



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 00 089 T2 2004.09.09**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 275 647 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 00 089.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 291 745.4**

(96) Europäischer Anmeldetag: **11.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **12.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.09.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **C07D 471/04**

**A61K 31/5025, A61P 25/00**

(30) Unionspriorität:

**0109260 12.07.2001 FR**

(73) Patentinhaber:

**Les Laboratoires Servier, Courbevoie, FR**

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR  
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Goldstein, Solo, 92150 Suresnes, FR; Poissonnet,  
Guillaume, 91400 Orsay, FR; Parmentier,  
Jean-Gilles, 92130 Issy les Moulineaux, FR;  
Lestage, Pierre, 78170 La Celle Saint Cloud, FR;  
Lockhart, Brian, 78290 Croissy sur Seine, FR**

(54) Bezeichnung: **Octahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen**

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

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

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

[0002] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in pharmakologischer Hinsicht besonders interessant aufgrund ihrer spezifischen Wechselwirkung mit zentralen histaminergischen Rezeptoren des Typs H<sub>3</sub>, wodurch sie Anwendung finden können bei der Behandlung von Nervenerkrankungen, die mit dem Altern des Gehirns verknüpft sind, Störungen der Stimmung, des Ernährungsverhaltens und des Wach-Schlaf-Rhythmus sowie des Hyperaktivitätssyndroms mit Aufmerksamkeitsdefiziten.

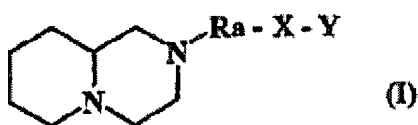
[0003] Das Altern der Bevölkerung durch Steigerung der Lebenserwartung bei der Geburt hat parallel dazu zu einem starken Anstieg des Auftretens von Nervenerkrankungen geführt, die mit dem Altern verknüpft sind, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit. Die wesentlichen klinischen Manifestationen des Alterns des Gehirns und insbesondere der mit dem Altern verknüpften Nervenerkrankungen sind Defizite der Gedächtnis- und Erkenntnisfunktionen, welche zur Demenz führen können.

[0004] Jüngere neuropharmakologische Untersuchungen im Bereich des Zentralnervensystems haben gezeigt, daß Histamin über die zentralen histaminergischen Systeme in physiologischen oder physiopathologischen Situationen die Rolle eines Neurotransmitters oder Neuromodulators spielt (Annu. Rev. Neurosci., 9 (1986), 209–254; Physiol. Rev., 71 (1991), 1–51). So konnte gezeigt werden, daß Histamin bei verschiedenen physiologischen und verhaltensmäßigen Prozessen, wie der Wärmeregulierung, der neuro-endokrinalen Steuerung, dem 24-Stunden-Rhythmus, kataleptischen Zuständen, der Motorik, der Aggressivität, des Ernährungsverhaltens, des Lernens und des Gedächtnisses sowie bei der synaptischen Plastizität von Bedeutung ist (Hass et coll., Histaminergic neurones: morphology and function, Boca Rotan, FL: CRC Press (1991), S. 196–208; Prog. Neurobiology, 63 (2001), 637–672).

[0005] Es konnte anfänglich gezeigt werden, daß von den drei Rezeptor-Untertypen (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> und H<sub>3</sub>) des Histamins der Rezeptor des Typs H<sub>3</sub> ein präsynaptischer Autorezeptor ist, der die Freisetzung von Histamin steuert (Nature, 327 (1987), 117–123). Seine Aktivierung inhibiert die Freisetzung und die Synthese des Histamins durch einen negativen Feedback-Mechanismus (Neuroscience, 23 (1987), 149–157). Weiterhin konnte die Existenz von präsynaptischen Heterorezeptoren gezeigt werden, die dazu in der Lage sind, die Freisetzung einiger Neuropeptide und einer Vielzahl von Neurotransmittern, wie Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, GABA, Acetylcholin und Glutamat zu modulieren (TIPS, 19 (1998), 177–183). Am Tier durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, daß die Erhöhung der extrasynaptischen endogenen Histamin-Spiegel über die Blockierung der Rezeptoren des Typs H<sub>3</sub> durch H<sub>3</sub>-Antagonisten es ermöglicht, die Wachsamkeitszustände, die Lernprozesse und das Gedächtnis zu verbessern, die Nahrungsaufnahme regelmäßiger zu gestalten und gegen Krampfkrisen zu wirken (Prog. Neurobiol., 63 (2000), 637–672; Neurosci. Biobehav. Rev., 24 (2000), 107–113). Als Folge davon sind die potentiellen therapeutischen Indikationen für H<sub>3</sub>-Antagonisten die Behandlung von Erkenntnisdefiziten, die mit dem Altern des Gehirns und neurodegenerativen Erkrankungen verknüpft sind, wie der Alzheimerschen Krankheit, der Parkinsonschen Krankheit, der Pickschen Krankheit, der Korsakoff-Krankheit, frontalen oder subkortikalen Demenzen vaskulären oder anderen Ursprungs sowie die Behandlung von Störungen von Stimmung, Krampfkrisen, der Hyperaktivitätssyndroms mit Aufmerksamkeitsdefiziten, der Fettsucht und von Schmerzen.

[0006] Mehrere Patentanmeldungen oder Patente, wie JP 52012188, WO 94/ 06794 oder US 3,388,128 beschreiben Verbindungen, die eine Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Gruppe aufweisen. Diese Verbindungen werden wegen ihrer vasodilatatorischen Wirkung oder ihrer günstigen Wirkung bei der Behandlung der Hypotension, der zerebralen Ischämie, von Psychosen oder Krämpfen beansprucht. Keines dieser Dokumente beschreibt oder legt für diese Verbindungen eine antagonistische Wirkung bezüglich der zentralen Histamin-Rezeptoren H<sub>3</sub> nahe, eine einzigartige Wirkung der von der Anmelderin beanspruchten Verbindungen.

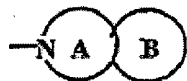
[0007] Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Verbindungen der



in der:

- Ra eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylenkette darstellt,
- X eine Gruppe ausgewählt aus W<sub>1</sub>, -C(W<sub>1</sub>)-W<sub>2</sub>-, -W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)-, -W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)W<sub>2</sub>-, -W<sub>2</sub>-Ra, worin Ra die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und -CH(OR<sub>1</sub>)- bedeutet, worin:
- W<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR<sub>2</sub> darstellt, worin R<sub>2</sub> eine Gruppe ausgewählt aus dem Wasserstoffatom, geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen, Arylgruppen, geradkettigen oder verzweigten Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylgruppen und geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acygruppen darstellt,

- $W_2$  eine Gruppe bedeutet, wie sie für  $W_1$  definiert worden ist,
- $R_1$  eine Gruppe ausgewählt aus dem Wasserstoffatom und geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylgruppen darstellt,
- wenn Y eine Aryl- oder Heteroarylgruppe darstellt, oder
- X eine Gruppe ausgewählt aus der Einfachbindung,  $-C(W_1)-$ ,  $-W_2-C(W_1)-$ ,  $-W_2Ra-$  und  $-CH(OR_1-$ , worin  $W_1$ ,  $W_2$ , Ra und  $R_1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, darstellt,
- wenn Y eine kondensierte bicyclische Gruppe der Formel bedeutet:



in der:

- A einen ungesättigten oder teilweise gesättigten Stickstoff-haltigen Heterocyclus mit 4 bis 7 Kettengliedern bedeutet, der gegebenenfalls ein zweites Heteroatom ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Oxo und geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl substituiert ist,
- B einen Phenylring bedeutet, der gegebenenfalls substituiert ist durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogenatomen, Nitrogruppen, Cyanogruppen, Hydroxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Trihalogenalkylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Acyloxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Carboxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxycarbonylgruppen, Sulfanylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylsulfanylgruppen und Aminogruppen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei gleichartige oder verschiedenartige Gruppen ausgewählt aus geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, Aryl und geradkettigem oder verzweigtem Aryl-( $C_1$ - $C_6$ )-alkyl substituiert sind, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base, mit der Maßgabe, daß die Verbindungen:
- 2-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-1-phenylethanol,
- 3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propyl-3,4,5-trimethoxybenzoat und
- 2-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-ethyl-3,4,5-trimethoxybenzoat

nicht Teil der Verbindungen der Erfindung sind.

[0008] Unter einer Arylgruppe versteht man ein monocyclisches oder bicyclisches aromatisches System mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls substituiert ist durch eine oder mehrere gleichartige oder verschiedene Gruppen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, Nitrogruppen, Cyanogruppen, Hydroxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxygruppen, Aryloxygruppen, geradkettigen oder verzweigten Aryl-( $C_1$ - $C_6$ )-alkoxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkenylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Trihalogenalkylgruppen, Carboxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxycarbonylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Acyloxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Acyloxygruppen, Sulfanylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylsulfanylgruppen, Methylendioxygruppen, Ethylendioxygruppen, Amid-oximgruppen und Aminogruppen, die gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder zwei gleichartige oder verschiedene Gruppen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, Aryl, geradkettigem oder verzweigtem Aryl-( $C_1$ - $C_6$ )-alkyl und geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_6$ )-Acyloxygruppen.

[0009] Unter einer Heteroarylgruppe versteht man ein monocyclisches oder bicyclisches aromatisches System mit 5 bis 12 Kettengliedern, das im Rahmen des cyclischen Systems 1 bis 3 gleichartige oder verschiedenartige Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefelatomen, wobei jedes dieser Systeme gegebenenfalls durch eine oder mehrere, gleichartige oder verschiedenartige Gruppen substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der oben beschriebenen Liste der Substituenten für die Arylgruppe.

[0010] Unter einem Isomeren versteht man die optischen Isomeren, Enantiomeren und Diastereoisomeren.

[0011] Als Arylgruppen kann man beispielsweise nennen die Phenyl-, Naphthyl- und Benzocyclobutylgruppe.

[0012] Als Heteroarylgruppen kann beispielsweise nennen die Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Benzothienyl-, Benzofuryl-, Indolyl-, Chinolyl-, Isochinolylgruppe, ...

[0013] Als pharmazeutisch annehmbare Säuren kann man in nicht einschränkender Weise nennen: Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure,

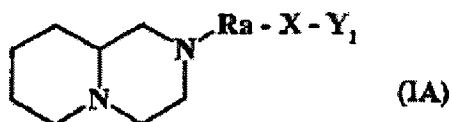
Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Oxalsäure, Methansulfonsäure, Camphersäure, etc...

[0014] Als pharmazeutisch annehmbaren Basen kann man in nicht einschränkender Weise nennen: Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triethylamin, tert.-Butylamin, etc...

[0015] Die bevorzugten Verbindungen der Erfindung sind die Verbindungen der Formel (I), in der Ra eine geradkettige (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylenkette bedeutet.

[0016] Die erfindungsgemäß bevorzugten Substituenten R<sub>2</sub> sind das Wasserstoffatom, die geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe und die geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylgruppe.

[0017] Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung sind die bevorzugten Verbindungen jene der Formel (IA):



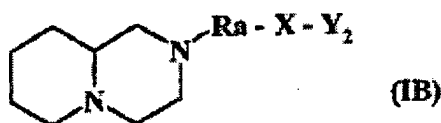
in der:

- Ra eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylenkette bedeutet,
- X eine Gruppe ausgewählt aus W<sub>1</sub>, -C(W<sub>1</sub>)-W<sub>2</sub>-, -W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)-, -W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)W<sub>2</sub>-, -W<sub>2</sub>-Ra, worin Ra die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und -CH(OR<sub>1</sub>)- bedeutet, worin:
  - W<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR<sub>2</sub> darstellt, worin R<sub>2</sub> eine Gruppe ausgewählt aus dem Wasserstoffatom, geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen, Arylgruppen, geradkettigen oder verzweigten Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylgruppen und geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylgruppen darstellt,
  - W<sub>2</sub> eine Gruppe bedeutet, wie sie für W<sub>1</sub> definiert worden ist,
  - R<sub>1</sub> eine Gruppe ausgewählt aus dem Wasserstoffatom und geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen darstellt, und
  - Y<sub>1</sub> eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet.

[0018] Die bei den Verbindungen der Formel (IA) bevorzugten Substituenten X sind Gruppen ausgewählt aus dem Sauerstoffatom und den Gruppen -C(W<sub>1</sub>)-W<sub>2</sub>-, -W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)- und -N(R<sub>2</sub>)-, worin R<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom, W<sub>2</sub> ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe -NR<sub>2</sub> bedeuten, und R<sub>2</sub> die bezüglich der Formel (IA) angegebenen Bedeutungen besitzt.

[0019] Der erfindungsgemäß bevorzugte Substituent Y<sub>1</sub> ist die Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Gruppen ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Aryloxy, geradkettigem oder verzweigtem Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Trihalogenalkyl, Methylendioxy und Ethylendioxy substituiert ist.

[0020] Die gemäß einer zweiten vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung bevorzugten Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (IB):



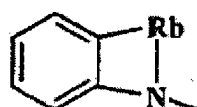
in der:

- Ra eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylenkette bedeutet,
- X eine Gruppe ausgewählt aus der Einfachbindung, -C(W<sub>1</sub>)-, -W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)-, -W<sub>2</sub>-Ra- und -CH(OR<sub>1</sub>)- darstellt, worin W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, Ra und R<sub>1</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, und
- Y<sub>2</sub> eine Gruppe der Formel:



darstellt, in der A und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen.

[0021] Die bevorzugten Gruppen Y<sub>2</sub> sind die Gruppen der Formel:



in der Rb eine gesättigte oder ungesättigte gerade Kette darstellt, die 2 oder 3 Atome ausgewählt aus Kohlen-

stoff, Stickstoff und Sauerstoff enthält, und/oder die gegebenenfalls eine Carbonylgruppe aufweist.

