Spin wurden gesammelt, bei 30.000 g für 30 Minuten rezentrifugiert. Die Pellets wurden in 50 mM Tris/5 mM EDTA (pH 7,4) wieder homogenisiert. Die Membrane wurden mit 0,8 nM [³H]-N-Methylhistamin plus/minus Testverbindungen für 45 Minuten bei 25°C inkubiert und durch Schnellfiltration über GF/C-Glasfaserfilter (vorbehandelt mit 0,3% Polyethylenimin) geertet, gefolgt von 4 Waschungen mit eiskaltem Puffer. Die Filter wurden getrocknet, zu einem 4 ml Szintillationscocktail zugegeben und dann auf einem Flüssigkeitsszintillationszähler gezählt. Eine nicht-spezifische Bindung wurde mit 10 µM Histamin definiert. Die pK_i-Werte wurden basierend auf einem K_d von 800 pM und einer Ligandenkonzentration ([L]) von 800 pM gemäß der folgenden Formel berechnet:

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L]/(K_d)))$$

In vivo

Erläuterung von oraler Absorption und Blut-Hirn-Schrankenpenetrationsprofilen von H₃-Rezeptorantagonisten in der Ratte.

[0211] Ein in vivo-System der Ratte wurde verwendet, um die Blut-Hirn-Schrankenpenetrationsprofile und Kinetiken von verschiedenen H₃-Rezeptorantagonisten nach einer einzigen oralen Bolusverabreichung zu bestimmen.

[0212] Weibliche Sprague-Dawley-Ratten (etwa 300 Gramm Körpergewicht) wurden gemäß institutioneller Standards gehalten und konnten sich für wenigstens 7 Tage vor der Untersuchung akklimatisieren. Jeder H₃-Antagonist wurde in 0,5% Hydroxypropylmethylcellulose bei einer Konzentration von 1 mg/ml für eine orale Dosierung formuliert. Die Testverbindung wurde jedem der acht Tiere als eine einzige orale Dosis von 10 ml/kg (10 mg/kg) verabreicht. Verbleibende Dosierungslösung wurde zur Analyse aufbewahrt. Zwei Tiere aus jeder ursprünglichen Gruppe von acht wurden euthanisiert über eine CO₂-Erstickung nach t = 1, 6, 24 und 48 Stunden. Nachdem jedes Tier euthanisiert worden war, wurden 0,1 ml seines Bluts über eine Herzpunktur entnommen, und sein Gehirn wurde über eine Zerlegung der Schädelknochen entfernt und in einem vorgewogenen konischen 50 ml Rohr auf Trockeneis angeordnet.

[0213] Das Blut wurde zu 0,3 ml von 6%iger Trichloressigsäure zugegeben, und die angesäuerte Probe wurde gevortext und dann zentrifugiert (5 Minuten bei 14.000 UPM in einer Mikrozentrifuge). Die klare überstehende Flüssigkeit wurde zur Analyse aufbewahrt. Das gefrorene Gehirn wurde gewogen, in 6%iger Trichloressigsäure (3 ml/g Feuchtgewicht des Gewebes) homogenisiert und dann zentrifugiert. Die klare überstehende Flüssigkeit wurde zur Analyse aufbewahrt. Die überstehenden Flüssigkeiten aus den Blut- und Gehirnproben wurden durch Flüssigchromatographie mit Massenspektraldetektion unter Verwendung einer selektiven Reaktionsüberwachung (LC-MS/MS) analysiert. Das LC-Verfahren verwendete eine Phenomenex Polar RP-Säule (2 × 50 mm) und einen linearen Lösungsmittelgradienten aus Wasser und Acetonitril (beide 1% in Essigsäure).