[0022] Insbesondere sind die erfindungsgemäß bevorzugten Gruppen  $Y_2$  die 2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-, 1H-Indol-1-yl-, 1H-Indazol-1-yl-, 1H-Benzimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl-, 2,3-Dihydro-1H-4-chinolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2H-chinoxalin-1-yl- und 2,3-Dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl-gruppen.

[0023] Der bei den Verbindungen der Formel (IB) bevorzugte Substituent X ist die Bedeutung der Einfachbindung.

[0024] Unter den Enantiomeren  $\alpha$  und Enantiomeren  $\beta$  versteht man die optischen Isomeren der entsprechenden racemischen Mischung.

[0025] Die erfindungsgemäß bevorzugten Verbindung sind die folgenden:

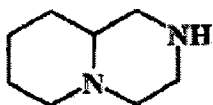
- 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
- 2-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenocy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
- 2-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, Enantiomeres  $\alpha$ ,
- 2-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, Enantiomeres  $\beta$ ,
- N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin,
- N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin, Enantiomeres  $\alpha$ ,
- N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amino, Enantiomeres  $\beta$ ,
- N-(4-Trifluorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amin,
- N-(3,4-Dichlor-phenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amin,
- N-(3,5-Dichlor-phenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amin,
- N-(2-Chlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amin,
- 2-[4-(3,4-Dihydro-1(2H)-chinolinyl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
- 2-[4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
- 2-[4-(1H-Indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
- 2-[4-(1H-Indazol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
- 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, Enantiomeres  $\alpha$ ,
- 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, Enantiomeres  $\beta$ ,
- 3-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril,
- 3-Methoxy-4-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril,
- 2-[4-(2,3,4-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin.

[0026] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die bevorzugten Verbindungen der Erfindung die folgenden:

- 4-[(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amino]-benzonitril,
- 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylpropoxy)-benzonitril,
- 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylpropoxy)-benzonitril, Enantiomeres  $\alpha$ ,
- 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylpropoxy)-benzonitril, Enantiomeres  $\beta$ ,
- 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril,
- 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril, Enantiomeres  $\alpha$ ,
- 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril, Enantiomeres  $\beta$ ,
- 4-(2-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylethoxy)-benzonitril.

[0027] Die Enantiomeren, Diastereoisomeren sowie die Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base der bevorzugten Verbindungen sind integraler Bestandteil der Erfindung.

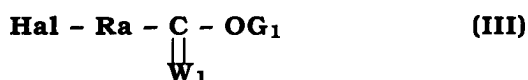
[0028] Die vorliegende Erfindung erstreckt sich auch auf das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel (II) verwendet:



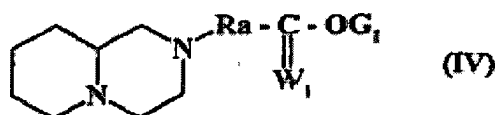
(II)

welche Verbindung der Formel (II) man unter basischen Bedingungen:

- entweder mit einer Verbindung der Formel (III) umsetzt:



in der Hal ein Halogenatom bedeutet, Ra die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt und  $G_1$  eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindungen der Formel (I):



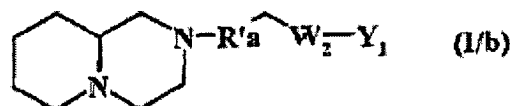
in der Ra und G<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (IV) verseift und dann in Gegenwart von 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid und eines tertiären Amins mit einer Verbindung der Formel (V) umgesetzt werden:



in der Y<sub>1</sub> eine Arylgruppe oder Heteroarylgruppe bedeutet und W<sub>2</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/a), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



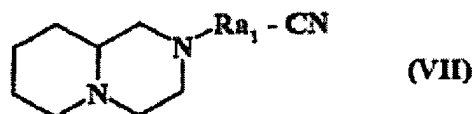
in der Ra, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> und Y<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (I/a) in dem besonderen Fall, da W<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom bedeutet und Ra die besondere Definition R'a besitzt und eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylkette bedeutet, in selektiver Weise durch Einwirkung eines klassischen, in der organischen Synthese verwendeten Reduktionsmittels reduziert werden können zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/b), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der R'a eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylkette darstellt und W<sub>2</sub> und Y<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
– oder mit einer Verbindung der Formel (VI) umgesetzt:



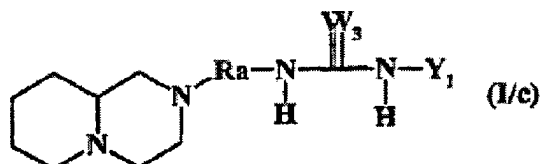
in der Hal ein Halogenatom und Ra<sub>1</sub> eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylgruppe oder eine Bindung bedeuten,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (VII):



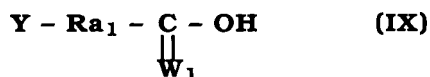
in der Ra<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
bei welchen Verbindungen der Formel (VII) man die Cyanofunktion unter klassischen Bedingungen zu dem primären Amin reduziert und sie dann:  
– entweder in Ethanol in Gegenwart einer Verbindung der Formel (VIII) umgesetzt:



in der Y<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und W<sub>3</sub> ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom darstellt,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/c), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):

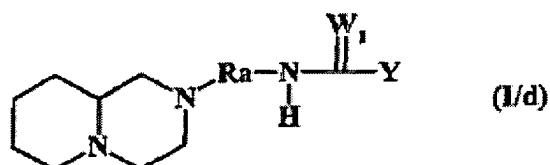


in der  $R_a$ ,  $Y_1$  und  $W_3$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
 – oder unter Kupplungsbedingungen mit einer Verbindung der Formel (IX) umgesetzt:



in der  $Y$  und  $W_1$  die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und  $R_{a1}$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, zur Bildung:

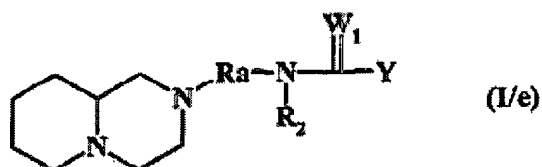
– in dem Fall, da  $R_{a1}$  eine Bindung darstellt, der Verbindungen der Formel (I/d), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



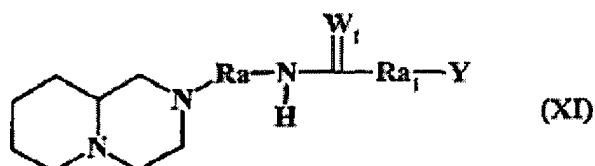
in der  $R_a$ ,  $W_1$  und  $Y$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindungen der Formel (I/d) man in Gegenwart von Natriumhydrid mit einer Verbindung der Formel (X) behandelt:



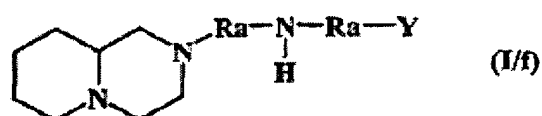
in der  $Hal$  ein Halogenatom darstellt und  $R'_2$  die gleichen Bedeutungen besitzt wie  $R_2$  in der Formel (I) mit Ausnahme der Bedeutung des Wasserstoffatoms,  
 zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/e), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



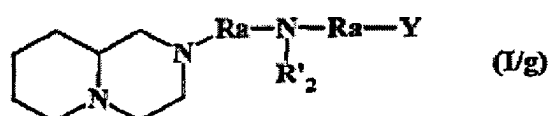
in der  $R_a$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  und  $Y$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
 – oder in dem Fall, da  $R_{a1}$  eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1$ - $C_5$ )-Alkylenkette darstellt, der Verbindungen der Formel (XI):



welche Verbindungen der Formel (XI) mit einem Reduktionsmittel, wie es in der klassischen organischen Synthese verwendet wird, behandelt werden zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/f), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der  $R_a$  und  $Y$  die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
 welche Verbindungen der Formel (I/f) der Einwirkung einer Verbindung der Formel (X), wie sie oben definiert worden ist, unterworfen werden können zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/g), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):

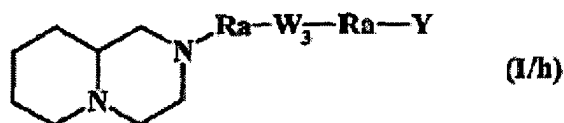


in der  $R_a$ ,  $R'_2$  und  $Y$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
 – oder mit einer Verbindung der Formel (XII) umgesetzt:

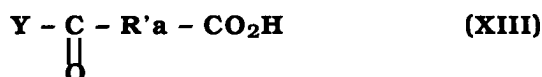
Y-Ra-W<sub>3</sub>-Ra-OTs

(XII)

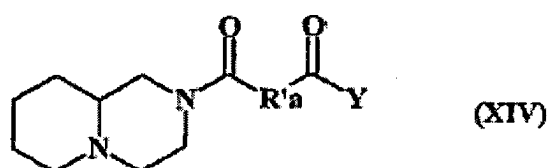
in der Y und Ra die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und W<sub>3</sub> ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom darstellt,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/h), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



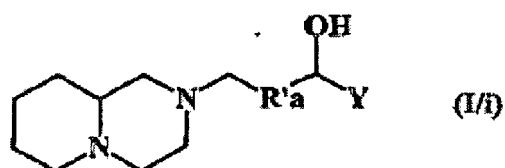
in der Ra, Y und W<sub>3</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
– oder mit einer Verbindung der Formel (XIII) umsetzt:



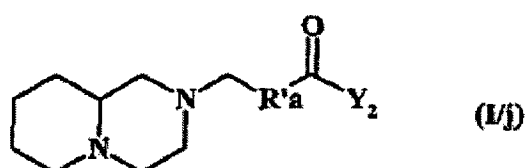
in der Y und R'a die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (XIV):



in der R'a und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (XIV) mit einem Reduktionsmittel behandelt werden zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/i), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



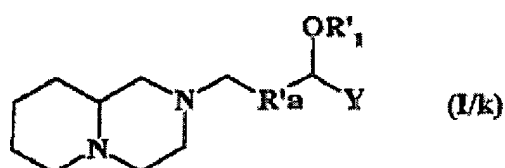
in der R'a und Y die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (I/i) dann, wenn Y spezifisch eine Gruppe Y<sub>2</sub> darstellt, wie sie oben beschrieben worden ist, in Gegenwart von Dimethylsulfoxid, Triethylamin und Oxalylchlorid oxidiert werden zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/j), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der R'a und Y<sub>2</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder man die Verbindung der Formel (I/i) mit einer Verbindung der Formel (XV) umsetzt:

R'<sub>1</sub>-Hal (XV)

in der Hal ein Halogenatom darstellt und R'<sub>1</sub> die Bedeutungen von R<sub>1</sub> mit Ausnahme der Definition des Wasserstoffatoms besitzt,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/k), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der R'a, R'<sub>1</sub> und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

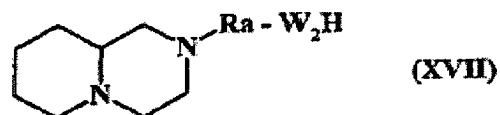


– oder mit einer Verbindung der Formel (XVI) umgesetzt:



(XVI)

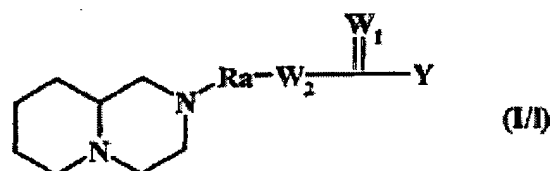
in der Hal ein Halogenatom bedeutet und Ra und W<sub>2</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (XVII):



in der Ra und W<sub>2</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (XVII) mit einer Verbindung der Formel (XVIII) behandelt werden:

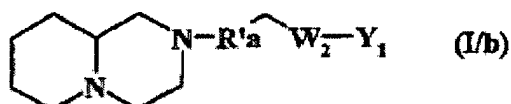


in der Hal ein Halogenatom darstellt und Y und W<sub>1</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/1), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der Ra, W<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
wobei die Verbindungen der Formeln (I/a) bis (I/1) die Gesamtheit der erfindungsgemäßen Verbindungen bilden, welche man gegebenenfalls mit Hilfe klassischer Reinigungsmethoden reinigt, gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennungsmethode in ihre Isomeren trennt und gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base umwandelt.

[0029] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die Verbindungen der Formel (I/b) in dem Fall, da W<sub>2</sub> die besondere Bedeutung des Sauerstoff- oder Schwefelatoms aufweist:



hergestellt werden ausgehend von einer Verbindung der Formel (II):

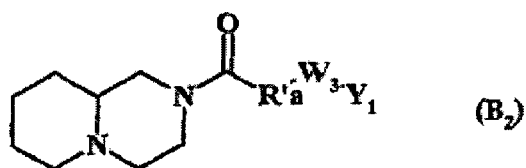


welche man mit einer Verbindung der Formel (B1) umgesetzt:



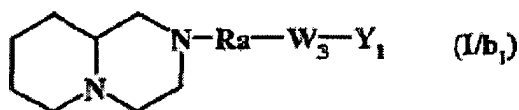
(B1)

in der Y<sub>1</sub> eine Aryl- oder Heteroarylgruppe, W<sub>3</sub> ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R'a eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylenkette bedeuten, zur Bildung der Verbindungen der Formel (B<sub>2</sub>):



in der Y<sub>1</sub>, W<sub>3</sub> und R'a die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

welche Verbindungen der Formel (B<sub>2</sub>) man mit einem Reduktionsmittel behandelt, wie es üblicherweise bei in der organischen Synthese verwendet wird, zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/b<sub>1</sub>), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der Ra eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylenkette bedeutet und W<sub>3</sub> und Y<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

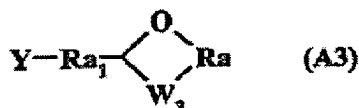
[0030] Die Verbindungen der Formel (XII) sind entweder im Handel erhältlich oder können ausgehend von den Verbindungen der Formel (A1):



in der Y und Ra<sub>1</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, erhalten werden, indem man die Verbindungen der Formel (A1) mit einer Verbindung der Formel (A2) umsetzt:



in der Ra und W<sub>3</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, so daß man die Verbindungen der Formel (A3) erhält:



in der Y, W<sub>3</sub>, Ra und Ra<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindungen der Formel (A3) man mit DIBAL behandelt zur Bildung der Verbindungen der Formel (A4):



in der Y, Ra und W<sub>3</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindungen der Formel (A4) man mit Tosylchlorid in basischem Medium behandelt zur Bildung der Verbindungen der Formel (XII), wie sie oben definiert worden sind.

[0031] Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XV), (XVI) und (XVII) sind entweder im Handel erhältlich oder mit Hilfe klassischer Methoden der organischen Synthese erhältlich.

[0032] Ganz allgemein versteht man unter Isomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen die optischen Isomeren, wie die Enantiomeren und die Diastereoisomeren. Insbesondere können die enantiomerenreinen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen ausgehend von Mischungen von Enantiomeren abgetrennt werden, indem man sie mit einem Mittel zur optischen Aufspaltung von Racematen umsetzt, wobei dieses Mittel entweder als solches in Form eines reinen Enantiomeren vorliegt oder es ermöglicht, die entsprechenden Diastereoisomeren zu bilden. Diese Diastereoisomeren werden anschließend mit Hilfe dem Fachmann gut bekannter Methoden getrennt, wie der Kristallisation oder der Chromatographie, wonach man das Mittel zur optischen Aufspaltung entfernt unter Verwendung klassischer Methoden der organischen Chemie und unter Erhalt des reinen Enantiomeren. Andererseits können die enantiomerenreinen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen durch Chromatographie über eine chirale Säule getrennt werden.

[0033] Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die in Form einer Mischung der Diastereoisomeren vorliegen, werden unter Anwendung klassischer Trennungsmethoden, wie der Chromatographie, in reiner Form isoliert.

[0034] In bestimmten Fällen kann das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur überwiegenden Bildung eines Enantiomeren oder eines Diastereoisomeren im Vergleich zu dem anderen führen.

[0035] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung als histaminische Liganden des Rezeptors H<sub>3</sub> nützlich bei der Behandlung von Erkenntnisdefiziten, die mit dem Altern des Gehirns verknüpft sind, und von neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Alzheimerschen Krankheit, der Parkinsonschen Krankheit, der Pickschen Krankheit, der Korsakoff-Krankheit und frontalen oder subkortikalen Demenzen vaskulären oder andersartigen Ursprungs, sowie bei der Behandlung von Stimmungsstörungen, von Krampfkrisen, des Hyperaktivitätssyndroms mit Aufmerksamkeitsdefiziten, der Fettsucht und von Schmerzen.

[0036] Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch pharmazeutische Zubereitungen, die als Wirkstoff min-

destens eine Verbindung der Formel (I), eines ihrer Isomeren oder eines ihrer Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base allein oder in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien oder Bindemitteln enthalten.

[0037] Als erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitungen kann man insbesondere jene nennen, die für die Verabreichung auf oralem, parenteralem (intravenösem, intramuskulärem oder subkutanem), perkutanem, transkutanem, intravaginalem, rektalem, nasalem, perlingualem, bukkalem, okularem oder respiratorischem Wege geeignet sind.

[0038] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen für die parenterale Injektion umfassen insbesondere wäßrige oder nichtwäßrige sterile Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Emulsionen sowie sterile Pulver zur Bildung von injizierbaren Lösungen oder Dispersionen.

[0039] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen für die orale Verabreichung in fester Form umfassen insbesondere einfache oder dragierte Tabletten, Sublingualtabletten, Sachets, Gelkapseln, Granulate und für die orale, nasale, bukkale oder okulare Verabreichung in flüssiger Form insbesondere Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Tropfen, Sirupe und Aerosole.

[0040] Die pharmazeutischen Zubereitungen für die rektale oder vaginale Verabreichung sind vorzugsweise Suppositorien, während jene für die perkutane oder transkutane Verabreichung insbesondere Pulver, Aerosole, Cremes, Salben, Gele und Pflaster umfassen.

[0041] Die oben genannten pharmazeutischen Zubereitungen erläutern die Erfindung, ohne sie jedoch in irgendeiner Weise einzuschränken.

[0042] Als inerte, nichttoxische, pharmazeutisch annehmbare Trägermaterialien oder Bindemittels kann man in beispielhafter und nicht einschränkender Weise nennen Verdünnungsmittel, Lösungsmittel, Konservierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Dispergiermittel, Bindemittel, Blähmittel, Sprengmittel, die Wirkstofffreisetzung verzögernde Mittel, Gleitmittel, Absorbentien, Suspendiermittel, Farbstoffe, Aromatisierungsmittel, etc...

[0043] Die nützliche Dosierung variiert in Abhängigkeit von dem Alter und dem Gewicht des Patienten, dem Verabreichungsweg, der verwendeten pharmazeutischen Zubereitung, der Art und der Schwere der Erkrankung und eventuellen begleitenden Behandlungen. Die Dosierung erstreckt sich von 10 mg bis 1000 mg bei einer oder mehreren Gaben täglich.

[0044] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung, ohne sie jedoch in irgendeiner Weise einzuschränken.

[0045] Die verwendeten Ausgangsprodukte sind bekannte Produkte oder werden mit Hilfe bekannter Verfahrenswesen hergestellt. Die verschiedenen Herstellungsbeispiele führen zu nützlichen Synthesezwischenprodukten für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0046] Die Strukturen der in den Beispielen und den Herstellungsbeispielen beschriebenen Verbindungen wurden mit Hilfe der üblichen spektrophotometrischen Methoden bestimmt (Infrarotspektrum, kernmagnetisches Resonanzspektrum, Massenspektrum, ...).

[0047] Die Schmelzpunkte wurden entweder auf der Kofler-Heizplatte oder auf der Heizplatte unter dem Mikroskop gemessen. Wenn die Verbindung in Form des Salzes existiert, entsprechen der angegebene Schmelzpunkt sowie die Mikroelementaranalyse jener des Produkts in der Salzform.

#### BEISPIEL 1: 2-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido [1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

##### Stufe A: 4-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-butansäureethylester

[0048] Man erhitzt 9,2 g Trimethoxyphenol, 14 g Kaliumcarbonat und 10,7 g 4-Brombutansäureethylester in 150 ml 2-Butanon während 24 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Dann filtriert man die anorganischen Salze ab, destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und erhält die erwartete Verbindung.

##### Stufe B: 4-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-butansäure

[0049] Man rührt 7 g der in der Stufe A erhaltenen Verbindung während 72 Stunden bei Raumtemperatur in einer Mischung aus 100 ml Ethanol und 100 ml wäßriger 1 M Natriumhydroxidlösung. Nach dem Ansäuern mit 100 ml 1 M Chlorwasserstoffsäure extrahiert man das Reaktionsmedium mit Dichlormethan, dampft die mit Natriumsulfat getrockneten organischen Anteile unter vermindertem Druck ein und erhält das erwartete Produkt. Schmelzpunkt: 58–60°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>
% <i>berechnet</i> :	57,77	6,71
% <i>gefunden</i> :	57,95	6,72

Stufe C: 1-[Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-butan-1-on

[0050] Man rührt 3,5 g der in der Stufe B erhaltenen Verbindung, 4,5 g 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2,6 ml Diisopropylethylamin und 1,96 g Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin in 150 ml Tetrahydrofuran während 24 Stunden bei Raumtemperatur. Dann entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, nimmt den Rückstand mit einer Wasser/ Dichlormethan-Mischung auf, dampft die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase unter vermindertem Druck ein, reinigt säulenchromatographisch über Siliciumdioxid durch Elution mit einer Dichlormethan/Methanol-Mischung (98/ 2) und erhält das erwartete Produkt.

Stufe D: 2-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]-pyrazin-Dihydrochlorid

[0051] Man gibt zu 4,2 g der in der Stufe C erhaltenen Verbindung in Lösung in 100 ml Tetrahydrofuran 0,5 g  $\text{LiAlH}_4$  und rührt während 3 Stunden. Man hydrolysiert mit Natriumsulfat, filtriert die anorganischen Salze ab und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Man bereitet dann das Hydrochlorid des erwarteten Produkts in 50 ml Ethanol und Chlorwasserstoff-haltigem Ether.  
Schmelzpunkt: 245–246°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	55,87	8,04	6,21	15,71
% <i>gefunden</i> :	55,59	8,14	6,25	15,98

BEISPIEL 2: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

Stufe A: 4-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-butyressigsäureethylester

[0052] Man rührt 7 g Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, 14 ml 4-Brombuttersäureethylester und 14 g Kaliumcarbonat in 250 ml Acetonitril während 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man entfernt die anorganischen Salze durch Filtration, verdampft das Lösungsmittel im Teilvakuum, nimmt den Rückstand mit 200 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure auf und wäscht mit 200 ml Diethylether. Dann stellt man die wässrige Phase mit Natriumbicarbonat alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem Eindampfen im Teilvakuum erhält man das erwartete Produkt.

Stufe B: 4-(Octahydro-2H-pyrido[2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-buttersäure

[0053] Man rührt 11,2 g der in der Stufe B erhaltenen Verbindung in 100 ml Wasser, 11 ml 1 M Natriumhydroxidlösung und 100 ml Ethanol während 24 Stunden bei 60°C. Dann destilliert man das Lösungsmittel im Teilvakuum ab und trocknet den Rückstand bei 60°C im Vakuum unter Erhalt des erwarteten Produkts.

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	58,05	8,52	11,28
% <i>gefunden</i> :	57,40	8,44	10,95

Stufe C: 4-Octahydro-2H-pyrido[2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0054] Man rührt 1,2 g der in der Stufe B erhaltenen Verbindung, 1,05 g 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid und 0,92 g 3,4,5-Trimethoxyanilin in Lösung in 50 ml Dichlormethan und 1,75 ml Diisopropylethylamin während 24 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur. Man wäscht die Reaktionsmi-

schung mit 50 ml Wasser, dekantiert, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt im Teilvakuum ein. Man bereitet dann das Hydrochlorid in 20 ml Ethanol und 2 ml einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ether unter Erhalt des erwarteten Produkts.

Schmelzpunkt: 230–232°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	56,53	7,79	9,42	11,92
% <i>gefunden</i> :	56,63	7,88	9,16	11,94

BEISPIEL 3: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-phenyl-butanamid-Dihydrochlorid

[0055] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von Anilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	57,75	7,81	11,22	18,94
% <i>gefunden</i> :	57,74	7,71	11,11	19,55

BEISPIEL 4: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(4-bromphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0056] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Bromanilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	47,70	6,23	9,27	15,64
% <i>gefunden</i> :	47,38	6,34	8,92	15,48

BEISPIEL 5: N-(4-Fluorphenyl)-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butanamid-Dihydrochlorid

[0057] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Fluoranilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: 243–244°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	55,10	7,19	10,71	18,07
% <i>gefunden</i> :	54,91	7,34	10,46	18,16

BEISPIEL 6: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(4-methylphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0058] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Methylanilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: 248–250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	58,76	8,05	10,82	18,26
% <i>gefunden</i> :	58,48	7,95	10,58	18,10

BEISPIEL 7: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(4-trifluormethylphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0059] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Trifluormethylanilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.  
Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	51,59	6,38	9,50	16,03
% <i>gefunden</i> :	51,76	6,48	9,36	16,14

BEISPIEL 8: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(4-methoxyphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0060] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von p-Anisidin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.  
Schmelzpunkt: 248–250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	56,43	7,73	10,39	17,53
% <i>gefunden</i> :	56,60	7,72	10,35	17,59

BEISPIEL 9: 2-(4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-4-oxobutyl)-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0061] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 2,3-Dihydroindol als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.  
Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	60,00	7,80	10,49	17,71
% <i>gefunden</i> :	59,72	7,77	10,28	17,85

BEISPIEL 10: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\gamma$ ]pyrazin-2-yl-N-(4-tert.-butylphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0062] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 4-tert.-Butylanilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.  
Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	61,39	8,66	9,76	16,47
% <i>gefunden</i> :	61,09	8,58	9,64	16,41

BEISPIEL 11: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2-y]pyrazin-2-yl-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0063] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 3,4-Dimethoxyanilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	55,30	7,66	9,67	16,32
% <i>gefunden</i> :	55,47	7,71	9,66	16,62

BEISPIEL 12: N-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butanamid-Dihydrochlorid

[0064] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von Benzo[1,3]dioxol-5-yl-amin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	54,55	6,99	10,04	16,95
% <i>gefunden</i> :	54,41	7,00	9,83	16,96

BEISPIEL 13: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(3-chlorphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0065] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 3-Chloranilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	52,89	6,90	10,28	26,02
% <i>gefunden</i> :	52,83	6,86	10,10	25,97

BEISPIEL 14: N-(3,5-Dichlorphenyl)-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butanamid-Dihydrochlorid

[0066] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 3,5-Dichloranilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	48,78	6,14	9,48	31,99
% <i>gefunden</i> :	48,55	6,21	9,22	32,11

BEISPIEL 15: 4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(2-methoxyphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0067] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 2-Methoxyanilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	56,43	7,73	10,39	17,53
% <i>gefunden</i> :	56,53	7,78	10,39	17,53

BEISPIEL 16: N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin-Trihydrochlorid

[0068] Man löst 1,0 g der in der Stufe C des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran und gibt unter Argon 5 ml einer 1 M Lösung von Boran in Tetrahydrofuran zu und erhitzt während 6 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Nach der Hydrolyse mit 1 ml 4 N HCl und dem Eindampfen zur Trockne löst man den Rückstand in 5 ml Ethanol und 1 ml Chlorwasserstoff-haltigem Ether unter Erhalt des erwarteten Produkts. Schmelzpunkt: 248–250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	51,80	7,88	8,63	21,84
% <i>gefunden</i> :	51,34	7,83	8,43	22,24

BEISPIEL 17: N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-N-phenyl-amin-Trihydrochlorid

[0069] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 3 erhaltenen Verbindung als Substrat. Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	54,48	8,13	10,59	26,80
% <i>gefunden</i> :	54,60	8,08	10,44	26,40

BEISPIEL 18: N-(4-Trifluorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0070] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 7 erhaltenen Verbindung als Substrat. Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	49,10	6,72	9,04	22,88
% <i>gefunden</i> :	49,14	6,92	8,85	23,08

BEISPIEL 19: N-(4-Bromphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0071] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung als Substrat. Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	45,45	6,57	8,83	22,36
% <i>gefunden</i> :	45,21	6,57	8,59	22,42

BEISPIEL 20: N-(4-Fluorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0072] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 5 erhaltenen Verbindung als Substrat.



Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	52,12	7,53	10,13	25,64
% <i>gefunden</i> :	52,46	7,43	9,98	25,47

BEISPIEL 21: N-(4-Methylphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0073] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 6 erhaltenen Verbindung als Substrat.  
Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	55,54	8,34	10,23	25,89
% <i>gefunden</i> :	55,83	8,29	9,98	25,64

BEISPIEL 22: N-(4-Methoxyphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0074] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 8 erhaltenen Verbindung als Substrat.  
Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	53,46	8,03	9,84	24,92
% <i>gefunden</i> :	53,14	8,15	9,49	24,11

BEISPIEL 23: 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Trihydrochlorid

[0075] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 9 erhaltenen Verbindung als Substrat.  
Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	56,94	7,88	9,96	25,21
% <i>gefunden</i> :	57,81	8,15	9,88	24,98

BEISPIEL 24: N-(4-tert.-Butylphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0076] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 10 erhaltenen Verbindung als Substrat.  
Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	58,34	8,90	9,28	23,48
% <i>gefunden</i> :	58,52	8,94	9,37	23,53

BEISPIEL 25: N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0077] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 11 erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	52,58	7,94	9,20	23,28
% <i>gefunden</i> :	52,50	7,84	9,36	23,20

BEISPIEL 26: N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-1,3-benzodioxol-5-amin-Trihydrochlorid

[0078] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 12 erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: 248–250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	51,77	7,32	9,53	24,13
% <i>gefunden</i> :	51,15	7,41	9,16	24,15

BEISPIEL 27: N-(3-Chlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0079] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 13 erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	50,13	7,25	9,74	32,88
% <i>gefunden</i> :	50,01	7,28	9,52	32,86

BEISPIEL 28: N-(3,5-Dichlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0080] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 14 erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	46,42	6,49	9,02	38,06
% <i>gefunden</i> :	46,67	6,53	8,91	37,49

BEISPIEL 29: N-(2-Methoxyphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0081] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 15 erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	53,46	8,03	9,84	24,92
% <i>gefunden</i> :	53,31	8,15	9,65	24,92

BEISPIEL 30: N-(4-Chlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

Stufe A: N-(4-Chlorphenyl)-4-(octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-butyramid

[0082] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 4-Chloranilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Stufe B: N-(4-Chlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0083] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	50,13	7,25	9,74	32,88
% <i>gefunden</i> :	50,19	7,42	9,66	32,89

BEISPIEL 31: N-(2-Chlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

Stufe A: N-(2-Chlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-butyramid

[0084] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 2-Chloranilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Stufe B: N-(2-Chlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0085] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	52,34	7,44	10,17	30,04
% <i>gefunden</i> :	51,92	7,69	9,86	29,93

BEISPIEL 32: N-(3,4-Dichlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

Stufe A: N-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-butyramid

[0086] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 3,4-Dichloranilin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Stufe B: N-(3,4-Dichlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amin-Trihydrochlorid

[0087] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	46,42	6,49	9,02	38,06
% <i>gefunden</i> :	46,50	6,51	9,01	37,40

BEISPIEL 33: N-Benzyl-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin-Trihydrochlorid

Stufe A: N-Benzyl-4-(octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-butyramid

[0088] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von Benzyl-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Stufe B: N-Benzyl-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin-Trihydrochlorid

[0089] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: 220–222°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	58,28	7,69	7,28	18,43
% <i>gefunden</i> :	59,44	7,80	7,51	17,51

BEISPIEL 34: 3,4,5-Trimethoxy-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-N-phenylanilin-Trihydrochlorid

Stufe A: N-Phenyl-4-(octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-butyramid

[0090] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von Phenyl-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Stufe B: 3,4,5-Trimethoxy-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-N-phenylanilin

[0091] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in der vorhergehenden Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: 201–202°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	59,53	7,68	7,71	16,27
% <i>gefunden</i> :	59,96	7,72	8,10	16,20

BEISPIEL 35: N-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-butanamid-Dihydrochlorid

[0092] Man löst 0,9 g der in Beispiel 2 erhaltenen Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran und gibt unter Argon 0,265 g Kalium-tert.-butoxyd und nach 1-stündigem Rühren 0,15 ml Methyljodid zu. Man setzt das Rühren während 1 Stunde fort, verdampft dann das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand mit einer Wasser/Dichlormethan-Mischung auf, extrahiert, dekantiert, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Man wandelt das Produkt in Chlorwasserstoff-haltigem Ethanol in das Hydrochlorid um.

Schmelzpunkt: 185–186°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	55,23	7,79	8,78	14,82
% <i>gefunden</i> :	55,05	7,87	8,52	14,72

BEISPIEL 36: N-Methyl-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin-Trihydrochlorid

[0093] Man gibt zu 0,4 g der in Beispiel 35 erhaltenen Verbindung in Lösung in 50 ml Tetrahydrofuran unter Argon 10 ml einer 1 M Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und erhitzt während 8 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Nach der Hydrolyse mit 2 ml 4 N Chlorwasserstoffsäure, dem Eindampfen zur Trockne und der Überführung in die Base bereitet man das Hydrochlorid in einer Chlorwasserstoffhaltigen Ethanollösung. Schmelzpunkt: 214–215°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	52,75	8,05	8,39	21,23
% <i>gefunden</i> :	53,20	8,01	8,53	21,42

BEISPIEL 37: 3,4,5-Trimethoxy-N-(3-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propyl)-benzamid-Dihydrochlorid

Stufe A: 2-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-acetonitril

[0094] Man erhitzt 8 g Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin und 12 ml Acrylnitril während 48 Stunden in 150 ml Acetonitril zum Sieden am Rückfluß. Dann verdampft man das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 11 g eines hellgelben Öls.

Stufe B: 3-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-propanamin

[0095] Man hydriert 4 g der in der Stufe A erhaltenen Verbindung, 0,4 g PtO<sub>2</sub>, 30 ml Chlorwasserstoff-haltiges Methanol und 100 ml Methanol in einem Autoklaven bei einem Druck von 5 bar Wasserstoff während 8 Stunden bei Raumtemperatur. Dann entfernt man den Katalysator durch Filtration, dampft das Filtrat ein und wandelt das Produkt in die Base um unter Erhalt des erwarteten Produkts.

Stufe C: 3,4,5-Trimethoxy-N-(3-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propyl)-benzamid-Dihydrochlorid

[0096] Man rührt 2,1 g der in der Stufe B erhaltenen Verbindung, 2,3 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, 3,8 ml Diisopropylethylamin und 2,1 g 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid in 200 ml Dichlormethan unter Argon wahren 48 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wäscht man das Medium mit 100 ml Wasser, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dampft zur Trockne ein, reinigt säulenchromatographisch unter Elution mit einer Dichlormethan/Methanol-Mischung (98/2) und wandelt das Produkt in Ethanol in das Hydrochlorid um. Schmelzpunkt: 224–225°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	54,31	7,61	9,05	15,27
% <i>gefunden</i> :	54,13	7,42	9,10	15,37

BEISPIEL 38: N-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propyl)-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-amin-Trihydrochlorid

[0097] Man gibt zu 0,45 g der in der Stufe C des Beispiels 37 erhaltenen Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran unter Argon 8 ml einer 1 M Lösung von DIBAL in Toluol und rührt während 20 Stunden. Nach der Hydrolyse mit 2 ml 4 N Chlorwasserstoffsäure und dem Verdampfen des Lösungsmittels im Teilvakuum nimmt man den Rückstand mit 50 ml Dichlormethan und 50 ml 5%-iges Natriumbicarbonat in Wasser auf. Nach dem Extrahie-

ren und dem Dekantieren trocknet man die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engt zur Trockne ein. Man wandelt den Rückstand in Chlorwasserstoff-haltigem Ethanol in das Hydrochlorid um.  
Schmelzpunkt: 247–248°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	51,80	7,87	8,63	21,84
% <i>gefunden</i> :	51,46	7,81	8,57	21,80

BEISPIEL 39: 2-[4-(1H-Indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

## Stufe A: 1-(4-Brombutyl)-1H-indol

[0098] Man behandelt eine Lösung von 6 g Indol in 150 ml Dimethylformamid mit 2 g 60%-igem Natriumhydrid in Öl und gibt dann schnell 11 ml 1,4-Dibrombutan zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach dem Abdestillieren des Dimethylformamids nimmt man den Rückstand mit einer Wasser/Dichlormethan-Mischung auf, extrahiert, dekantiert, trocknet die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engt im Vakuum ein. Man reinigt den Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule (Dichlormethan/Heptan: 5/5) und erhält die erwartete Verbindung.

Stufe B: 2-[4-(1H-Indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0099] Man rührt 1,2 g der in der Stufe A erhaltenen Verbindung, 0,7 g Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin und 1,4 g Kaliumcarbonat während 24 Stunden in 60 ml Ethanol. Anschließend entfernt man die anorganischen Salze durch Filtration, engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und wandelt die erhaltene Verbindung in einer Ethanol/Chlorwasserstoffsäure/Isopropylether-Mischung in das Hydrochlorid um und isoliert das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	62,49	8,13	10,93	18,85
% <i>gefunden</i> :	62,13	8,14	10,85	18,52

BEISPIEL 40: N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-acetamid-Dihydrochlorid

[0100] Man gibt zu 0,44 g der in Beispiel 16 erhaltenen Verbindung in Lösung in 50 ml Dichlormethan und 0,16 ml Triethylamin bei 0°C 0,16 ml Acetylchlorid und rührt während 2 Stunden. Man wäscht die Lösung mit 25 ml einer 5%-igen Natriumbicarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat, dampft zur Trockne ein und reinigt über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule unter Elution mit einer  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Mischung (95/5). Man wandelt die gereinigte Verbindung in einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol in das Hydrochlorid um.

Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	56,09	7,98	8,53	14,40
% <i>gefunden</i> :	55,71	7,96	8,27	14,44

BEISPIEL 41: N-(5-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-pentyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin-Trihydrochlorid

## Stufe A: 4-(3,4,5-Trimethoxyphenylcarbonyl)-buttersäureethylester

[0101] Man gibt zu einer auf 0–5°C abgekühlten Lösung von 3,4,5-Trimethoxyanilin in 150 ml Dichlormethan

und 7,2 ml Triethylamin tropfenweise 8,2 ml Ethylglutarsäurechlorid. Nach 3-stündigem Rühren wäscht man die Reaktionsmischung mit 100 ml Wasser, dekantiert, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , dampft zur Trockne ein und erhält das erwartete Produkt.

Stufe B: 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl-carbamoyl)-buttersäure

[0102] Man rührt eine Lösung aus 8 g der in der Stufe A erhaltenen Verbindung, 50 ml 1 M Natriumhydroxid-lösung, 50 ml Wasser und 100 ml Ethanol während 6 Stunden bei 50°C. Dann entfernt man das Ethanol durch Destillation unter Teilvakuum, säuert die zurückbleibende Lösung durch Zugabe von 1 M Chlorwasserstoffsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , dampft zur Trockne ein und erhält ein farbloses Öl (quantitative Ausbeute).

Stufe C: 5-(Octahydro-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-5-oxo-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-pentanamid

[0103] Man rührt eine Lösung von 3 g der in der Stufe C erhaltenen Verbindung, 1,4 g Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, 2 g 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid-Hydrochlorid, 2 ml Diisopropylethylamin in 150 ml Dichlormethan während 24 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht dann mit 150 ml Wasser, dekantiert, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , dampft zur Trockne ein und erhält ein farbloses Öl.

Stufe D: N-(5-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-pentyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin-Trihydrochlorid

[0104] Man gibt zu einer Lösung von 1,5 g der in der Stufe C erhaltenen Verbindung in 100 ml Tetrahydrofuran unter Argon 15 ml einer 1 M Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und erhitzt während 8 Stunden auf 50°C, wonach man durch Zugabe von 5 ml 4 N Chlorwasserstoffsäure hydrolysiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels, der Überführung des Produkts in die Base erhält man das Hydrochlorid in einer Chlorwasserstoff-haltigen Ethanollösung.  
Schmelzpunkt: 226–228°C

Mikroelementaranalyse:

	C	H	N	Cl
% <i>berechnet</i> :	52,75	8,05	8,39	21,23
% <i>gefunden</i> :	53,40	8,06	8,27	20,13

BEISPIEL 42: 3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionamid-Dihydrochlorid

Stufe A: 3-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)propionsäureethylester

[0105] Man erhitzt eine Lösung von 7 g Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin und 15 ml Acrylsäureethylester in 100 ml Acetonitril während 24 Stunden zum Sieden am Rückfluß, engt dann im Vakuum zur Trockne ein und erhält das erwartete Produkt.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	N
% <i>berechnet</i> :	64,97	10,06	11,66
% <i>gefunden</i> :	64,34	10,08	11,47

Stufe B: 3-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-propionsäure

[0106] Man erhitzt eine Lösung von 6,0 g der in der Stufe A erhaltenen Verbindung in 50 ml Ethanol und 25 ml einer 1 M Natriumhydroxid-lösung während 5 Stunden auf 50°C, engt dann im Vakuum zur Trockne ein, trocknet in Gegenwart von  $\text{P}_2\text{O}_5$  und erhält die erwartete Verbindung.