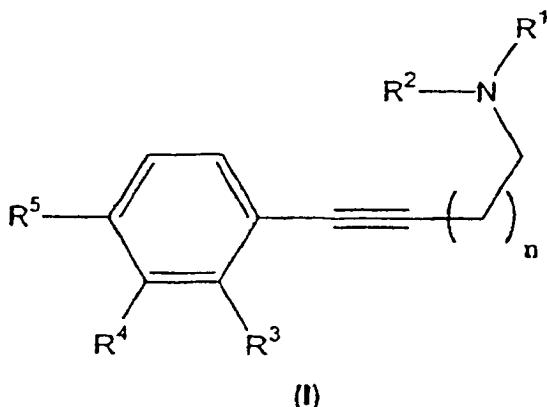
[0214] Graphen der H₃-Rezeptorantagonistenkonzentration gegen die Zeit für das Blut und das Gehirn wurden aus den LC-MS/MS-Ergebnissen erzeugt. Die mittlere Verweilzeit (MRT) des H₃-Rezeptorantagonisten, im Blut oder im Gehirn, wurde aus dem Verhältnis des Bereichs des ersten Momentkurve (AUMC) zu dem Bereich unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) berechnet: AUMC/AUC. Der Blut-Gehirn-Schrankenindex wurde aus dem log von AUC_{Gehirn}/AUC_{Blut} berechnet.

F. Andere Ausführungsformen

[0215] Die Merkmale und Vorteile der Erfindung werden einem Fachmann auf dem Gebiet angesichts der Diskussion, Beispiele, Ausführungsformen und Ansprüche, auf die sich diese Erfindung bezieht, offenbar werden. Die Erfindung zieht ebenfalls Variationen und Anpassungen innerhalb der Fähigkeiten eines Fachmanns in Erwägung, basierend auf der hierin bezüglich der Schlüsselmerkmale und Vorteile der Erfindung getroffenen Offenbarung.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 1 ist;

R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus C_{1-3} -Alkyl, Allyl und C_{3-8} -Cycloalkyl, oder zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie angefügt sind, einen nicht-aromatischen, 4-7-gliedrigen Heterocyclen bilden, optional einschließend bis zu zwei zusätzliche Heteroatome, die unabhängig ausgewählt sind aus O, S und N; einer von R^3 , R^4 und R^5 G ist, einer der verbleibenden zwei Wasserstoff ist und der andere ausgewählt wird aus Wasserstoff, Fluor und Chlor;

$G L^2 Q$ ist;

L^2 Methylen ist;

$Q NR^8 R^9$ ist, wobei R^8 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, 6-9-gliedrigem Carbocyclen, 3-12-gliedrigem Heterocyclen, Phenyl, (5-9-gliedrigem Heterocyclen) C_{1-6} -Alkylen und ($Phenyl)C_{1-6}$ -Alkylen; und wobei R^9 unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, 6-9-gliedrigem Carbocyclen, 3-12-gliedrigem Heterocyclen, Phenyl, (5-9-gliedrigem Heterocyclen) C_{1-6} -Alkylen und ($Phenyl)C_{1-6}$ -Alkylen; oder

Q ein gesättigter 3-13-gliedriger, N-verknüpfter Heterocyclen ist, wobei, zusätzlich zum N-verknüpfenden Stickstoff, der 3-13-gliedrige Heterocyclen optional zwischen 1 und 3 zusätzliche Heteroatome enthalten kann, die unabhängig ausgewählt sind aus O, S und N;

wobei jede der obigen Alkyl-, Alkylen-, Alkenyl-, Heterocyclen-, Cycloalkyl-, Carbocyclen- und Arylgruppen der Formel (I) unabhängig und optional jeweils mit zwischen 1 und 3 Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig ausgewählt sind aus Methoxy, Halogen, Amino, Nitro, Hydroxyl und C_{1-3} -Alkyl;