Stufe C: 3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionamid-Dihydrochlorid

[0107] Man rührt eine Lösung von 6,0 g der in der Stufe B erhaltenen Verbindung, 4,8 g 1-(3-Dimethylamino-

propyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, 4,8 g Trimethoxyanilin und 4,7 ml Diisopropylethylamin während 24 Stunden in 200 ml Dichlormethan, wäscht dann mit 100 ml Wasser, dekantiert, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , dampft zur Trockne ein und erhält die erwartete Verbindung in Form der Base. Man bereitet das Hydrochlorid in einer Chlorwasserstoff-haltigen Etherlösung.  
Schmelzpunkt: 249–250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	53,33	7,38	9,33	15,74
% <i>gefunden</i> :	53,09	7,39	9,18	16,21

BEISPIEL 43: N-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin-Trihydrochlorid

[0108] Man erhitzt eine Lösung von 1,5 g der in der Stufe C des Beispiels 42 erhaltenen Verbindung in 100 ml Tetrahydrofuran und 15 ml einer 1 M Lösung von Boran in Tetrahydrofuran während 6 Stunden zum Sieden am Rückfluß, hydrolysiert dann mit 5 ml 4 N Chlorwasserstoffsäure, verdampft das Lösungsmittel, überführt das Produkt in die Base und bereitet das Hydrochlorid durch Kristallisation in einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol.

Schmelzpunkt: 226–228°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	50,80	7,67	8,89	22,49
% <i>gefunden</i> :	51,37	7,99	8,87	22,40

BEISPIEL 44: 2-[4-(3,4,5-Trimethoxybenzyloxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido-[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

Stufe A: 3-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-propansäureethylester

[0109] Man erhitzt eine Lösung von 3,5 g Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin und 8 ml Acrylsäureethylester in 50 ml Acetonitril während 24 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Dann entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und erhält das erwartete Produkt.

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	64,97	10,06	11,66
% <i>gefunden</i> :	64,34	10,08	11,47

Stufe B: 3-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-propanol

[0110] Man gibt 1 g  $\text{LiAlH}_4$  portionsweise zu einer Lösung von 3 g der in der Stufe A erhaltenen Verbindung in 100 ml Tetrahydrofuran und rührt die Reaktionsmischung dann während 8 Stunden, wonach man das Produkt hydrolysiert, filtriert und schließlich zur Trockne eindampft.

Stufe C: 3-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-propanol-4-Toluolsulfonat

[0111] Man rührt eine Lösung von 4,5 g der in der Stufe B erhaltenen Verbindung, 2,5 ml Pyridin und 4,8 g Tosylchlorid in 100 ml Dichlormethan während 24 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht dann mit 100 ml Wasser und reinigt dann säulenchromatographisch über Kieselgel unter Elution mit einer  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Mischung (95/5) unter Erhalt des erwarteten Produkts.

Stufe D: 2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyloxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0112] Man behandelt eine Lösung von 0,9 g 3,4,5-Trimethoxybenzylalkohol in 100 ml Tetrahydrofuran mit



0,25 g 60 %-igem Natriumhydrid in Öl. Nach Beendigung der Wasserstoff-Freisetzung gibt man 1,6 g der in der Stufe C erhaltenen Verbindung in 10 ml Tetrahydrofuran zu und rührt die Reaktionsmischung während 8 Stunden, wäscht dann mit 100 ml Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft zur Trockne ein. Eine Reinigung über Kieselgel unter Elution mit einer  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Mischung (98/2) ermöglicht die Isolierung des erwarteten Produkts, welches schließlich in einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol in das Hydrochlorid umgewandelt wird.

Schmelzpunkt: 182–183°C

Mikroelementaranalyse:

	C	H	N	Cl
% <i>berechnet</i> :	55,87	8,04	6,21	15,71
% <i>gefunden</i> :	55,24	7,94	6,34	16,04

BEISPIEL 45: 2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfanyl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

Stufe A: Trisopropyl-(3,4,5-trimethoxy-phenylsulfanyl)-silan

[0113] Man gibt zu einer Lösung von 5 g Triisopropylsilanthiol in 100 ml Tetrahydrofuran 1,12 g Natriumhydrid. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung gibt man 2,4 g  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 100 ml Toluol und 6,9 g 1-Brom-3,4,5-trimethoxybenzol zu und erhitzt das Reaktionsmedium während 2 Stunden zum Sieden am Rückfluß, dampft im Vakuum ein und erhält durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit einer  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Heptan-Mischung (70/30) das erwartete Produkt.

Mikroelementaranalyse:

	C	H	S
% <i>berechnet</i> :	60,63	9,04	8,99
% <i>gefunden</i> :	61,12	9,19	8,38

Stufe B: 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfanyl)-buttersäureethylester

[0114] Man rührt eine Suspension aus 1,78 g der in der Stufe A erhaltenen Verbindung, 0,835 g CsF und 1,1 g 4-Brombuttersäureethylester in 80 ml Dimethylformamid unter Argon während 3 Stunden. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in einer Wasser/Dichlormethan-Mischung auf, dekantiert und trocknet über Natriumsulfat. Durch Chromatographie über Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan isoliert man das erwartete Produkt.

Stufe C: 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfanyl)-butansäure

[0115] Man rührt eine Lösung von 1,6 g der in der Stufe B erhaltenen Verbindung in 25 ml 1 M Natriumhydroxidlösung und 25 ml Methanol während 4 Stunden bei 50°C, destilliert dann das Lösungsmittel im Teilvakuum ab, säuert mit 25 ml 1 M Chlorwasserstoffsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, dampft zur Trockne ein und erhält das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: 88–90°C

Mikroelementaranalyse:

	C	H	S
% <i>berechnet</i> :	54,53	6,34	11,20
% <i>gefunden</i> :	54,75	6,48	11,48

Stufe D: 1-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenylsulfanyl)-butan-1-on

[0116] Man erhält das Produkt nach der Verfahrensweise der Stufe C des Beispiels 1 unter Verwendung der in der vorhergehenden Stufe C erhaltenen Verbindung als Substrat.

Stufe E: 2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfanyl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido-[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0117] Man erhitzt eine Lösung von 0,9 g der in der Stufe D erhaltenen Verbindung, 40 ml Tetrahydrofuran und 5 ml einer 1 M Lösung von Boran in Tetrahydrofuran während 8 Stunden zum Sieden am Rückfluß und hydrolysiert dann mit 2 ml 4 N Chlorwasserstoffsäure. Nach dem Eindampfen und der Umwandlung der Verbindung in die Base ermöglicht eine Kristallisation des Salzes in einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol die Bildung des erwarteten Produkts.

Schmelzpunkt: 215–216°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	53,95	7,76	5,99	6,86	15,17
% <i>gefunden</i> :	54,29	7,91	5,69	6,64	14,97

BEISPIEL 46: 3-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pentan-1-on-Dihydrochlorid

Stufe A: Tributyl-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-stannan

[0118] Man erhitzt eine Lösung von 8 g 1-Brom-3,4,5-trimethoxybenzol, 25 ml Hexabutyldistannan und 1,8 g Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in 200 ml Toluol unter Argon während 6 Stunden zum Sieden am Rückfluß und engt dann zur Trockne ein. Man reinigt den Rückstand chromatographisch über Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan und isoliert das erwartete Produkt.

Stufe B: 5-Brom-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pentan-1-on

[0119] Man erhitzt eine Lösung von 8,5 g der in der Stufe A erhaltenen Verbindung, 3,2 ml 5-Brompentanoylchlorid, 0,3 g Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> und 250 ml Toluol während 6 Stunden zum Sieden am Rückfluß, kühlt dann ab und dampft im Vakuum ein. Man reinigt den Rückstand chromatographisch über Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan und isoliert das erwartete Produkt.

Stufe C: 3-(Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pentan-1-on-Dihydrochlorid

[0120] Man rührt eine Suspension von 1,5 g der in der Stufe B erhaltenen Verbindung, 0,7 g Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin und 1,4 g Kaliumcarbonat in 60 ml Acetonitril während 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man entfernt die anorganischen Salze durch Filtration und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Man wandelt die erhaltene Base in einer Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Ethanol in das Salz um und isoliert in dieser Weise das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	57,02	7,83	6,04	15,30
% <i>gefunden</i> :	56,63	7,62	6,06	15,50

BEISPIEL 47: 5-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-pentanol-Dihydrochlorid

[0121] Man gibt zu einer Lösung von 0,5 g der in der Stufe C des Beispiels 46 erhaltenen Verbindung in 30 ml Methanol im Verlaufe von einer Stunde 0,1 g NaBH<sub>4</sub> und dampft dann im Vakuum zur Trockne ein. Man kristallisiert das Salz in einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol und isoliert das erwartete Produkt.

Schmelzpunkt: 184–185°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	56,77	8,23	6,02	15,23
% <i>gefunden</i> :	56,32	8,19	6,00	15,16

BEISPIEL 48: N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin-Trihydrochlorid, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 49: N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin-Trihydrochlorid, Enantiomeres  $\beta$

[0122] Man erhält die Verbindungen der Beispiele 48 und 49 ausgehend von 0,2 g der Verbindung des Beispiels 16, welche man auf einer chiralen Chromatographiesäule CHIRALPAK AD trennt. Man erhält das Hydrochlorid durch Einwirkung einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol.

Enantiomeres  $\alpha$ 

Optische Reinheit: > 99%  
Schmelzpunkt: 248–250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	51,80	7,87	8,63	21,84
% <i>gefunden</i> :	52,45	7,54	8,58	20,78

Enantiomeres  $\beta$ 

Optische Reinheit: 98,4%  
Schmelzpunkt: 248–250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	51,80	7,87	8,63	21,84
% <i>gefunden</i> :	52,75	7,60	8,09	20,54

BEISPIEL 50: 2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-phenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 51: 2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-phenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid, Enantiomeres  $\beta$

[0123] Man erhält die Verbindungen der Beispiele 50 und 51 ausgehend von 0,2 g der Verbindung des Beispiels 1, die man auf einer chiralen Chromatographiesäule CHIRALPAK AD trennt. Man erhält das Hydrochlorid durch Einwirkung einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol.

Enantiomeres  $\alpha$ 

Optische Reinheit: > 99%  
Schmelzpunkt: 220–221°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	55,87	8,04	6,21	15,71
% <i>gefunden</i> :	55,54	7,77	6,23	16,04

Enantiomeres  $\beta$ 

Optische Reinheit: 98,4%

Schmelzpunkt: 220–221°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	55,87	8,04	6,21	15,71
% <i>gefunden</i> :	55,24	7,86	6,01	15,78

BEISPIEL 52: 2-[4-(3,4-Dihydro-1(2H)-chinoliny)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-TrihydrochloridStufe A: 2-[4-(3,4-Dihydro-1(2H)-chinoliny)-4-oxobutyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin

[0124] Man verfährt wie in Beispiel 2 unter Verwendung von 3,4-Dihydro-2H-chinolin als Substrat und der in der Stufe B des Beispiels 2 erhaltenen Verbindung.

Stufe B: 2-[4-(3,4-Dihydro-1(2H)-chinoliny)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Trihydrochlorid

[0125] Man verfährt wie in Beispiel 23 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

Schmelzpunkt: 246–247°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	57,73	8,31	9,62	24,34
% <i>gefunden</i> :	58,25	8,47	9,58	24,15

BEISPIEL 53: 2-[4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Trihydrochlorid

Stufe A: 1-(4-Brombutyl)-1H-benzimidazol

[0126] Man behandelt eine Lösung von 5,9 g Benzimidazol in 150 ml Dimethylformamid mit 2 g 60 %-igem Natriumhydrid in Öl, gibt dann 11 ml 1,4-Dibrombutan zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach dem Abdestillieren des Dimethylformamids nimmt man den Rückstand mit einer Wasser/Dichlormethan-Mischung auf, extrahiert, dekantiert, trocknet die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt im Vakuum ein. Man reinigt den Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule (Dichlormethan/Methanol: 85/5) und erhält die erwartete Verbindung.

Stufe B: 2-[4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Trihydrochlorid

[0127] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung.

Schmelzpunkt: 244–245°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	54,10	7,41	13,28	25,21
% <i>gefunden</i> :	54,04	7,36	13,17	25,04

BEISPIEL 54: 4-[(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-amino]-benzonitril-Difumarat

[0128] Man erhitzt 0,3 g der in Beispiel 19 erhaltenen Verbindung, 45 mg  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  und 60 mg Tetrakisphenylphosphinpalladium in Lösung in 40 ml Dimethylformamid unter Argon während 24 Stunden auf 80°C. Nach dem Abdestillieren des Dimethylformamids reinigt man den Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule (Dichlormethan/Methanol: 95/5) und erhält das erwartete Produkt.  
Schmelzpunkt: 188–190°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	59,55	6,66	10,29
% <i>gefunden</i> :	59,54	6,61	9,95

BEISPIEL 55: 2-[4-(1H-Indazol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

## Stufe A: 4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-butansäure

[0129] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von Indazol als Substrat.

Stufe B: 2-[4-(1H-Indazol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0130] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.  
Schmelzpunkt: 237–238°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	59,22	7,85	14,54	18,40
% <i>gefunden</i> :	59,80	7,72	13,80	18,80

BEISPIEL 56: 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propoxy)-benzonitril-Difumarat

## Stufe A: 4-(3-Brompropoxy)-benzonitril

[0131] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von 4-Hydroxybenzonitril als Substrat und von 1,3-Dibrompropan.