und wobei 1-3 Substituenten von Q ferner unabhängig ausgewählt sein können (zusätzlich zu dem vorangehenden Absatz) aus tert-Butyloxycarbonyl, Carboxamid, C_{1-6} -Alkyl, 5-6-gliedrigem Heterocyclen, $N(C_{1-6})Alkyl(5-9-gliedrigem Heterocyclen)$, $NH(5-9-gliedrigem Heterocyclen)$, $O(5-9-gliedrigem Heterocyclen)$, (5-9-gliedrigem Heterocyclen) C_{1-3} -Alkylen, Phenyl, C_{1-2} -Hydroxyalkylen, C_{2-6} -Alkoxy, (C_{3-6} -Cycloalkyl)-O-, Phenyl, ($Phenyl)C_{1-3}$ -Alkylen und ($Phenyl)C_{1-3}$ -Alkylen-O-, und wobei die Substituentengruppen von Q optional zwischen 1 und 3 Substituenten aufweisen können, die unabhängig ausgewählt sind aus Trifluormethyl, Halogen, Nitro, Cyano und Hydroxy;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester oder Amid derselben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei NR^1R^2 zusammen Piperidinyl, Methylpiperidinyl, Dimethylamino, Pyrrolidinyl, Diethylamino, Methylethylamino, Ethylpropylamino oder Dipropylamino bilden.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei NR^1R^2 zusammen Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Diethylamino bilden.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei NR^1R^2 zusammen Piperidinyl oder Pyrrolidinyl bilden.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei eines von R^4 und R^5 G ist.

6. Verbindung nach Anspruch 5, wobei R^4 G ist.

7. Verbindung nach Anspruch 5, wobei R^5 G ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei n 1 ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Q ein gesättigter, N-verknüpfter, Stickstoff-enthaltender Heterocyclen ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei Q ausgewählt ist aus substituiertem oder nicht-substituiertem Piperidinyl, substituiertem oder nicht-substituiertem Piperazinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl und Morpholinyl.

11. Verbindung nach Anspruch 10, wobei substituiertes Q ausgewählt ist aus $N-(C_{1-6}Alkyl)piperazinyl$, $N-Phenyl-piperazinyl$, 1,3,8-Triaza-spiro[4.5]decyl und 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]decyl.

12. Verbindung nach Anspruch 9, wobei Q ein einwertiger Rest eines Amins ist, ausgewählt aus Aziridin, 1,4,7-Trioxa-10-aza-cyclododecan, Thiazolidin, 1-Phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on, Piperidin-3-carbonsäurediethylamid, 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[2,3']bipyridinyl, 4-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazin, 2-Piperazin-1-yl-pyrimidin, Piperidin-4-carbonsäureamid, Methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)amin, [2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-methylamin, Thiomorpholinyl, Alkyl-cyclopentylamin, [2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-methylamin, 1-Piperidin-4-yl-1,3-dihydrobenzoimidazol-2-on, 2-(Piperidin-4-yloxy)-pyrimidin, Piperidin-4-yl-pyridin-2-yl-amin, Phenylamin, Pyridin-2-ylamin.

13. Verbindung nach Anspruch 11, wobei Q ausgewählt ist aus N-Morpholinyl und N-Piperidinyl, optional substituiert mit zwischen 1 und 3 Substituenten ausgewählt aus Hydroxyl, Carboxamid, C₁₋₆-Alkyl, 5-9-gliedrigem Heterocyclyl, N(C₁₋₆-Alkyl)(5-9-gliedrigem Heterocyclyl), NH(5-9-gliedrigem Heterocyclyl), (5-9-gliedrigem Heterocyclyl)C₁₋₃-Alkylen, C₁₋₂-Hydroxyalkylen, O(5-9-gliedrigem Heterocyclyl), C₁₋₆-Alkoxy, (C₃₋₆-Cycloalkyl)-O-, Phenyl, (Phenyl)C₁₋₃-alkylen und (Phenyl)C₁₋₃-alkylen-O- wobei jede der obigen Heterocyclyl-, Phenyl- und Alkylgruppen optional substituiert sein kann mit von 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind von Halogen, Nitro, Cycano und C₁₋₃-Alkyl.