Stufe B: 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propoxy)-benzonitril-Difumarat

[0132] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.  
Schmelzpunkt: 199–200°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	58,75	6,26	7,91
% <i>gefunden</i> :	59,19	6,30	7,85

BEISPIEL 57: 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 58: 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\beta$

[0133] Man erhält die Verbindungen der Beispiele 57 und 58 ausgehend von 0,5 g der Verbindung des Beispiels 56, die man auf einer chiralen Chromatographiesäule CHIRALPAK AD trennt. Man erhält das Fumarat in Ethanol.

Enantiomeres  $\alpha$ 

Optische Reinheit: 98,7%  
Schmelzpunkt: 180–181°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	58,75	6,26	7,91
% <i>gefunden</i> :	58,60	6,13	7,81

Enantiomeres  $\beta$ 

Optische Reinheit: > 99%  
Schmelzpunkt: 180–181°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	58,75	6,26	7,91
% <i>gefunden</i> :	58,43	6,22	7,79

BEISPIEL 59: 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

## Stufe A: 4-(4-Brombutoxy)-benzonitril

[0134] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von 4-Hydroxybenzonitril als Substrat und 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

[0135] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung.  
Schmelzpunkt: 208–210°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	59,44	6,47	7,70
% <i>gefunden</i> :	59,40	6,48	7,66

BEISPIEL 60: 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 61: 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\beta$

[0136] Man erhält die Verbindungen der Beispiele 60 und 61 ausgehend von 0,5 g der Verbindung des Beispiels 59, die man auf einer chiralen Chromatographiesäule CHIRALPAK AD trennt. Man erhält das Fumarat aus Ethanol.

Enantiomeres  $\alpha$ 

Optische Reinheit: > 99%  
Schmelzpunkt: 208–210°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	59,44	6,47	7,70
% <i>gefunden</i> :	59,28	6,36	7,78

Enantiomeres  $\beta$ 

Optische Reinheit: > 99%  
Schmelzpunkt: 209–210°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	59,44	6,47	7,70
% <i>gefunden</i> :	59,28	6,43	7,75

BEISPIEL 62: 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Trihydrochlorid, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 63: 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Trihydrochlorid, Enantiomeres  $\beta$

[0137] Man erhält die Verbindungen der Beispiele 62 und 63 ausgehend von 1 g der Verbindung des Beispiels 23, die man auf einer chiralen Chromatographiesäule CHIRALPAK AD trennt. Man erhält das Hydrochlorid durch Einwirkung einer Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol.

Enantiomeres  $\alpha$ 

Optische Reinheit: > 99%  
Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	56,81	8,10	9,94	25,15
% <i>gefunden</i> :	57,50	8,10	9,93	25,17

Enantiomeres  $\beta$ 

Optische Reinheit: > 99%  
Schmelzpunkt: > 250°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	56,81	8,10	9,94	25,15
% <i>gefunden</i> :	57,29	8,24	9,89	25,29

BEISPIEL 64: 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-Dihydrochlorid

Stufe A: 4-(4-Brombutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

[0138] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, wobei man 4H-Benzo[1,4]oxazin-3-on als Substrat und 1,4-Dibrombutan verwendet.

Stufe B: 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-Dihydrochlorid

[0139] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung.  
Schmelzpunkt: > 250°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	57,69	7,50	10,09	17,03
% <i>gefunden</i> :	57,59	7,85	10,01	17,43

BEISPIEL 65: 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-Trihydrochlorid

[0140] Man verfährt wie in Beispiel 16 unter Verwendung der in Beispiel 64 erhaltenen Verbindung als Substrat.  
Schmelzpunkt: 203–205°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	54,74	7,81	9,57	24,23
% <i>gefunden</i> :	54,56	7,94	9,34	23,63

BEISPIEL 66: 2-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

Stufe A: 2-(4-Brombutoxy)-benzonitril

[0141] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von 2-Hydroxybenzonitril als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 2-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

[0142] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung.  
Schmelzpunkt: 154–155°C

Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	59,44	6,47	7,70
% <i>gefunden</i> :	56,14	6,41	7,74

BEISPIEL 67: 3-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

Stufe A: 3-(4-Brombutoxy)-benzonitril

[0143] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von 3-Hydroxybenzonitril als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 3-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

[0144] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung.  
Schmelzpunkt: 167–168°C



## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	59,44	6,47	7,70
% <i>gefunden</i> :	59,33	6,36	7,92

BEISPIEL 68: 4-(2-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-ethoxy)-benzonitril-Difumarat

Stufe A: 4-(2-Bromethoxy)-benzonitril

[0145] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von 4-Hydroxybenzonitril als Substrat und von 1,2-Dibromethan.

Stufe B: 4-(2-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-ethoxy)-benzonitril-Difumarat

[0146] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung. Schmelzpunkt: 159–160°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	58,02	6,04	8,12
% <i>gefunden</i> :	57,98	5,87	8,13

BEISPIEL 69: 3-Methoxy-4-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

Stufe A: 4-(4-Brombutoxy)-3-methoxybenzonitril

[0147] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von 4-Hydroxy-3-methoxybenzonitril als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 3-Methoxy-4-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

[0148] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung. Schmelzpunkt: 195–196°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	58,43	6,48	7,30
% <i>gefunden</i> :	58,30	6,30	7,48

BEISPIEL 70: 2-[3-(1H-Indol-1-yl)-propyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

Stufe A: 1-(3-Brompropyl)-1H-benzimidazol

[0149] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von Indol als Substrat und von 1,3-Dibrompropan.

Stufe B: 2-[3-(1H-Indol-1-yl)-propyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0150] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung. Schmelzpunkt: 246–247°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	61,62	7,89	11,35	19,14
% <i>gefunden</i> :	61,25	7,87	11,25	19,20

BEISPIEL 71: 2-[4-(2,3,4-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

Stufe A: 1-(4-Brombutoxy)-2,3,4-trimethoxybenzol

[0151] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von 2,3,4-Trimethoxyphenol als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 2-[4-(2,3,4-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0152] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung. Schmelzpunkt: 211–212°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% <i>berechnet</i> :	55,87	8,04	6,21	15,71
% <i>gefunden</i> :	55,43	7,87	6,26	16,17

BEISPIEL 72: 2-Methoxy-4-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

Stufe A: 4-(4-Brombutoxy)-2-methoxybenzonitril

[0153] Man verfährt wie in Beispiel 53, Stufe A, unter Verwendung von 4-Hydroxy-2-methoxybenzonitril als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 2-Methoxy-4-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat

[0154] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung. Schmelzpunkt: 164–165°C

## Mikroelementaranalyse:

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
% <i>berechnet</i> :	64,42	4,73	9,39
% <i>gefunden</i> :	64,27	4,64	9,46

BEISPIEL 73: 2-[4-(1H-Indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 74: 2-[4-(1H-Indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid, Enantiomeres  $\beta$

[0155] Man erhält die Verbindungen der Beispiele 73 und 74 ausgehend von 1 g der Verbindung des Beispiels 39, die man auf einer chiralen Chromatographiesäule CHIRALPAK AD trennt. Man erhält das Hydrochlorid aus Ethanol.

Enantiomeres  $\alpha$

Optische Reinheit: > 99%

Enantiomeres  $\beta$

Optische Reinheit: > 98%

BEISPIEL 75: 1-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-1H-indol-5-carbonitril-Difumarat

Stufe A: 1-(4-Brombutyl)-1H-indol-5-carbonitril

[0156] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung von 1H-Indol-5-carbonitril als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 1-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butyl)-1H-indol-5-carbonitril-Difumarat

[0157] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

BEISPIEL 76: 2-[4-(5-Methoxy-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

Stufe A: 1-(4-Brombutyl)-5-methoxy-1H-indol

[0158] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung von 5-Methoxy-1H-indol als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 2-[4-(5-Methoxy-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0159] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

BEISPIEL 77: 2-[2-(1H-Indol-1-yl)-ethyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

Stufe A: 1-(2-Bromethyl)-1H-indol

[0160] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung von 1H-Indol als Substrat und von 1,2-Dibromethan.

Stufe B: 2-[2-(1H-Indol-1-yl)-ethyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0161] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

BEISPIEL 78: 2-[4-(4-Bromphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

Stufe A: 1-Brom-4-(4-brombutoxy)-benzol

[0162] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung von 4-Bromphenol als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 2-[4-(4-Bromphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0163] Man verfährt wie in Beispiel 53 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

BEISPIEL 79: 1-[4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-phenyl]-ethanon-Difumarat

Stufe A: 2-[4-(4-(Tributylstannyl)-phenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin

[0164] Man erhitzt 5 g der in Beispiel 78 erhaltenen Verbindung unter inerter Atmosphäre in Gegenwart von 10 ml Hexabutyldistannan, 0,5 g Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium und 100 ml Toluol während 2 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels und der Reinigung über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule (Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5) erhält man das erwartete Produkt.

Stufe B: 1-[4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-phenyl]-ethanon-Difumarat

[0165] Man erhitzt 0,6 g der in der Stufe A erhaltenen Verbindung, 85  $\mu$ l Acetylchlorid, 8 mg Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> und 50 ml Toluol unter inerter Atmosphäre während 1 Stunde zum Sieden am Rückfluß. Dann verdampft man das Lö-

sungsmittel und reinigt den Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule (Elutionsmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5) und erhält das erwartete Produkt, welches in einer Ethanol/Ether-Mischung in das Fumarat umgewandelt wird.

BEISPIEL 80: Cyclopropyl-[4-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-phenyl]-methanon-Difumarat

[0166] Man verfährt wie in Beispiel 79, Stufe B, unter Verwendung der in der Stufe A des Beispiels 79 erhaltenen Verbindung und von Cyclopropylcarbonsäurechlorid.

BEISPIEL 81: Cyclohexyl-[4-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-phenyl]-methanon-Difumarat

[0167] Man verfährt wie in Beispiel 79, Stufe B, unter Verwendung der in der Stufe A des Beispiels 79 erhaltenen Verbindung und von Cyclohexancarbonsäurechlorid.

BEISPIEL 82: 2-Methyl-1-[4-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-phenyl]-1-propanon-Difumarat

[0168] Man verfährt wie in Beispiel 79, Stufe B, unter Verwendung der in der Stufe A des Beispiels 79 erhaltenen Verbindung und von 2-Methylpropansäurechlorid.

BEISPIEL 83: [4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-phenyl]-(phenyl)-methanon-Difumarat

[0169] Man verfährt wie in Beispiel 79, Stufe B, unter Verwendung der in der Stufe A des Beispiels 79 erhaltenen Verbindung und von Benzoessäurechlorid.

BEISPIEL 84: (1E)-1-[4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-phenyl]-ethanon-oxim-Difumarat

[0170] Man erhitzt 0,33 g der in Beispiel 79 erhaltenen Verbindung, 0,070 g Hydroxylamin-Hydrochlorid und 0,14 g Kaliumcarbonat in 20 ml Ethanol während 1 Stunde zum Sieden am Rückfluß. Dann verdampft man das Lösungsmittel zur Trockne und chromatographiert den Rückstand über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5). Man wandelt das erwartete Produkt aus einer Ethanol/Ether-Mischung in das Fumarat um.

BEISPIEL 85: 2-(4-(4-Ethynylphenoxy)-butyl)-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Dihydrochlorid

[0171] Man erhitzt 370 mg der in Beispiel 78 erhaltenen Verbindung, 10 ml Triethylamin, 190 mg Kupfer(I)-iodid, 0,28 ml Trimethylsilylacetylen und 10 mg Tetrakisphenylphosphin während 1 Stunde auf 60°C. Dann dampft man das Reaktionsmedium zur Trockne ein und nimmt in 2 ml einer 1 M Lösung von TBAF in THF und 10 ml Dichlormethan auf. Nach der chromatographischen Reinigung über Siliciumdioxid (Elutionsmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95/5) wandelt man das Produkt in einer Chlorwasserstoff enthaltenden Ethanollösung in das Hydrochlorid um.

[0172] Die Verbindungen der folgenden Beispiele wurden durch chromatographische Reinigung über einer mit Siliciumdioxid beschickten Säule und durch chirale Chromatographie unter Verwendung entsprechender Ausgangsprodukte hergestellt.

BEISPIEL 86: 4-[(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-pentyl)-oxy]-benzonitril-Difumarat, Paar A

BEISPIEL 86a: 4-[(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-pentyl)-oxy]-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 86b: 4-[(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-pentyl)-oxy]-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\beta$

BEISPIEL 87: 4-[(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-pentyl)-oxy]-benzonitril-Difumarat, Paar 8

BEISPIEL 87a: 4-[(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-pentyl)-oxy]-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\gamma$

BEISPIEL 87b: (4R,9aS)-4-[(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-pentyl)-oxy]-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\delta$

BEISPIEL 88: 4-(1-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Paar A

BEISPIEL 88a: 4-(1-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 88b: 4-(1-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\beta$

BEISPIEL 89: 4-(1-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Paar B

BEISPIEL 89a: 4-(1-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\gamma$

BEISPIEL 89b: 4-(1-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\delta$

BEISPIEL 90: 4-(2-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Paar A

BEISPIEL 90a: 4-(2-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 90b: 4-(2-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\beta$

BEISPIEL 91: 4-(2-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Paar B

BEISPIEL 91a: 4-(2-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\gamma$

BEISPIEL 91b: 4-(2-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\delta$

BEISPIEL 92: 4-(3-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Paar A

BEISPIEL 92a: 4-(3-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\alpha$

BEISPIEL 92b: 4-(3-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\beta$

BEISPIEL 93: 4-(3-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Paar B

BEISPIEL 93a: 4-(3-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\gamma$

BEISPIEL 93b: 4-(3-Methyl-4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-butoxy)-benzonitril-Difumarat, Enantiomeres  $\delta$

BEISPIEL 94: 2-[4-(5-Brom-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Difumarat

Stufe A: 4-Brom-1-(4-brombutyl)-1H-indol

[0173] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung von 5-Brom-1H-indol als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 2-[4-(5-Brom-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Difumarat

[0174] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

BEISPIEL 95: 2-[4-[5-(Trifluormethyl)-1H-indol-1-yl]-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Difumarat

Stufe A: 1-(4-Brombutyl)-4-(trifluormethyl)-1H-indol

[0175] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung von 5-Trifluormethyl-1H-indol als Substrat, welches man nach der in Heterocycles, 57, 2 (2002), S. 465 beschriebenen Verfahrensweise herstellt, und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 2-[4-(5-(Trifluormethyl)-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Difumarat

[0176] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

BEISPIEL 96: 2-[4-(4,6-Dichlor-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Difumarat

Stufe A: 1-(4-Brombutyl)-4,6-dichlor-1H-indol

[0177] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung von 4,6-Dichlor-1H-indol als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 2-[4-(4,6-Dichlor-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Difumarat

[0178] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

BEISPIEL 97: 2-[4-(5,7-Dichlor-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Difumarat

Stufe A: 1-(4-Brombutyl)-5,7-dichlor-1H-indol

[0179] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung von 5,7-Dichlor-1H-indol als Substrat und von 1,4-Dibrombutan.