14. Verbindung nach Anspruch 11, wobei Q substituiert ist mit einem Substituenten umfassend eine C₁₋₆-Heterocyclyl-Gruppe, ausgewählt aus: Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Thiofuryl, Imidazolyl, (Imidazolyl)C₁₋₆-alkylen, Oxazolyl, Thiazolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Benzimidazolyl, 2-Oxobenzimidazolyl, (Tetrazolyl)C₁₋₆-alkylen, Tetrazolyl, (Triazolyl)C₁₋₆-Alkylen, Triazolyl, (Pyrrolyl)C₁₋₆-alkylen und Pyrrolyl.

15. Verbindung nach Anspruch 14, wobei Q substituiertes oder nicht-substituiertes N-Morpholinyl ist.

16. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁸ Wasserstoff ist.

17. Verbindung nach Anspruch 16, wobei R⁹ ausgewählt ist aus Phenyl oder 5-9-gliedrigem aromatischen Heterocyclyl, wobei das Phenyl oder aromatische Heterocyclyl optional substituiert ist mit 1-3 Substituenten ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano und C₁₋₃-Alkyl.

18. Verbindung nach Anspruch 17, wobei R⁹ ausgewählt ist aus substituiertem oder nicht-substituiertem Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Thiofuryl, Imidazolyl, (Imidazolyl)C₁₋₆-alkylen, Oxazolyl, Thiazolyl, 2,3-Dihydro-indolyl, Benzimidazolyl, 2-Oxobenzimidazolyl, (Tetrazolyl)C₁₋₆-alkylen, Tetrazolyl, (Triazolyl)C₁₋₆-alkylen, Triazolyl, (Pyrrolyl)C₁₋₆-alkylen und Pyrrolyl.

19. Verbindung nach Anspruch 18, wobei R⁹ substituiertes oder nicht-substituiertes Phenyl ist.

20. Verbindung nach Anspruch 18, wobei R⁹ substituiertes oder nicht-substituiertes Pyridyl ist.

21. Verbindung nach Anspruch 1, wobei n 1 ist;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus C₂-Alkyl oder zusammen mit dem Stickstoff an dem sie angefügt sind, einen nicht-aromatischen, 5-6-gliedrigen Heterocyclyl bilden, optional einschließend ein zusätzliches Heteroatom, das unabhängig ausgewählt ist aus O, S und N;

einer von R³, R⁴ und R⁵ G ist und die zwei verbleibenden H sind;

G L²Q ist;

L² Methylen ist;

Q NR⁸R⁹ ist, wobei R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₂-Alkyl, C₃-Alkenyl, 6-9-gliedrigem Carbocyclyl, 3-12-gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, (5-9-gliedrigem Heterocyclyl)C₂-Alkylen und (Phenyl)C₂-alkylen; und R⁹ unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₂-Alkyl, C₃-Alkenyl, 6-9-gliedrigem Carbocyclyl, 3-12-gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, (5-9-gliedrigem Heterocyclyl)C₂-alkylen und (Phenyl)C₂-alkylen; oder

Q ein gesättigter, 3-13-gliedriger, N-verknüpfter Heterocyclyl ist, wobei, zusätzlich zu dem N-verknüpfenden Stickstoff, der 3-13-gliedrige Heterocyclyl optional zwischen 1 und 3 zusätzliche Heteroatome enthalten kann, die ausgewählt sind aus O, S und N;

wobei jede der obigen Alkyl-, Alkylen-, Alkenyl-, Alkenylen-, Heterocyclyl- und Carbocyclylgruppen jeweils unabhängig und optional substituiert sein können mit zwischen 1 und 3 Substituenten, die ausgewählt sind aus Methoxy, Halogen, Amino, Nitro, Hydroxyl und C₁₋₃-Alkyl; und

und wobei Substituenten von Q ferner ausgewählt sein können aus tert-Butyloxycarbonyl, Carboxamid, 5-9-gliedrigem Heterocyclyl, NH(6-gliedrigem Heterocyclyl), O(6-gliedrigem Heterocyclyl), Phenyl, C₂-Hydroxyalkylen, Hydroxy, Benzyl, und wobei jede der obigen Heterocyclyl-, Phenyl- und Alkylsubstituentengruppen von Q optional mit Trifluormethyl substituiert sein können;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester oder Amid derselben.

22. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

(a) NR¹R² zusammen Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Diethylamino bilden, und

(b) Q ausgewählt ist aus substituiertem oder nicht-substituiertem Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Thiomorpholinyl und Morpholinyl.

23. Verbindung nach Anspruch 1, wobei (a) NR¹R² zusammen Piperidinyl oder Pyrrolidinyl bilden, (b) n 1

ist und (c) Q ausgewählt ist aus Morpholinyl und Piperidinyl.

24. Verbindung nach Anspruch 23, wobei Q Morpholinyl oder substituiertes Morpholinyl ist.

25. Verbindung nach Anspruch 1, wobei NR¹R² zusammen Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Diethylamino bilden,
n 1 ist,
und

wobei Q NR⁸R⁹ ist und R⁸ H ist und R⁹ ausgewählt ist aus Phenyl oder aromatischem 5–9-gliedrigem Heterocyclyl, wobei das Phenyl oder Heterocyclyl optional mit 1–3 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus Halogen, Nitro, Cyano und C_{1–3}-Alkyl.

26. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus: 1-[4-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-butyl-1-ynyl)-benzyl]-morpholin-dihydrochlorid; 1-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; Diethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-amin; 4-[4-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-thiomorpholin; 4-[4-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 1-Methyl-4-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperazin; 1-[4-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 4-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; Diethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(4-Benzyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-piperidin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 2-{1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-2-yl}-ethanol; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-decahydro-chinolin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; 8-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan; 1-Methyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; Cyclohexyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; Indan-1-yl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-Phenyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-Benzyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 4-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin-1-carbonsäuretertbutylester; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-t-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-Isopropyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-Phenyl-8-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-3-carbosäurediethylamid; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2.3']bipyridinyl; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-piperazin; 2-{4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin-1-yl}-pyrimidin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; Methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-2-pyridin-2-yl-ethyl)-amin; [2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; Allyl-cyclopentyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 10-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4,7-trioxa-10-aza-cyclododecan; 1-[4-(3-Thiazolidin-3-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; [2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; Phenyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-azacyclotridecan; Dimethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-amin; Dimethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; Phenyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(3-aziridin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 2-{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yloxy}-pyrimidin; {1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-pyridin-2-yl-amin; 4-[4-(3-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; 4-[4-(3-Thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[3-(4-Thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-thiomorpholin; 4-[4-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-morpholin; 1-Methyl-4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-Morpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-{4-[3-(4-Methoxypiperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl}-piperidin; 4-[4-(3-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-morpholin; und 4-[4-(3-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-thiomorpholin.

27. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus: 1-[4-(4-Piperidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-ynyl]piperidin; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin-dihydrochlorid; 1-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; 1-[4-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; Diethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 2-{1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-2-yl}-ethanol; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-decahydro-chinolin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; 8-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid;

din-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan; 1-Methyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; Cyclohexyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; Indan-1-yl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-Isopropyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-Phenyl-8-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; Allylcyclopentyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 10-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4,7-trioxa-10-aza-cyclododecan; 1-[4-(3-Thiazolidin-3-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; [2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; und 1-[4-(3-Pyrrolidin-1-ylmethylphenyl)-but-3-ynyl]-piperidin.

28. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus: 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin und 4-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; und bevorzugt die erstere.

29. Verbindung nach Anspruch 1, mit der Struktur 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin.

30. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus: 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin-dihydrochlorid; 1-Phenyl-8-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-on; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-3-carbonsäurediethylamid; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2,3']bipyridinyl; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-piperazin; 2-{4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin-1-yl}-pyrimidin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-carbonsäureamid; Methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-[2-pyridin-2-yl-ethyl]-amin; [2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]amin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; Allyl-cyclopentyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 10-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4,7-trioxa-10-aza-cyclododecan; 1-[4-(3-Thiazolidin-3-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; [2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl]methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; Phenyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; and 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-azacyclotidecan.

31. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus: Dimethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-amin; Dimethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; Phenyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amin; 1-[4-(3-Aziridin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidin; 2-{1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yloxy}-pyrimidin; {1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-pyridin-2-yl-amin; 4-[4-(3-Morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholin; 4-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; 4-[4-(3-Thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; 4-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholin; 4-{4-[3-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl}-morpholin; 4-{4-[3-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl}-thiomorpholin; 1-Methyl-4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin; 1-[3-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-Morpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-Thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[4-(3-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholin; und 4-{4-[3-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl}-thiomorpholin.

32. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff.

33. Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29, die isotopisch markiert ist, um durch PET oder SPECT detektierbar zu sein.

34. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Person mit einer Erkrankung oder einem Zustand, die bzw. der durch Histamin-H₃-Rezeptoraktivität moduliert wird.

35. Verwendung nach Anspruch 34, wobei die Erkrankung oder der Zustand ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Schlaf/Wach-Störungen, Aufwach/Schlaflosigkeitsstörungen, Migräne, Asthma, Demenz, leichte kognitive Verschlechterung (Prädemenz), Alzheimer-Krankheit, Epilepsie, Narkolepsie, Eßstörungen, Bewegungskrankheit, Vertigo, Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörungen, Lernstörungen, Gedächtnisstörungen, Schizophrenie, nasale Kongestion, allergische Rhinitis und allergische Ansprechung obe-

rer Atemwege.

36. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands, die bzw. der durch wenigstens einen Rezeptor moduliert wird, der ausgewählt ist aus dem Histamin-H₁-Rezeptor und dem Histamin H₃-Rezeptor, wobei das Medikament zur Verabreichung zusammen mit einer Antagonistverbindung für den Histamin-H₁-Rezeptor ist.

37. Verbindung nach Anspruch 36, wobei der Antagonist für Histamin-H₁-Rezeptor und die Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 in der gleichen Dosierungsform vorhanden sind.

38. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands, die bzw. der durch wenigstens einen Rezeptor moduliert wird, der ausgewählt ist aus dem Histamin-H₂-Rezeptor und dem Histamin-H₃-Rezeptor, wobei das Medikament zur Verabreichung zusammen mit einer Antagonistverbindung für Histamin-H₂-Rezeptor ist.

39. Verbindung nach Anspruch 38, wobei der Antagonist für Histamin-H₂-Rezeptor und die Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 in der gleichen Dosierungsform vorhanden sind.

40. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer oder mehrerer Störungen oder Zustände, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Schlaf/Wachstörungen, Narkolepsie und Aufwach/Schlaflosigkeitsstörungen.

41. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörungen (ADHD).

42. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer oder mehrerer Störungen oder Zustände, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Demenz, leichter kognitiver Verschlechterung (Prädemenz), kognitive Dysfunktion, Schizophrenie, Depression, manische Störungen, bipolare Störungen und Lern- und Gedächtnisstörungen.

43. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 5, 21, 22, 28 oder 29 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung einer allergischen Ansprechung oberer Atemwege, nasaler Kongestion oder allergischer Rhinitis.

44. Verfahren zum Untersuchen von Störungen, die durch den Histamin-H₃-Rezeptor vermittelt werden, umfassend eine ¹⁸F-markierte Verbindung nach Anspruch 1, 21, 22 oder 28 als eine Molekularsonde für Positronemissionstomographie (PET).

Es folgt kein Blatt Zeichnungen