Stufe B: 2-[4-(5,7-Dichlor-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-Difumarat

[0180] Man verfährt wie in Beispiel 39 unter Verwendung der in der obigen Stufe A erhaltenen Verbindung als Substrat.

#### PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER ERFINDUNGSGEMÄSSEN VERBINDUNGEN

BEISPIEL 98: Zerebraldosierungen von N<sup>L</sup>-Methylhistamin bei der NMRI-Maus

[0181] Diese Untersuchung wurde nach der Methode von Taylor et Coll. (Biochem. Pharm., 44 (1992), 1261–1267) durchgeführt und zielt darauf ab, die ex vivo-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Antagonisten der zentralen histaminergischen Rezeptoren des Typs H3 zu bewerten. Diese Aktivität wird nach der Behandlung der zu untersuchenden Verbindungen auf intraperitonealem Wege durch Messen der zentra-

len Spiegel von N<sup>l</sup>-Methylhistamin, dem Hauptstoffwechselprodukt von Histamin, bestimmt. Eine Erhöhung der Konzentration von N<sup>l</sup>-Methylhistamin im Gehirn verdeutlicht eine Steigerung des Turnovers von Histamin durch Blockierung der zentralen histaminergischen Rezeptoren des Typs H<sub>3</sub>.

[0182] Man behandelt NMRI-Mäuse (18–20 g) auf intraperitonealem Wege mit den erfindungsgemäßen Verbindungen oder mit dem Trägermaterial (20 mg/kg). Eine Stunde nach der pharmakologischen Behandlung tötet man die Tiere, entnimmt die Gehirne, gefriert sie in flüssigem Stickstoff, wiegt sie und homogenisiert sie bei 4°C in 0,1 N HClO<sub>4</sub>. Man zentrifugiert die Homogenisate (15000 g, 17 Min., 4°C), gewinnt die überstehenden Flüssigkeiten und teilt sie in aliquote Anteile auf. Man gefriert die aliquoten Anteile in flüssigem Stickstoff ein und lagert sie bis zur Analyse bei –80°C.

[0183] Die Bestimmung des N<sup>l</sup>-Methylhistamin-Spiegels im Gehirn erfolgt durch radioimmunologische Bestimmung (RIA) mit Hilfe eines Bestimmungskits. Die Gewebespiegel an N<sup>l</sup>-Methylhistamin sind in µg/kg frisches Gehirn angegeben. Der Vergleich des N<sup>l</sup>-Methylhistamin-Spiegels im Gehirn der mit dem Trägermaterial behandelten Tiere (Kontrolltiere) und der mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung behandelten Tiere erfolgt durch eine Varianzanalyse mit einem Faktor, erforderlichenfalls gefolgt von einer ergänzenden Analyse (Dunnnett-Test).

[0184] Die Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung dazu in der Lage sind, bei Dosierungen zwischen 3 und 30 mg/kg i. p. die Konzentrationen an endogenem N<sup>l</sup>-Methylhistamin im Gehirn um 50% zu erhöhen. Beispielsweise erhöhen die Verbindungen der Beispiele 53 und 55 in einer Dosis von 30 mg/kg i. p. die endogenen Gehirnkonzentrationen von N<sup>l</sup>-Methylhistamin um 89% bzw. 124%, während die Verbindungen der Beispiele 56 und 58 bei Dosierungen von 10 mg/kg i. p. die endogenen Konzentrationen von N<sup>l</sup>-Methylhistamin um 252% bzw. 236% erhöhen. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung starke Antagonisten der zentralen histaminergischen Rezeptoren des Typs H<sub>3</sub> sind.

#### BEISPIEL 99: Pharmazeutische Zubereitung

Bestandteile für die Herstellung von 1000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 100 mg:

Verbindung von Beispiel 1	100 g
Hydroxypropylcellulose	20 g
Polyvinylpyrrolidon	20 g
Getreidestärke	150 g
Lactose	900 g
Magnesiumstearat	30 g

#### Patentansprüche

##### 1. Verbindungen der Formel (I):



in der:

- Ra eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylkette darstellt,
- X eine Gruppe ausgewählt aus W<sub>1</sub>, –C(W<sub>1</sub>)–W<sub>2</sub>–, –W<sub>2</sub>–C(W<sub>1</sub>)–, –W<sub>2</sub>–C(W<sub>1</sub>)W<sub>2</sub>–, –W<sub>2</sub>–Ra, worin Ra die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und –CH(OR<sub>1</sub>)– bedeutet, worin:
- W<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel –NR<sub>2</sub> darstellt, worin R<sub>2</sub> eine Gruppe ausgewählt aus dem Wasserstoffatom, geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen, Arylgruppen, geradkettigen oder verzweigten Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkylgruppen und geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Acylgruppen darstellt,
- W<sub>2</sub> eine Gruppe bedeutet, wie sie für W<sub>1</sub> definiert worden ist,
- R<sub>1</sub> eine Gruppe ausgewählt aus dem Wasserstoffatom und geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen darstellt,
- wenn Y eine Aryl- oder Heteroarylgruppe darstellt,
- oder
- X eine Gruppe ausgewählt aus der Einfachbindung, –C(W<sub>1</sub>)–, –W<sub>2</sub>–C(W<sub>1</sub>)–, –W<sub>2</sub>–Ra- und –CH(OR<sub>1</sub>)–, worin W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, Ra und R<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, –darstellt,
- wenn Y eine kondensierte bicyclische Gruppe der Formel bedeutet:



in der:

– A einen ungesättigten oder teilweise gesättigten Stickstoff-haltigen Heterocyclus mit 4 bis 7 Kettengliedern bedeutet, der gegebenenfalls ein zweites Heteroatom ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthält und gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Oxo und geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1-C_6$ )-Alkyl substituiert ist,

– B einen Phenylring bedeutet, der gegebenenfalls substituiert ist durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogenatomen, Nitrogruppen, Cyanogruppen, Hydroxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Alkoxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Alkylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Trihalogenalkylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Acylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Acyloxygruppen, Carboxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Alkoxycarbonylgruppen, Sulfanylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Alkylsulfanylgruppen und Aminogruppen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei gleichartige oder verschiedenartige Gruppen ausgewählt aus geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1-C_6$ )-Alkyl, Aryl und geradkettigem oder verzweigtem Aryl-( $C_1-C_6$ )-alkyl substituiert sind,

deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base, mit der Maßgabe, daß die Verbindungen:

- 2-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-1-phenylethanol,
- 3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-propyl-3,4,5-trimethoxybenzoat und
- 2-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-yl-ethyl-3,4,5-trimethoxybenzoat

nicht Teil der Verbindungen der Erfindung sind,

mit der weiteren Maßgabe, daß:

– unter einer Arylgruppe ein monocyclisches oder bicyclisches aromatisches System mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen zu verstehen ist, das gegebenenfalls substituiert ist durch eine oder mehrere gleichartige oder verschiedene Gruppen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatomen, Nitrogruppen, Cyanogruppen, Hydroxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Alkoxygruppen, Aryloxygruppen, geradkettigen oder verzweigten Aryl-( $C_1-C_6$ )-alkoxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Allylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_2-C_6$ )-Alkenylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_2-C_6$ )-Alkylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Trihalogenalkylgruppen, Carboxygruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Alkoxycarbonylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Acylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Acyloxygruppen, Sulfanylgruppen, geradkettigen oder verzweigten ( $C_1-C_6$ )-Alkylsulfanylgruppen, Methylendioxygruppen, Ethylendioxygruppen, Amid-oximgruppen und Aminogruppen, die gegebenenfalls substituiert sind durch eine oder zwei gleichartige oder verschiedene Gruppen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1-C_6$ )-Alkyl, Aryl, geradkettigem oder verzweigtem Aryl-( $C_1-C_6$ )-alkyl und geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1-C_6$ )-Acyl,

– man unter einer Heteroarylgruppe ein monocyclisches oder bicyclisches aromatisches System mit 5 bis 12 Kettengliedern versteht, das im Rahmen des cyclischen Systems 1 bis 3 gleichartige oder verschiedenartige Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefelatomen, wobei jedes dieser Systeme gegebenenfalls durch eine oder mehrere, gleichartige oder verschiedenartige Gruppen substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der oben beschriebenen Liste der Substituenten für die Arylgruppe,

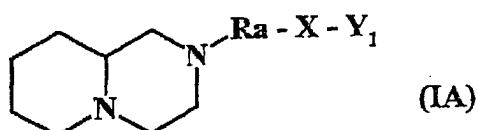
– und man unter Isomeren die optischen Isomeren, die Enantiomeren und die Diastereoisomeren versteht.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_a$  eine geradkettige oder verzweigte ( $C_2-C_5$ )-Alkylenkette bedeutet, deren Isomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_2$  ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Alkylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1-C_6$ )-Acylgruppe bedeutet, deren Isomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Verbindungen der Formel (IA) darstellen:





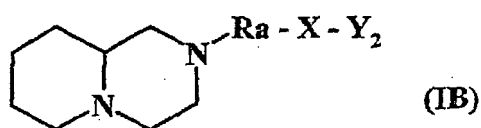
in der:

- Ra eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylkette bedeutet,
  - X eine Gruppe ausgewählt aus W<sub>1</sub>, -C(W<sub>1</sub>)-W<sub>2</sub>-, -W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)-, -W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)W<sub>2</sub>-, -W<sub>2</sub>-Ra, worin Ra die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und -CH(OR<sub>1</sub>)- bedeutet, worin:
  - W<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel -NR<sub>2</sub> darstellt, worin R<sub>2</sub> eine Gruppe ausgewählt aus dem Wasserstoffatom, geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen, Arylgruppen, geradkettigen oder verzweigten Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylgruppen und geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylgruppen darstellt,
  - W<sub>2</sub> eine Gruppe bedeutet, wie sie für W<sub>1</sub> definiert worden ist,
  - R<sub>1</sub> eine Gruppe ausgewählt aus dem Wasserstoffatom und geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen darstellt, und
  - Y<sub>1</sub> eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet,
- deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

5. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß X eine Gruppe ausgewählt aus dem Sauerstoffatom und den Gruppen -C(W<sub>1</sub>)-W<sub>2</sub>-, -W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)- und -N(R<sub>2</sub>)- bedeutet, worin W<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom, W<sub>2</sub> ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe -NR<sub>2</sub> und R<sub>2</sub> eine Gruppe ausgewählt aus dem Wasserstoffatom, geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen, Arylgruppen, geradkettigen oder verzweigten Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylgruppen und geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylgruppen darstellen, deren Isomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

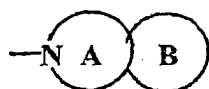
6. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Y<sub>1</sub> eine Phenylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls substituiert ist durch 1 bis 3 Gruppen ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Aryloxy, geradkettigem oder verzweigtem Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Trihalogenalkyl, Methylendioxy und Ethylendioxy, deren Isomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

7. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Verbindungen der Formel (IB) darstellen:



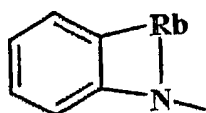
in der:

- Ra eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylkette bedeutet,
- X eine Gruppe ausgewählt aus der Einfachbindung, -C(W<sub>1</sub>)-, W<sub>2</sub>-C(W<sub>1</sub>)-, -W<sub>2</sub>-Ra- und -CH(OR<sub>1</sub>)- darstellt, worin W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, Ra und R<sub>1</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, und
- Y<sub>2</sub> eine Gruppe der Formel:



darstellt, in der A und B die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen, deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

8. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Y<sub>2</sub> eine Gruppe der Formel darstellt:



in der Rb eine geradkettige gesättigte oder ungesättigte lineare Kette bedeutet, die 2 oder 3 Atome ausgewählt aus Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff enthält und/oder die gegebenenfalls eine Carbonylgruppe enthält, deren Isomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

9. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß  $Y_2$  eine Gruppe ausgewählt aus 2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl, 1H-Indol-1-yl, 1H-Indazol-1-yl, 1H-Benzimidazol-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl, 2,3-Dihydro-1H-4-chinolinon-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-chinoxalin-1-yl und 2,3-Dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl darstellt, deren Isomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

10. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß X eine Einfachbindung darstellt, deren Isomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

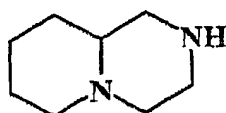
11. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich:

- 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
  - 2-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin;
  - 2-(4-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-butyl)-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, Enantiomeres  $\alpha$ ,
  - 2-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, Enantiomeres  $\beta$ ,
  - N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin,
  - N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amin, Enantiomeres  $\alpha$ ,
  - N-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amino, Enantiomeres  $\beta$ ,
  - N-(4-Trifluorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amin,
  - N-(3,4-Dichlor-phenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amin,
  - N-(3,5-Dichlor-phenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amin,
  - N-(2-Chlorphenyl)-N-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amin,
  - 2-[4-(3,4-Dihydro-1(2H)-chinolinyl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
  - 2-[4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
  - 2-[4-(1H-Indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
  - 2-[4-(1H-Indazol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
  - 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, Enantiomeres  $\alpha$ ,
  - 2-[4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin, Enantiomeres  $\beta$ ,
  - 3-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril,
  - 3-Methoxy-4-(4-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril,
  - 2-[4-(2,3,4-Trimethoxyphenoxy)-butyl]-octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin,
- deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

12. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, nämlich:

- 4-[4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutyl)-amino]-benzonitril,
  - 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylpropoxy)-benzonitril,
  - 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylpropoxy)-benzonitril, Enantiomeres  $\alpha$ ,
  - 4-(3-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylpropoxy)-benzonitril, Enantiomeres  $\beta$ ,
  - 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril,
  - 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril, Enantiomeres  $\alpha$ ,
  - 4-(4-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylbutoxy)-benzonitril, Enantiomeres  $\beta$ ,
  - 4-(2-Octahydro-2H-pyrido[1,2- $\alpha$ ]pyrazin-2-ylethoxy)-benzonitril,
- deren Enantiomere, Diastereoisomere sowie deren Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base.

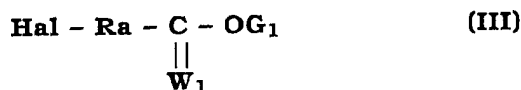
13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel (II) verwendet:



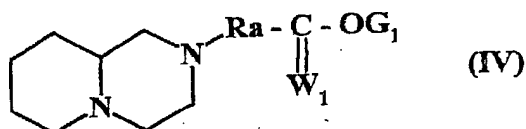
(II)

welche Verbindung der Formel (II) man unter basischen Bedingungen:

– entweder mit einer Verbindung der Formel (III) umsetzt:



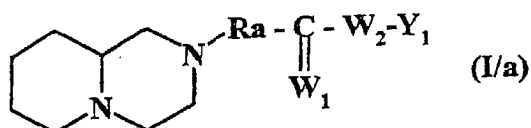
in der Hal ein Halogenatom bedeutet, Ra die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt und G<sub>1</sub> eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe darstellt, zur Bildung der Verbindungen der Formel (IV):



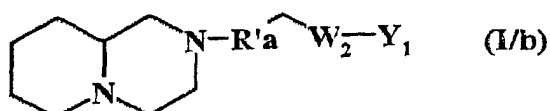
in der Ra und G<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindungen der Formel (IV) verseift und dann in Gegenwart von 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid und eines tertiärenamins mit einer Verbindung der Formel (V) umgesetzt werden:



in der Y<sub>1</sub> eine Arylgruppe oder Heteroarylgruppe bedeutet und W<sub>2</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt, zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/a), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



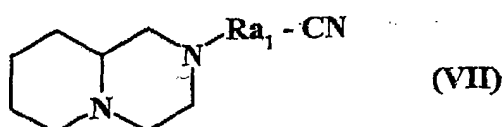
in der Ra, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> und Y<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindungen der Formel (I/a) in dem besonderen Fall, da W<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom bedeutet und Ra die besondere Definition R'a besitzt und eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylkette bedeutet, in selektiver Weise durch Einwirkung eines klassischen, in der organischen Synthese verwendeten Reduktionsmittels reduziert werden können zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/b), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der R'a eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylkette darstellt und W<sub>2</sub> und Y<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, – oder mit einer Verbindung der Formel (VI) umsetzt:



in der Hal ein Halogenatom und Ra<sub>1</sub> eine geradkettige oder verzweigte (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylgruppe oder eine Bindung bedeuten, zur Bildung der Verbindungen der Formel (VII):

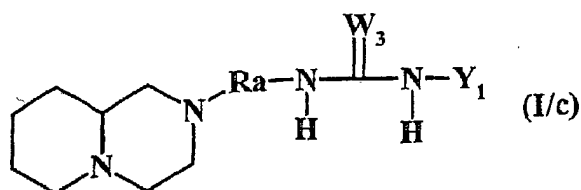


in der Ra<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, bei welchen Verbindungen der Formel (VII) man die Cyanofunktion unter klassischen Bedingungen zu dem primären Amin reduziert und sie dann:

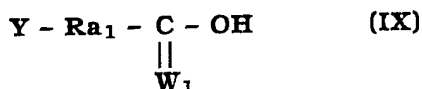
– entweder in Ethanol in Gegenwart einer Verbindung der Formel (VIII) umsetzt:



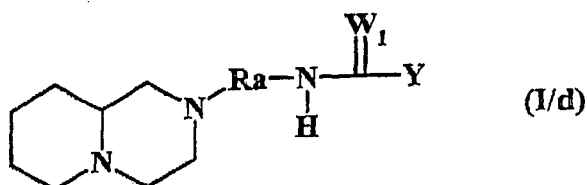
in der  $Y_1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und  $W_3$  ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom darstellt,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/c), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der  $Ra$ ,  $Y_1$  und  $W_3$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
– oder unter Kupplungsbedingungen mit einer Verbindung der Formel (IX) umgesetzt:



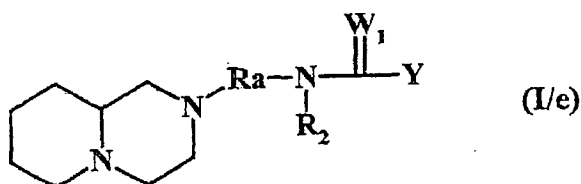
in der  $Y$  und  $W_1$  die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und  $Ra_1$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweist,  
zur Bildung:  
– in dem Fall, da  $Ra_1$  eine Bindung darstellt, der Verbindungen der Formel (I/d), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



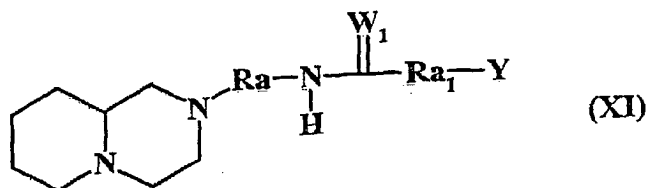
in der  $Ra$ ,  $W_1$  und  $Y$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (I/d) man in Gegenwart von Natriumhydrid mit einer Verbindung der Formel (X) behandelt:



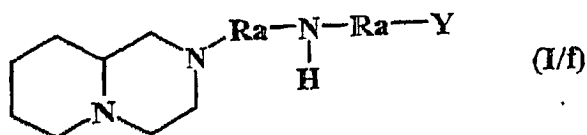
in der  $Hal$  ein Halogenatom darstellt und  $R'_2$  die gleichen Bedeutungen besitzt wie  $R_2$  in der Formel (I) mit Ausnahme der Bedeutung des Wasserstoffatoms,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/e), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



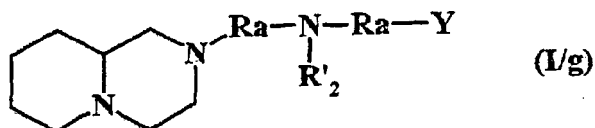
in der  $Ra$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  und  $Y$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
– oder in dem Fall, da  $Ra_1$  eine geradkettige oder verzweigte ( $C_1$ - $C_5$ )-Alkylenkette darstellt, der Verbindungen der Formel (XI):



welche Verbindungen der Formel (XI) mit einem Reduktionsmittel, wie es in der klassischen organischen Synthese verwendet wird, behandelt werden zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/f), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



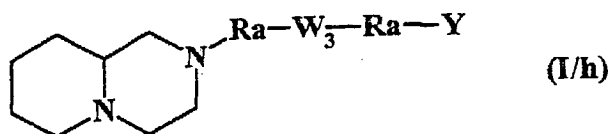
in der Ra und Y die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (I/f) der Einwirkung einer Verbindung der Formel (X), wie sie oben definiert  
worden ist, unterworfen werden können zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/g), einem Sonderfall der  
Verbindungen der Formel (I):



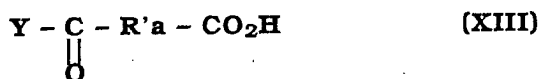
in der Ra, R'<sub>2</sub> und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
– oder mit einer Verbindung der Formel (XII) umgesetzt:

Y-Ra-W<sub>3</sub>-Ra-OTs (III)

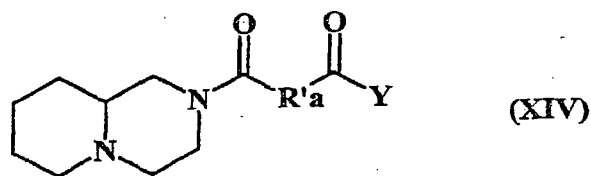
in der Y und Ra die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen und W<sub>3</sub> ein Sauerstoffatom  
oder ein Schwefelatom darstellt,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/h), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



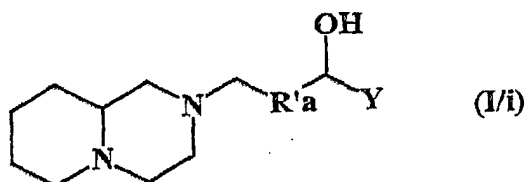
in der Ra, Y und W<sub>3</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
– oder mit einer Verbindung der Formel (XIII) umgesetzt:



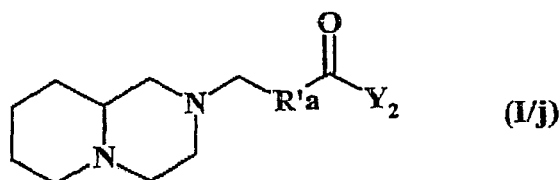
in der Y und R'a die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (XIV):



in der R'a und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (XIV) mit einem Reduktionsmittel behandelt werden zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/i), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



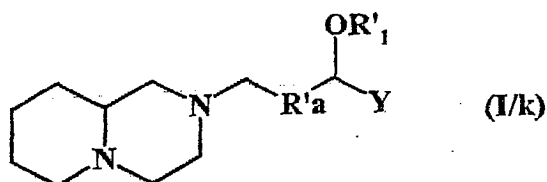
in der R'a und Y die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (I/i) dann, wenn Y spezifisch eine Gruppe Y<sub>2</sub> darstellt, wie sie oben beschrieben  
worden ist, in Gegenwart von Dimethylsulfoxid, Triethylamin und Oxalylchlorid oxidiert werden zur Bildung  
der Verbindungen der Formel (I/j), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



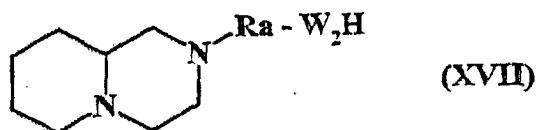
in der R'a und Y<sub>2</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
oder man die Verbindung der Formel (I/i) mit einer Verbindung der Formel (XV) umsetzt:



in der Hal ein Halogenatom darstellt und R'<sub>1</sub> die Bedeutungen von R'<sub>1</sub> mit Ausnahme der Definition des Wasserstoffatoms besitzt,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/k), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



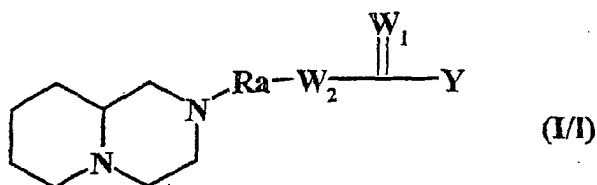
in der R'a, R'<sub>1</sub> und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
– oder mit einer Verbindung der Formel (XVI) umsetzt: Hal-Ra-W<sub>2</sub>H (XVI) in der Hal ein Halogenatom bedeutet und Ra und W<sub>2</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (XVII):



in der Ra und W<sub>2</sub> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
welche Verbindungen der Formel (XVII) mit einer Verbindung der Formel (XVIII) behandelt werden:



in der Hal ein Halogenatom darstellt und Y und W<sub>1</sub> die bezüglich der Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen,  
zur Bildung der Verbindungen der Formel (I/l), einem Sonderfall der Verbindungen der Formel (I):



in der Ra, W<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
wobei die Verbindungen der Formeln (I/a) bis (I/l) die Gesamtheit der erfindungsgemäßen Verbindungen bilden, welche man gegebenenfalls mit Hilfe klassischer Reinigungsmethoden reinigt, gegebenenfalls mit Hilfe einer klassischen Trennungsmethode in ihre Isomeren trennt und gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base umwandelt.

14. Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 allein oder in Kombination mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien oder Bindemitteln.

15. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 14 enthaltend mindestens einen Wirkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 12 nützlich, als Antagonisten der histaminergischen zentralen Rezeptoren des Typs H3.

16. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 14 enthaltend mindestens einen Wirkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 12 nützlich als Arzneimittel zur Behandlung von Erkenntnismängeln, die mit dem Altern des Gehirns und mit neurodegenerativen Erkrankungen verknüpft sind, sowie zur Behandlung von Störungen des Gemüts, von Krampfkrisen, des Hyperaktivitätssyndroms mit Aufmerksamkeitsdefiziten, der Fettsucht und von Schmerzen.

17. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 14 enthaltend mindestens einen Wirkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 12 nützlich als Arzneimittel bei der Behandlung von Erkenntnismängeln, die mit der Alzheimerschen Krankheit, der Parkinsonschen Krankheit, der Pickschen Krankheit, der Korsakoff-Krankheit, frontalen und subkortikalen Dementien mit vaskulärem oder andersartigem Ursprung verknüpft sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen