



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330741**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 295/192 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20052278	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.10.21 PCT/US2003/33343
(22)	Inng.dag	2005.05.10	(85)	Videreføringsdag	2005.05.10
(24)	Løpedag	2003.10.21	(30)	Prioritet	2002.10.23, US, 420495
(41)	Alm.tilgj	2005.06.06			
(45)	Meddelt	2011.06.27			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia Wei Xiao, 4043 Carmel Springs Way, US-CA92130 SAN DIEGO, USA Richard Apodaca, 8248 Station Village Lane #2216, US-CA92108 SAN DIEGO, USA Jill A Jablonoski, 13651 Freeport Road , US-CA92129 SAN DIEGO, USA Kiev S Ly, 10620 Dabney Drive #172, US-CA92126 SAN DIEGO, USA Chandravadan Shah, 14213 Dalhousie Road, US-CA92129 SAN DIEGO, USA Devin M Swanson, 3121 Morning Way, US-CA92037 LAJOLLA, USA Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Piperaziny- og diazapanyl-benzamider og -benztioamider			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Substituert piperaziny- og diazapanylbenzamider og benztioamider med formel (I), · sammensetninger som inneholder dem og fremgangsmåte for fremstilling av anvendelse av dem for å behandle histamin-formidlede tilstander.

Foreliggende oppfinnelse angår piperaziny- og diazepanylbenzamider og -benztioamider, farmasøytiske sammensetninger inneholdende slike forbindelser og deres anvendelse, for eksempel ved behandling av forstyrrelser og tilstander formidlet av histaminreseptoren.

5

Histamin {2-(imidazol-4-yl)etylamin} er en transmittersubstans. Histamin fremviser en fysiologisk effekt via multiple distinkte G-proteinkoblede reseptorer. Det spiller en rolle i umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner og frigis fra masseceller etterfølgende antigen IgE antistoff interaksjon. Virkningen til frigjort histamin på det vaskulære og glatte muskelsystemet forklarer symptomene til den allergiske responsen. Disse virkningene opptrer ved H₁ reseptoren (Astimer, A.S.F. og Schild, H.O., *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 1966, 27:427–439) og blokkeres ved klassiske antihistaminer (for eksempel difenhydramin). Histamin er også en viktig regulator av mavesyresekresjon gjennom dens virkning på parietalceller. Disse effektene til histamin formidles via H₂ reseptoren (Black, J.W. et al., *Nature*, 1972, 236:385–390) og blokkeres ved H₂ reseptor antagonister (for eksempel cimetidin). Den tredje histaminreseptoren —H₃— ble først beskrevet som en presynaptisk autoreseptor i sentralnervesystemet (CNS) (Arrang, J.-M. et al., *Nature* 1983, 302:832–837) som kontrollerer syntesen og frigivelse av histamin. Nylige funn har avdekket ved H₃ reseptorene også er lokalisert presynaptisk som heteroreseptorer på serotonergiske, noradrenergiske, dopaminergiske, kolinergiske, og GABAergiske (gamma-aminosmørsyre inneholdende) neuroner. Disse H₃ reseptorene har også nylig blitt identifisert i periferalt vev slik som vaskulær glatt muskel. Som en konsekvens er det mange potensielle terapeutiske applikasjoner for histamin H₃ agonister, antagonister, og inverse agonister. (Se: “*The Histamin H₃ Receptor-A Target for New Drugs*”, Leurs, R., og Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998; Morisset, S. et al., *Nature*, 2000, 408:860–864.) En fjerde histaminreseptor —H₄— har nylig blitt beskrevet av Oda, T. et al. (*J. Biol. Chem.*, 2000, 275(47):36781–36786).

Den potensielle anvendelsen av histamin H₃ agonister i søvn/oppvåkning og arousal/vigilansforstyrrelser er foreslått basert på dyrestudier (Lin, J.-S. et al., *Brain Res.*, 1990, 523:325–330; Monti, J.M. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 205:283–287). Deres anvendelse for behandling av migræne har også blitt foreslått (McLeod, R.L. et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1996, 22:2010) basert på deres evne til å inhibere neurogen inflammasjon. Andre applikasjoner kan være en beskyttende rolle ved myokardisk iskjemi og hypertensjon hvor blokade av norepinefrinfrigivelse er fordelaktig (Imamura, M. et al., *J. Pharmacol Exp Ther.*, 1994, 271(3):1259–1266). Det har blitt foreslått ved histamin

35

H₃ agonister kan være fordelaktige ved astma på grunn av deres evne til å redusere ikke-adrenergisk ikke-kolinergisk (NANC) neurotransmisjon i luftveier og å redusere mikrovaskulær lekkasje (Ichinose, M. og Barnes, P.J., *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 174:49–55).

- 5 Et antall indikasjoner for histamin H₃ antagonister og inverse agonister har tilsvarende blitt foreslått basert på dyrefarmakologiske eksperimenter med nevnte histamin H₃ antagonister (for eksempel tioperamid). Disse inkluderer demens, Alzheimers sykdom (Panula, P. et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1995, 21:1977), epilepsi (Yokoyama, H. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 234:129–133), narkolepsi, spiseforstyrrelser
- 10 (Machidori, H. et al., *Brain Res* 1992, 590:180–186), bevegelsesykdom, vertigo, oppmerksomhetshyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD), læring og hukommelse (Barnes, J.C. et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1993, 19:1813), og schizofreni (Schlicker, E. og Marr, I., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1996, 353:290–294). (Se også: Stark, H. et al., *Drugs Future*, 1996, 21(5):507–520; og Leurs, R. et al., *Prog. Drug Res.*, 1995,
- 15 45:107–165 og referanser sitert deri.) Histamin H₃ antagonister, alene eller i kombinasjon med en histamin H₁ antagonist, er rapportert å være anvendelig for behandling av øvre luftveisallergisk respons (US patent nr. 5,217,986; 5,352,707 og 5,869,479). Nylig ble et histamin H₃ antagonist (GT-2331) identifisert og har blitt utviklet av Gliatech Inc. (Gliatech Inc. Pressemelding 5. nov., 1998; *Bioworld Today*, 2. mars, 1999) for behand-
- 20 ling av CNS forstyrrelser.

- Som angitt har litteraturen angående histamin H₃ ligander blitt inngående studert ("*The Histamin H₃ Receptor-A Target for New Drugs*", Leurs, R. og Timmerman, H., (Redaktører), Elsevier, 1998). Innenfor denne referansen ble den medisinske kjemien til H₃
- 25 agonister og antagonister gjennomgått (se Krause, M. et al., og Phillips, J.G. og Ali, S.M., respektivt). Viktigheten av en imidazoldel som inneholder kun en enkelt substitusjon i 4-posisjon ble notert sammen med de uheldige effektene av ytterligere substitusjon på aktivitet. Særlig ble metylering av imidazolringen i en hvilken som helst grad i gjenværende usubstituerte posisjon rapportert å redusere aktiviteten i sterk grad. Ytterligere publikasjoner støtter hypotesen av ved en imidazolfunksjon er essensiell for høy
- 30 affinitets histamin H₃ reseptor ligander (se Ali, S.M. et al., *J. Med. Chem.*, 1999, 42:903–909, og Stark, H. et al., og referanser sitert heri). Imidlertid er mange imidazol-inneholdende forbindelser substrater for histaminmetyltransferase, det viktigste histaminmetaboliserende enzymet hos mennesker, som fører til forkortet halveringstider og
- 35 lav biotilgjengelighet (se Rouleau, A. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 281(3):1085–1094). I tillegg kan imidazolinneholdende legemidler, via deres interak-

sjon med cytokrome P450 monooksygenasesystemet, være mål for ufordelaktige biotransformasjoner på grunn av enzyminduksjon eller enzyminhibering (se: Kapetanovic, I.M. og Kupferberg, H.J., *Drug Metab. Dispos.* 1984, 12(5):560–564; Sheets, J.J. og Mason, J.I., *Drug Metab. Dispos.* 1984, 12(5):603–606; Back, D.J. og Tjia, J.F., *Br. J. Pharmacol.* 1985, 85:121–126; Lavrijsen, K. et al., *Biochem. Pharmacol.* 1986, 35(11):1867–1878; Albengres, E. et al., *Drug Safety*, 1998, 18(2):83–97). Dårlig blodhjernebarrierepenetrering av tidligere histamin H₃ reseptorligander kan også være assosiert med imidazolfragmentet (Ganellin, C.R. et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.)* 1998, 331:395–404).

10

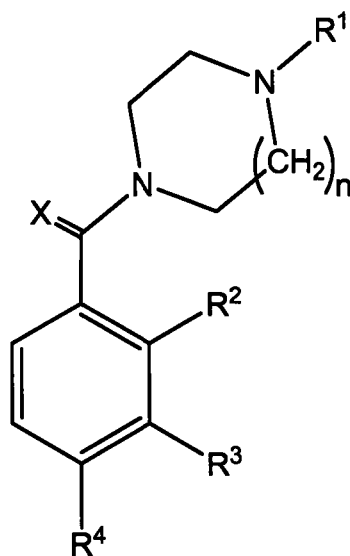
Mer nylig har flere publikasjoner beskrevet histamin H₃ ligander som ikke inneholder en imidazoldel, for eksempel: Ganellin, C.R. et al.; Walczynski, K. et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.)* 1999, 332:389–398; Walczynski, K. et al., *Farmaco* 1999, 54:684–694; Linney, I.D. et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43:2362–2370; Tozer, M.J. og Kalindjian, S.B., *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10:1045–1055; US patent 5,352,707; PCT søknad WO 99/42458, 26. aug., 1999; PCT søknad WO 02/076925; og europeisk patentsøknad 0978512, 9. feb., 2000.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inneholder ikke imidazoldelen, og dens iboende labiliteter, og opprettholder ennå potensialet ved den humane H₃ reseptoren som bestemmes ved reseptorbinding til den humane histamin H₃ reseptoren (se Lovenberg, T.W. et al., *Mol. Pharmacol.* 1999, 55:1101–1107). Screening ved anvendelse av den humane reseptoren er særlig viktig for identifisering av nye terapier for behandling av menneskelig sykdom. Passende bindingsundersøkelser er bestemmende ved anvendelse av rottesynaptosomer (Garbarg, M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, 263(1):304–310), rottekortikale membraner (West, R.E. et al., *Mol. Pharmacol.* 1990, 38:610–613), og hamsterhjerne (Korte, A. et al., *Biochem. Biophys Res Commun.* 1990, 168(3):979–986). Kun begrensede studier har tidligere blitt utført ved anvendelse av humant vev, men disse hentyder til signifikante forskjeller i farmakologien til gnager og primatreseptorene (West, R.E. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 377:233–239).

Vi beskriver nå en serie av piperazinyll- og diazepanyllbenzamider og -benztioamider med evnen til å modulere aktiviteten til histaminreseptoren, særlig H₃ reseptoren, uten de iboende problemene assosiert med nærværelsen av en imidazolylidel.

35

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot farmasøytisk aktive piperaziny- og diazepanyl-benzamider og -benztioamider, farmasøytiske sammensetninger med slike og anvendelse av dem. Oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse kjennetegnet ved formel (I):



(I)

hvor

- 10 R¹ er C₃₋₁₀ alkyl, C₃₋₈ alkenyl, C₃₋₈ cykloalkyl, (C₃₋₈ cykloalkyl) C₁₋₆ alkyl, (C₃₋₈ cykloalkyl)C₃₋₈ alkenyl, eller (C₁₋₈ alkylkarbonyl)C₁₋₈ alkyl;
 n er 1 eller 2;
 X er O eller S;
 en av R², R³ og R⁴ er G og de andre to er uavhengig hydrogen, fluor, klor, brom, nitro,
 15 trifluormetyl, metyl, eller C₁₋₃alkoksy;
 G er LQ;
 L er uforgrenet -(CH₂)_m- hvori m er et helt tall fra 1 til 7;
 Q er NR⁸R⁹ hvori R⁸ er uavhengig utvalgt fra hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ alkenyl, 3-9
 leddet karbocyklyl, 3-12 leddet heterocyklyl (foretrukket 5-9 eller 5-8-leddet hetero-
 20 cyklyl), fenyl, (6-9-leddet heterocyklyl)C₁₋₆ alkyl, og (fenyl) C₁₋₆ alkyl; og R⁹ er
 uavhengig utvalgt fra C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ alkenyl, 6-9 leddet karbocyklyl, 3-12 leddet
 heterocyklyl (foretrukket 5-9 eller 5-8-leddet heterocyklyl), fenyl, (6-9-leddet hetero-
 cyklyl)C₁₋₆ alkyl, og (fenyl) C₁₋₆ alkyl; eller
 Q er et mettet 3-12 leddet N-bundet heterocyklyl, hvori, i tillegg til det N-bindings-
 25 nitrogenet, kan 3-12 leddet heterocyklyl eventuelt inneholde mellom 1 og 3 ytterligere
 heteroatomer uavhengig utvalgt fra O, S, og NH;

hvor Q er eventuelt substituert med 1-3 substituenten utvalgt fra gruppen som består av hydroksy, halo, karboksamid, C_{1-6} alkyl, 5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl, $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})(5-9 \text{ leddet eller } 6-9 \text{ leddet heterocyklyl})$, $-NH(5-9 \text{ leddet eller } 6-9 \text{ leddet heterocyklyl})$, $-O(5-9 \text{ leddet eller } 6-9 \text{ leddet heterocyklyl})$, (5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl) C_{1-3} alkylen, C_{1-6} alkoksy, (C_{3-6} sykloalkyl)-O-, fenyl, (fenyl) C_{1-3} alkylen, og (fenyl) C_{1-3} alkylen-O-, hvor hver av ovenfornevnte heterocyklyl, fenyl, og alkyl-grupper eventuelt kan være substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig utvalgt fra trifluormetyl, metoksy, halo, nitro, cyano, hydroksy, og C_{1-3} alkyl; og

hvor hver av ovenfornevnte alkyl, alkylen, alkenyl, heterocyklyl, sykloalkyl, karbocyklyl og arylgrupper kan hver være uavhengig og eventuelt substituert med mellom 1 og 3 substituenten uavhengig utvalgt fra metoksy, halo, amino, nitro, hydroksyl, og C_{1-3} alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, tautomer, solvat eller amid derav.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning som innbefatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel eksipient. En sammensetning ifølge oppfinnelsen kan ytterligere inkludere mer enn en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller en kombinasjonsbehandling (kombinasjonsformulering eller kombinasjon av forskjellige formulerte aktive midler).

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen til fremstilling av et medikament for å behandle visse tilstander og sykdommer. De beskrevne forbindelsene er anvendelige for behandling eller hindring av neurologiske forstyrrelser som inkluderer søvn/oppvåkning og arousal/vigilans forstyrrelser (for eksempel insomni og jet-lag), oppmerksomhetshyperaktivitetsforstyrrelser (ADHD), læring og hukommelsesforstyrrelser, kognitiv dysfunksjon, migræne, neurogen inflammasjon, demens, mild kognitiv svekkelse (pre-demens), Alzheimers sykdom, epilepsi, narkolepsi, spiseforstyrrelser, fedme, bevegelsessykdom, vertigo, schizofreni, substansmisbruk, bipolare forstyrrelser, maniske forstyrrelser og depresjon, så vel som andre histamin H_3 reseptorformidlete forstyrrelser slike som øvre luftveisallergisk respons, astma, kløe, nasal blokkering og allergisk rhinitt hos et subjekt som trenger det. For eksempel angår foreliggende oppfinnelse anvendelse for å hindre, inhibere progresjon av eller behandle øvre luftveisallergisk respons, astma, kløe, nasal blokkering og allergisk rhinitt.

I en ytterligere utførelsesform kan de beskrevne forbindelsene anvendes i en kombinasjonsbehandling som inkluderer administrering av en samlet effektiv dose av en H_3 antagonist og administrering av en samlet effektiv dose av en histamin H_1 antagonist, slike som loratidin (CLARITINTM), desloratidin (CLARINEXTM), fexofenadin
 5 (ALLEGRATM) og cetirizin (ZyrtecTM), for behandling av allergisk rhinitt, nasal blokkering eller allergisk blokkering.

I en ytterligere annen utførelsesform kan de beskrevne forbindelsene anvendes i kombinasjonsbehandling som inkluderer administrering av en samlet effektiv dose av en H_3
 10 antagonist og administrering av en samlet effektiv dose av en neurotransmitter gjenopptakningsblokkerer, slik som en selektiv serotonin gjenopptakningsinhibitor (SSRI) eller en ikke-selektiv serotonin, dopamin eller norepinephrin gjenopptakningsinhibitor, som inkluderer fluoksetin (PROZACTM), sertralin (ZOLOFTTM), paroksetin (PAXILTM) og amitriptylin, for behandling av depresjon, humørforstyrrelser eller schizofreni.

15

Ytterligere trekk og fordeler ved foreliggende oppfinnelse vil klart fremgå fra foreliggende beskrivelse og eksempler, og ledsagende krav.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fenylpiperidinforbindelser anvendelige for
 20 behandling av forstyrrelser og tilstander formidlet av en histaminreseptor.

A. Begreper

Visse begreper er definert nedenfor og ved deres anvendelse i foreliggende beskrivelse.

25 Slik det anvendes heri, refererer " C_{a-b} " (hvor a og b er heltall) til et radikal som inneholder fra a til b karbonatomer inklusiv. For eksempel betegner C_{1-3} et radikal som inneholder 1, 2 eller 3 karbonatomer.

Slik det anvendes heri skal "halo" eller "halogen" bety monovalente radikaler av klor,
 30 brom, fluor og jod.

Slik det anvendes heri skal begrepet "alkyl", om det anvendes alene eller som del av en substituentgruppe, inkludere rette og forgrenede shall inkluderer rette og forgrenede mettede karbonkjeder. For eksempel inkluderer alkylradikaler metyl, etyl, propyl,
 35 isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl og lignende. Med mindre annet er angitt betyr "lavere" når det anvendes med alkyl en karbonkjede bestående av 1-4

karbonatomer. "Alkylen" refererer til en bivalent hydrokarbylgruppe, slik som metylen (CH_2), etylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) eller propylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), og så videre.

Slik det anvendes heri, med mindre annet er angitt, "alkenyl" skal en alkylengruppe
 5 med minst to hydrogenatomer erstattet med en pi-binding for å danne en karbon-karbon dobbeltbinding, slik som propenyl, butenyl, pentenyl, og så videre. Når alkenylgruppen er R^8 eller R^9 , er det åpne radikalet (bindingspunktet til resten av molekylet) på sp^3 karbon, som illustrert med allyl, og dobbeltbindingene eller bindingene er derfor minst alfa (hvis ikke beta, gamma, etc.) til det åpne radikalet.

10

Slik det anvendes heri, refererer "alkyliden" til et mettet eller umettet, forgrenet, rett eller
 cyklisk divalent hydrokarbonradikal avledet ved fjerning av to hydrogenatomer fra
 samme karbonatom til et mor-alkan, alken eller alkin. Det divalente radikalsenteret
 danner en dobbeltbinding med et enkelt atom på resten av molekylet. Typiske alkyliden-
 15 radikaler inkluderer, men er ikke begrenset til, etanyliden; propylidener slike som
 propan-1-yliden, propan-2-yliden, syklopropan-1-yliden; butylidener slike som butan-1-
 yliden, butan-2-yliden, 2-metyl-propan-1-yliden, syklobutan-1-yliden; og lignende.

Slik det anvendes heri, med mindre annet er angitt, skal "alkoksy" betegne et oksygeneter-
 20 radikal av ovenfor beskrevne rette eller forgrenede alkylgrupper. For eksempel metoksy,
 etoksy, n-propoksy, sec-butoksy, t-butoksy, n-heksyloksy og lignende.

Slik det anvendes heri, med mindre annet er angitt, skal "cykloalkyl" betegne en tre- til
 åtte-leddet, mettet monocyklisk karbocyklisk ringstruktur. Passende eksempler inkluderer
 25 syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl og syklooktyl.

Slik det anvendes heri, med mindre annet er angitt, skal "cykloalkenyl" betegne en tre- til
 åtte-leddet, delvis umettet monocyklisk, karbocyklisk ringstruktur, hvori ringstrukturen
 inneholder minst en dobbeltbinding. Passende eksempler inkluderer sykloheksenyl,
 30 syklopentenyl, sykloheptenyl, syklooktenyl, sykloheks-1,3-dienyl og lignende.

Slik det anvendes heri, med mindre annet er angitt, skal "aryl" referere til karbocysyklisk
 aromatiske grupper slike som fenyl, naftyl, og lignende. Divalente radikaler inkluderer
 fenylen ($-\text{C}_6\text{H}_4-$) som er foretrukket fen-1,4-diyl, som kan også være fen-1,3-diyl.

35

Slik det anvendes heri, med mindre annet er angitt, skal "aralkyl" bety en hvilken som helst alkylgruppe substituert med en arylgruppe slik som fenyl, naftyl og lignende. Eksempler på aralkyler inkluderer benzyl, fenetyl, og fenylpropyl.

5 Slik det anvendes heri, med mindre annet er angitt, skal "karbocyklyl" bety en hvilken som helst cyklisk gruppe som består av 3-12 karbonatomer, og foretrukket 6-9 karbonatomer, i skjelettringen eller ringene, hvis karbocykle er en sammensmeltet eller spiro bicyklisk eller tricyklisk gruppe. Et karbocykel kan være mettet, umettet, delvis umettet, eller aromatisk. Eksempler inkluderer cykloalkyl, cykloalkenyl, cykloalkynyl; spesifikke eksempler inklu-
10 derer fenyl, benzyl, indanyl og bifenyl. Et karbocykel kan ha substituenten som ikke er karbon eller hydrogen, slik som hydroksy, halo, halometyl, og så videre, som angitt andre steder heri.

Slik det anvendes heri, med mindre annet er angitt, skal begrepene "heterocykel", "hetero-
15 cyklyl" og "heterocyklo" betegne en hvilken som helst tre-, fire-, fem-, seks, syv-, åtte-leddet monocyklisk, ni- eller ti-leddet bicyklisk eller tretten- eller fjorten-leddet tricyklisk ringstruktur som inneholder minst en heteroatomdel utvalgt fra thegruppe som består av N, O, SO, SO₂, (C=O), og S, og foretrukket N, O, eller S, som eventuelt inneholder en til fire ytterligere heteroatomer i hver ring. I noen utførelsesformer inneholder heterocyklylet
20 mellom 1 og 3 eller mellom 1 og 2 ytterligere heteroatomer. Med mindre annet er spesifisert, kan et heterocyklyl være mettet, delvis umettet, aromatisk eller delvis aromatisk. Heterocyklylgruppen kan være bundet ved et hvilket som helst heteroatom eller karbonatom som resulterer i dannelsen av en stabil struktur.

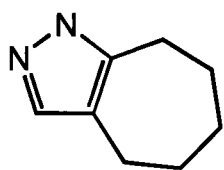
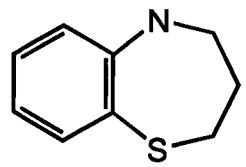
25 Eksempler på monocyklisk heterocykliske grupper kan inkludere pyrrolidiny, pyrrolyl, indolyl, pyrazolyl, oksetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oksazolyl, oksazolidinyl, isoksazolinyl, isoksazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, tiazolidinyl, isotiazolyl, isotiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, tienyl, oksadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oksopiperazinyl, 2-oksopiperidinyl, 2-oksopyrrolidinyl, 2-oksazepinyl,
30 azepinyl, heksahydroazepinyl, 4-piperidinyl, pyridyl, N-okso-pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, tetrahydrotiopyranyl sulfon, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolinyl sulfoksid, tiomorfolinyl sulfon, 1,3-diksolan og tetrahydro-1,1-dioksotienyl, dioksanyl, isotiazolidinyl, tietanyl, tiiranyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl, azetidiny og lignende.

For eksempel, hvor Q er et mettet 3-12 leddet N-bundet heterocyklyl, inneholder Q nødvendigvis minst et nitrogen, og karbonatomene er sp^3 hybridisert. Hvor Q er et sammensmeltet bicyklisk heterocyklyl, er karbonatomene i ringen bundet til L sp^3 hybridisert, forutsatt ved den tilstøtende ringen (og de felles karbonatomene) kan være sp^2 , slik som et indanyl hvor et av karbonatomene har blitt erstattet med nitrogen.

Generelt inkluderer eksempler bicykliske heterocyklyler benzotiazolyl, benzoksazolyl, benzoksazinyl, benzotienyl, quinuclidinyl, quinolinyl, quinolinyl-N-oksidi, tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, kromonyl, coumarinyl, cinnolinyl, quinoksalinyl, indazolyl, pyrrolopidyl, furopyridinyl (slike som furo{2,3-c}pyridinyl, furo{3,1-b}pyridinyl), eller furo{2,3-b}pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (slike som 3,4-dihydro-4-okso-quinazolinyl), tetrahydroquinolinyl (slike som 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl), tetrahydroisoquinolinyl (slike som 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl), benzisotiazolyl, benzisoksazolyl, benzo-diazinyl, benzofurazanyl, benzotiopyranyl, benzotriazolyl, benzpyrazolyl, dihydro-benzofuryl, dihydrobenzotienyl, dihydrobenzotiopyranyl, dihydrobenzotiopyransulfon, dihydrobenzopyranyl, indolinyl, isoindolyl, tetrahydroindazolyl (slike som 4,5,6,7-tetrahydroindazolyl), isokromanyl, isoindolinyl, naftyridinyl, ftalazinyl, piperonyl, purinyl, pyridopyridyl, quinazolinyl,

20

tetrahydroquinolinyl, tienofuryl, tienopyridyl, tienotienyl,



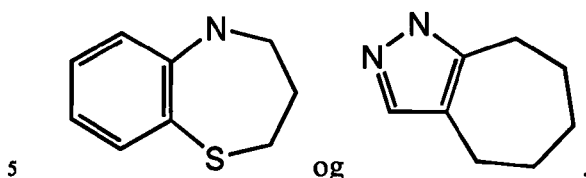
, og lignende.

Eksempler på tricykliske heterocykliske grupper inkluderer acridinyl, fenoksazinyl, fenazinyl, fenotiazinyl, karbozolyl, perminidinyl, fenanthrolinyl, karbolinyl, naftotienyl, tiantrenyl, og lignende.

Foretrukne heterocyklylgrupper inkluderer morfolinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, pyrimidinyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, acridinyl, azepinyl, heksahydroazepinyl, azetidyl, indolyl, isoindolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, quinolinyl,

30

isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,3,4-trihydroisoquinolinyl, 4,5,6,7-tetrahydroindolyl, benzoksazinyl, benzoaksolyl, benzotiazolyl, benzimidazolyl, tetrazolyl, oksadiazolyl,

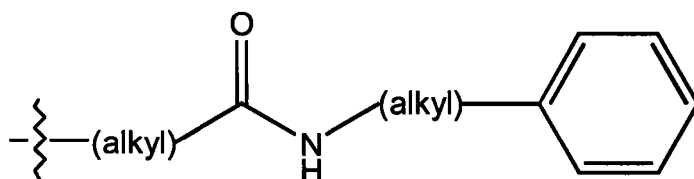


Slik det anvendes heri, med mindre annet er angitt, skal begrepene “heterocyklyl-alkyl” eller “heterocyklyl-alkylen” betegne en hvilken som helst alkylgruppe substituert med en heterocyklylgruppe, hvori heterocyklyl-alkylgruppen er bundet gjennom alkylidenen til sentraldelen til molekylet. Passende eksempler på heterocyklyl-alkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, piperidinylmetyl, pyrrolidinylmetyl, piperidinyletyl, piperazinylmetyl, pyrrolylbutyl, piperidinylisobutyl, pyridylmetyl, pyrimidyletyl, og lignende.

15 Når en spesiell gruppe er "substituert" (for eksempel alkyl, alkylen, cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, heteroaryl), kan den gruppen ha en eller flere substituent, foretrukket fra en til fem substituent, mer foretrukket fra en til tre substituent, mest foretrukket fra en til to substituent, uavhengig utvalgt fra listen av substituent.

20 Det er tiltenkt ved definisjonen av en hvilken som helst substituent eller variabel ved en bestemt lokalitet i et molekyl er uavhengig av definisjonene annet sted i det molekylet. Det er å forstå ved substituentene og substitusjonsmønstrene på forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan velges av fagmannen for å tilveiebringe forbindelser som er kjemisk stabile og som lett kan syntetiseres ved teknikker kjente i litteraturen så vel som fremgangsmåter fremsatt heri.

Under standardnomenklatur anvendt gjennom denne beskrivelsen blir terminaldelen til den angitte sidekjeden beskrevet først, etterfulgt av tilstøtende funksjonalitet mot bindingspunktet. Således refererer for eksempel en “fenyl(alkyl)amido(alkyl)” substituent til en gruppe med formelen



Begrepet “subjekt” slik det anvendes heri, referer til et dyr, foretrukket et pattedyr, mest
 5 foretrukket et menneske, som har blitt gjenstand for behandling, observasjon eller eksperiment.

Begrepet “terapeutisk effektiv mengde” slik det anvendes heri, betyr den mengden av aktiv
 forbindelse eller farmasøytisk middel som fremviser biologisk eller medisinsk respons i et
 10 vevssystem, dyr eller menneske som søkes av forsker, veterinær, medisinsk doktor eller
 annet klinisk personale, som inkluderer hindring, inhibering av utbrudd eller lindring av
 symptomene til sykdom eller forstyrrelse som behandles.

Slik det anvendes heri, er begrepet “sammensetning” tiltenkt å omfatte et produkt som
 15 innbefatter de spesifiserte ingrediensene i spesifiserte mengder, så vel som et hvilket
 som helst produkt som kommer som et resultat, direkte eller indirekte, av kombinasjoner
 av de spesifiserte ingrediensene i de spesifiserte mengdene.

Forkortelser anvendt i beskrivelsen, særlig i skjemaene og eksemplene er som følger:

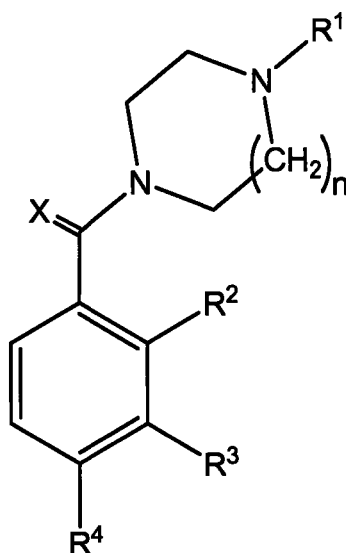
20

DBAD	=	Di- <i>tert</i> -butyl azodikarboksylat
DCE	=	1,2-diklorethan
DCM	=	Diklormetan
DEAD	=	Dietyl azodikarboksylat
DMA	=	<i>N,N</i> -dimetylacetamid
DMAP	=	4- <i>N,N</i> -dimetylamino-pyridin
DME	=	1,2-dimetoksyetan
DMF	=	Dimetylformamid
DMSO	=	Dimetylsulfoksid
RT	=	Romtemperatur
TEA	=	Trietylamin

TFA	=	Trifluoreddiksyre
THF	=	Tetrahydrofuran

B. Forbindelser

Oppfinnelsen angår forbindelser med formel (I):



(I)

hvor

R¹ er C₃₋₁₀ alkyl, C₃₋₈ alkenyl, C₃₋₈ cykloalkyl, (C₃₋₈ cykloalkyl) C₁₋₆ alkyl, (C₃₋₈ cyklo-alkyl)C₃₋₈ alkenyl, eller (C₁₋₈ alkylkarbonyl)C₁₋₈ alkyl;

n er 1 eller 2;

X er O eller S;

en av R², R³ og R⁴ er G og de andre to er uavhengig hydrogen, fluor, klor, brom, nitro, trifluormetyl, metyl, eller C₁₋₃alkoksy;

G er LQ;

L er uforgrenet -(CH₂)_m- hvor m er et helt fra 1 til 7;

Q er NR⁸R⁹ hvor R⁸ er uavhengig utvalgt fra hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ alkenyl, 3-9 leddet karbocyklyl, 3-12 leddet heterocyklyl (foretrukket 5-9 eller 5-8-leddet heterocyklyl), fenyl, (6-9-leddet heterocyklyl)C₁₋₆ alkyl, og (fenyl) C₁₋₆ alkyl; og

R⁹ er uavhengig utvalgt fra C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ alkenyl, 6-9 leddet karbocyklyl, 3-12 leddet heterocyklyl (foretrukket 5-9 eller 5-8-leddet heterocyklyl), fenyl, (6-9-leddet heterocyklyl)C₁₋₆ alkyl, og (fenyl) C₁₋₆ alkyl; eller

Q er et mettet 3-12 leddet N-bundet heterocyklyl, hvor, i tillegg til det N-bindingsnitroget, kan det 3-12 leddede heterocyklyl eventuelt inneholde mellom 1 og 3 ytterligere

heteroatomer uavhengig utvalgt fra O, S, og N;

- hvor Q er eventuelt substituert med 1-3 substituent utvalgt fra gruppen som består av hydroksy, halo, karboksamid, C_{1-6} alkyl, 5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl, $-N(C_{1-6} \text{ alkyl})(5-9 \text{ leddet eller } 6-9 \text{ leddet heterocyklyl})$, $-NH(5-9 \text{ leddet eller } 6-9 \text{ leddet heterocyklyl})$, $-O(5-9 \text{ leddet eller } 6-9 \text{ leddet heterocyklyl})$, (5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl) C_{1-3} alkylen, C_{1-6} alkoksy, (C_{3-6} cykloalkyl)-O-, fenyl, (fenyl) C_{1-3} alkylen, og (fenyl) C_{1-3} alkylen-O-, hvor hver av ovenfornevnte heterocyklyl, fenyl, og alkylgrupper kan eventuelt være substituert med 1 til 3 substituent uavhengig utvalgt fra trifluormetyl, metoksy, halo, nitro, cyano, hydroksy, og C_{1-3} alkyl;
- hvor hver av ovenfor nevnte alkyl, alkylen, alkenyl, heterocyklyl, cykloalkyl, karbocyklyl, og arylgrupper kan være uavhengig og eventuelt substituert med mellom 1 og 3 substituent uavhengig utvalgt fra metoksy, halo, amino, nitro, hydroksyl, og C_{1-3} alkyl;
- eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, tautomer, solvat eller amid derav.
- 15 Foretrukne forbindelser med formel (I) inkluderer de hvori:
- (a) n er 1;
 - (b) R^1 er C_{1-10} alkyl (foretrukket forgrenet);
 - (c) R^1 er forgrenet C_{3-5} alkyl;
 - (d) en av R^2 , R^3 og R^4 er G; (foretrukket en av R^3 og R^4 er G)
 - 20 (e) R^4 er G;
 - (f) L er uforgrenet $(CH_2)_m$, hvori m er et helt tall fra 1 til 4;
 - (g) L er $-CH_2-$;
 - (h) Q er et mettet N-bundet nitrogeninnholdende heterocyklyl;
 - (i) Q er substituert eller usubstituert piperidiny, diazepanyl, decahydroisoquinolin-2-yl, piperaziny, pyrroliny, pyrrolidiny, tiomorfoliny, eller morfoliny;
 - 25 (j) Q er usubstituert diazepanyl, azapanyl, morfoliny, decahydroisoquinolin-2-yl, piperidiny eller pyrrolidiny;
 - (k) substituert Q er utvalgt fra $N-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ piperaziny, N -fenyl-piperaziny, 1,3,8-triaza-spiro{4.5}decyl, og 1,4-dioksa-8-aza-spiro{4.5}decyl;
 - 30 (l) Q er et monovalent radikal av et amin utvalgt fra aziridin, 1,4,7-trioksa-10-azacyklododekan, tiazolidin, 1-fenyl-1,3,8-triaza-spiro{4.5}decan-4-one, piperidin-3-karboksylysyre dietylamid, 1,2,3,4,5,6-heksahydro-{2,3'}bipyridiny, 4-(3-trifluormetyl-fenyl)-piperazin, 2-piperazin-1-yl-pyrimidin, piperidin-4-karboksylysyreamid, metyl-(2-pyridin-2-yl-etyl)-amin, {2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-etyl}-metyl-amin, tiomorfoliny,
 - 35 allyl-cyklopentyl-amin, {2-(1H-indol-3-yl)-etyl}-metyl-amin, 1-piperidin-4-yl-1,3-

dihydro-benzoimidazol-2-one, 2-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin, piperidin-4-yl-pyridin-2-yl-amin, fenylamin, og pyridin-2-ylamin;

(m) Q er utvalgt fra diazepanyl, azepanyl, morfolinyl, piperidinyl, og pyrrolidinyl, eventuelt substituert med mellom 1 og 3 substituenten uavhengig utvalgt fra hydroksy, halo, karboksamid, C₁₋₆ alkyl, 5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl, -N(C₁₋₆ alkyl)(5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl), -NH(5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl), -O(5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl), (5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl)C₁₋₃ alkylen, C₁₋₆ alkoksy, (C₃₋₆ cykloalkyl)-O-, fenyl, (fenyl)C₁₋₃ alkylen, og (fenyl)C₁₋₃ alkylen-O-, hvor hver av ovenfor nevnte heterocyklyl, fenyl og alkylgrupper kan være eventuelt substituert med fra 1 til 3 substituenten uavhengig utvalgt fra trifluormetyl, metoksy, halo, nitro, cyano, hydroksy og C₁₋₃ alkyl;

(n) Q er substituert med en substituent som innbefatter en 5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklylgruppe utvalgt fra: pyridyl, pyrimidyl, furyl, tiofuryl, imidazolyl, (imidazolyl)C₁₋₆ alkylen, oksazolyl, tiazolyl, 2,3-dihydro-indolyl, benzimidazolyl, 2-okso-benzimidazolyl, (tetrazolyl)C₁₋₆ alkylen, tetrazolyl, (triazolyl)C₁₋₆ alkylen, triazolyl, (pyrrolyl)C₁₋₆ alkylen, og pyrrolyl;

(o) Q er piperidinyl;

(p) R⁸ er hydrogen;

(q) R⁹ er C₁₋₆ alkyl;

(r) R⁹ er usubstituert eller substituert fenyl;

(s) R⁸ og R⁹ er uavhengig C₁₋₆ alkyl;

(t) R⁸ og R⁹ er metyl;

(u) R⁸ og R⁹ er etyl;

(v) R⁹ er utvalgt fra fenyl eller 5-9 leddet aromatisk heterocyklyl, hvori nevnte fenyl eller aromatisk heterocyklyl eventuelt er substituert med 1-3 substituenten utvalgt fra halo, nitro, cyano, trifluormetyl, og C₁₋₃ alkyl;

(w) R⁹ er utvalgt fra substituert eller usubstituert fenyl, pyridyl, pyrimidyl, furyl, tiofuryl, imidazolyl, (imidazolyl)C₁₋₆ alkylen, oksazolyl, tiazolyl, 2,3-dihydro-indolyl, benzimidazolyl, 2-okso-benzimidazolyl, (tetrazolyl)C₁₋₆ alkylen, tetrazolyl, (triazolyl)C₁₋₆ alkylen, triazolyl, (pyrrolyl)C₁₋₆ alkylen, og pyrrolyl;

(x) R⁹ er substituert eller usubstituert pyridyl;

(y) X er O; og

(z) kombinasjoner av (a) til og med (z) ovenfor.

Eksempler på forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer:

(4-{[Etyl-(2-metoksy-etyl)-amino]-metyl}-fenyl)-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-metanon;

- (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
- (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;
- 5 (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon;
- (4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;
- 10 (4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon;
- (4-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-[(4-trifluormetyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-metanon;
- 15 (4-cykloheksyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Dietylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
- 20 (4-Dimetylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
- (4-Dimetylaminometyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon-
dihydroklorid;
- 25 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(3-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(3-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-[(2-metoksy-etyl)-propyl-amino]-metyl)-fenyl)-
30 metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;
- 35 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;
 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-tiomorfolin-4-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

5 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-
 dihydroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

10 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[4-(pyridin-2-ylamio-metyl)-fenyl]-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-1-metyl-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-
 15 metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(4-trifluormetyl-fenyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(4-trifluormetyl-pyridin-2-yl-amino)-metyl]-fenyl}-
 20 metanondihydroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(5-trifluormetyl-pyridin-2-yl-amino)-metyl]-fenyl}-
 metanondihydroklorid;

25 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl-amino)-metyl]-fenyl}-
 metanondihydroklorid;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;

30 (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

35 (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-dihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon-
5 dihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
10

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-
metanondihydroklorid;
15

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(decahydro-isoquinolin-2-ylmetyl)-fenyl}-
metanon;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-{{4-trifluormetyl-fenylamino)-metyl}-fenyl}-
20 metanondihydroklorid;

{4-(1-Metyl-heptyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(1-Metyl-heptyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
25

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon; og

30 {4-{{5-Klor-pyridin-2-ylamino)-metyl}-fenyl}-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon-dihydroklorid.

Foretrukne eksempler på forbindelser inkluderer:

{4-[[Etyl-(2-metoksy-etyl)-amino]-metyl}-fenyl)-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-metanon;
35

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

- (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;
- (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon;
- 5 (4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;
- (4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- 10 (4-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon;
- (4-cykloheksyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Dietylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
- 15 (4-Dimetylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
- (4-Dimetylaminometyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon-dihydroklorid;
- 20 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(3-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-[(2-metoksy-etyl)-propyl-amino]-metyl}-fenyl)-metanon;
- 25 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;
- 30 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-tiomorfolin-4-ylmetyl)-fenyl}-metanon;
- 35 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-

dihydroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

5 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[4-(pyridin-2-ylamio-metyl)-fenyl]-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-1-metyl-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-
10 metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(5-trifluormetyl-pyridin-2-yl-amino)-metyl]-fenyl}-
metanondihydroklorid;

15 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl-amino)-metyl]-fenyl}-
metanondihydroklorid;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;

20 (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

25

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-
dihydroklorid;

30

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon-
dihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

35

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanondihydroklorid;

5 {4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(decahydro-isoquinolin-2-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

10 {4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon; og

{4-{{5-Klor-pyridin-2-ylamino)-metyl}-fenyl}-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon-dihydroklorid.

15 Mer foretrukne eksempler på forbindelser inkluderer:

(4-{{Etyl-(2-metoksy-etyl)-amino]-metyl}-fenyl)-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-metanon;

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

20 (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon;

(4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

25

(4-cykloheksyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Dietylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

30 (4-Dimetylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

(4-Dimetylaminometyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon-dihydroklorid;

35 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-{{(2-metoksy-etyl)-propyl-amino]-metyl}-fenyl)-metanon;

- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- 5 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-tiomorfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- 10 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-dihydroklorid;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;
- 15 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[4-(pyridin-2-ylaminometyl)-fenyl]-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-1-metyl-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;
- 20 (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;
- (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;
- (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- 25 (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- {4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon-dihydroklorid;
- 30 {4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- {4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- 35 {4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanondihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(decahydro-isoquinolin-2-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

5 {4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
og

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon.

10

Enda mer foretrukne eksempler på forbindelser inkluderer:

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;

15

(4-cykloheksyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

20

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-dihydroklorid;

25

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

30

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon – dihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon; og

35

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon.

Ytterligere enda mer foretrukne eksempler på forbindelser inkluderer:

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;

5 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

10 {4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid; og

15

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon-dihydroklorid.

Oppfinnelsen omfatter også forbindelser isotopisk merket slik de er detekterbare ved
20 positron emisjonstomografi (PET) eller enkel-foton emisjonskomputer tomografi (SPECT) anvendelige for å studere H₃-formidlede forstyrrelser.

I løpet av en hvilken som helst av fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller
25 reaktive grupper på et hvilket som helst av molekylene det gjelder. I tillegg kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen modifiseres ved anvendelse av beskyttende grupper. Dette kan oppnås ved hjelp av vanlig beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i "Protectivegrupper i Organic Chemistry", forfatter J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; og T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protectivegrupper i Organic Synthesis", 3.
30 utgave, John Wiley & Sons, 1999. De beskyttende gruppene kan fjernes i et hensiktsmessig følgende trinn ved anvendelse av kjente fremgangsmåter.

HYDROKSYBESKYTTENDE GRUPPER

Beskyttelse for hydroksylgruppe inkluderer metyletere, substituert metyletere, substitu-
35 ert etyletere, substituerte benzyletere og silyletere.

Substituerte metyletere

Eksempler på substituerte metyletere inkluderer metyoksymetyl, metyltiometyl, *t*-butyltiometyl, (fenyldimetylsilyl)metoksymetyl, benzyloksymetyl, *p*-metoksybenzyloksymetyl, (4-metoksyfenoksy)metyl, guaiacolmetyl, *t*-butoksymetyl, 4-pentenylloksymetyl, siloksymetyl, 2-metoksyetoksymetyl, 2,2,2-trikloretoksymetyl, bis(2-kloretoksy)metyl, 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl, tetrahydropyranyl, 3-bromtetrahydropyranyl, tetrahydro-
 5 tiopyranyl, 1-metoksytykloheksyl, 4-metoksytetrahydropyranyl, 4-metoksytetrahydro-
 tiopyranyl, 4-metoksytetrahydrotiopyranyl S,S-dioksido, 1-((2-klor-4-metyl)fenyl)-4-
 metoksy-piperidin-4-yl, 1,4-dioksan-2-yl, tetrahydrofuran-yl, tetrahydrotiofuran-yl og
 10 2,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-7,8,8-trimetyl-4,7-metanobenzofuran-2-yl.

Substituerte etyletere

Eksempler på substituert etyletere inkluderer 1-etoksyetyl, 1-(2-kloretoksy)etyl, 1-metyl-1-metoksyetyl, 1-metyl-1-benzyloksyetyl, 1-metyl-1-benzyloksy-2-fluoreetyl, 2,2,2-trikloretyl, 2-trimetylsilyletyl, 2-(fenylselenyl)etyl, *t*-butyl, allyl, *p*-klorfenyl, *p*-
 15 metoksyfenyl, 2,4-dinitrofenyl, og benzyl.

Substituerte benzyletere

Eksempler på substituert benzyletere inkluderer *p*-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-halobenzyl, 2,6-diklorbenzyl, *p*-cyanobenzyl, *p*-fenylbenzyl, 2- og 4-picolyl, 3-metyl-2-picolyl N-oksido, difenylmetyl, *p*, *p'*-dinitrobenzyl, 5-dibenzosuberyl, trifenylmetyl, α -naftylidifenylmetyl, *p*-metoksyfenyldifenylmetyl, di(*p*-metoksyfenyl)fenylmetyl, tri(*p*-metoksyfenyl)metyl, 4-(4'-bromfenacyl-
 20 oksy)fenyldifenylmetyl, 4,4',4''-tris(4,5-diklorphthalimidofenyl)metyl, 4,4',4''-tris-
 (levulinoyloksyfenyl)metyl, 4,4',4''-tris(benzoyloksyfenyl)metyl, 3-(imidazol-1-ylmetyl)bis(4',4''-dimetoksyfenyl)metyl, 1,1-bis(4-metoksyfenyl)-1'-pyrenylmetyl, 9-anthryl, 9-(9-fenyl)xantenyl, 9-(9-fenyl-10-okso)antryl, 1,3-benzodithiolan-2-yl, og
 25 benzisotiazolyl S,S-dioksido.

Silyleterer

Eksempler på silyleterer inkluderer trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dimetylisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, dimetyltheksylsilyl, *t*-butyldimetylsilyl, *t*-butyldifenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, trifenylsilyl, difenylmetylsilyl, og *t*-butylmetoksyfenylsilyl.

35

Estere

I tillegg til etere kan en hydroksylgruppe beskyttes som en ester. Eksempler på estere inkluderer format, benzoylformat, acetat, kloracetat, dikloracetat, trikloracetat, trifluoracetat, metoksyacetat, trifenylmetoksyacetat, fenoksyacetat, *p*-klorfenoksyacetat, *p*-P-fenylacetat, 3-fenylpropionat, 4-oksopentanoat(levulinat), 4,4-(etylenditio)pentanoat, 5 pivaloat, adamantoat, crotonat, 4-metoksyacetonat, benzoat, *p*-fenylbenzoat, 2,4,6-trimetylbenzoat(mesitoat)

Karbonater

Eksempler på karbonater inkluderer metyl, 9-fluorenylmetyl, etyl, 2,2,2-trikloretyl, 2-10 (trimetylsilyl)etyl, 2-(fenylsulfonyl)etyl, 2-(trifenylfosfonio)etyl, isobutyl, vinyl, allyl, *p*-nitrofenyl, benzyl, *p*-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, S-benzyl tiokarbonat, 4-etoksy-1-naftyl, og metyl ditiokarbonat.

Assistert spalting

15 Eksempler på assistert spalting inkluderer 2-iodobenzoat, 4-azidobutyrate, 4-nitro-4-metylpentanoat, *o*-(dibrommetyl)benzoat, 2-formylbenzenesulfonat, 2-(metyltiometoksy)etylkarbonat, 4-(metyltiometoksy)butyrate, og 2-(metyltiometoksymetyl)benzoat.

Øvrige estere

20 Eksempler på øvrige estere inkluderer 2,6-diklor-4-metylphenoksyacetat, 2,6-diklor-4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)phenoksyacetat, 2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)phenoksyacetat, klor-difenylacetat, isobutyrate, monosuksinoat, (E)-2-metyl-2-butenat(tigloat), *o*-(metoksykarbonyl)benzoat, *p*-P-benzoat, α -naftoat, nitratt, alkyl N,N,N',N'-tetrametylfosfordiamidat, N-fenylkarbammat, borat, dimetylfosfinotioyl, og 2,4-dinitrofenylsulfonat

25

Sulfonater

Eksempler på sulfonater inkluderer sulfat, metansulfonat(mesylat), benzylsulfonat, og tosylat.

30 BESKYTTELSE FOR 1,2- OG 1,3-DIOLER

Cykliske acetal og ketal

Eksempler på cycliske acetal og ketal inkluderer metylen, etylen, 1-*t*-butyletylen, 1-fenyletylen, (4-metoksyfenyl)etylen, 2,2,2-trikloretylen, acetonid (isopropyliden), syklopentyliden, sykloheksyliden, sykloheptyliden, benzylen, *p*-met-

35

oksybenzyliden, 2,4-dimetoksybenzyliden, 3,4-dimetoksybenzyliden, og 2-nitrobenzyliden.

Cykliske ortoestere

- 5 Eksempler på cykliske ortoestere inkluderer metoksymetylen, etoksymetylen, dimetoksymetylen, 1-metoksyetyliden, 1-etoksyetylidin, 1,2-dimetoksyetyliden, α -metoksybenzyliden, 1-(N,N-dimetylamino)etyliden derivat, α -(N,N-dimetylamino)benzyliden derivat og 2-oksacyklopentyliden.

10 Silylderivater

Eksempler på silylderivater inkluderer di- *t*-butylsilylengruppe, og 1,3-(1,1,3,3-tetra-isopropylidisiloksanyliden) derivat.

AMINOESKYTTENDE GRUPPER

15

Beskyttelse for aminogruppen inkluderer karbamater, amider, og specielle –NH beskyttende grupper.

- Eksempler på karbamater inkluderer metyl og etylkarbamater, substituerede etylkarbamater, assisterede spaltningskarbamater, fotolytiske spaltningskarbamater, urea-type
20 derivater og øvrige karbamater.

Karbamater

- Eksempler på metyl og etylkarbamater inkluderer metyl og etyl, 9-fluorenylmetyl, 9-(2-
25 sulfo)fluorenylmetyl, 9-(2,7-dibrom)fluorenylmetyl, 2,7-di-*t*-butyl-{9-(10,10-diokso-10,10,10,10-tetrahydrotioksantyl)}metyl, og 4-metoksyfenacyl.

Substitueret etyl

- Eksempler på substitueret etylkarbamater inkluderer 2,2,2-trikloretyl, 2-trimetylsilyletyl,
30 2-fenyletyl, 1-(1-adamantyl)-1-metyletyl, 1,1-dimetyl-2-haloetyl, 1,1-dimetyl-2,2-dibrometyl, 1,1-dimetyl-2,2,2-trikloretyl, 1-metyl-1-(4-bifenylyl)etyl, 1-(3,5-di-*t*-butylfenyl)-1-metyletyl, 2-(2'- og 4'-pyridyl)etyl, 2-(N,N-dicykloheksyl-karboksamido)etyl, *t*-butyl, 1-adamantyl, vinyl, allyl, 1-isopropylallyl, cinnamyl, 4-nitrocinnamyl, 8-quinolyl, N-hydroksypiperidiny, alkyliditio, benzyl, *p*-metoksybenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-brom-
35 benzyl, *p*-klorbenzyl, 2,4-diklorbenzyl, 4-metylsulfinylbenzyl, 9-antrylmetyl og difenylmetyl.

Assistert spalting

Eksempler på assistert spalting inkluderer 2-metyltioetyl, 2-metylsulfonyetyl, 2-(*p*-toluensulfonyl)etyl, {2-(1,3-ditianyl)}metyl, 4-metyltiofenyl, 2,4-dimetyltiofenyl, 2-fosfonioetyl, 2-trifenylfosfonioisopropyl, 1,1-dimetyl-2-cyanoetyl, *m*-klor-*p*-acyloksybenzyl, *p*-(dihydroksyboryl)benzyl, 5-benzisoksazolylmetyl, og 2-(trifluormetyl)-6-kromonylmetyl.

Fotolyttisk spalting

Eksempler på fotolyttisk spalting inkluderer *m*-nitrofenyl, 3,5-dimetoksybenzyl, *o*-nitrobenzyl, 3,4-dimetoksy-6-nitrobenzyl, og fenyl(*o*-nitrofenyl)metyl.

Urea-type derivater

Eksempler på urea-type derivater inkluderer fenotiazinyl-(10)-karbonyl derivat, N'-*p*-toluensulfonylaminokarbonyl, og N'-fenylaminotiokarbonyl.

Øvrige karbamater

Eksempler på øvrige karbamater inkluderer *t*-amyl, S-benzyl tiokarbat, *p*-cyano-benzyl, cyklobutyl, cykloheksyl, cyklopentyl, cyklopropylmetyl, *p*-decyloksybenzyl, diisopropylmetyl, 2,2-dimetoksykarbonylvinyl, *o*-(N,N-dimetylkarboksamido)benzyl, 1,1-dimetyl-3-(N,N-dimetylkarboksamido)propyl, 1,1-dimetylpropynyl, di(2-pyridyl)metyl, 2-furanylmetyl, 2-iodoetyl, isobornyl, isobutyl, isonicotinyl, *p*-(*p*'-metoksyfenyl-azo)benzyl, 1-metylcyklobutyl, 1-metylcykloheksyl, 1-metyl-1-cyklopropylmetyl, 1-metyl-1-(3,5-dimetoksyfenyl)etyl, 1-metyl-1-(*p*-fenylazofenyl)etyl, 1-metyl-1-fenyleetyl, 1-metyl-1-(4-pyridyl)etyl, fenyl, *p*-(fenylazo)benzyl, 2,4,6-tri-*t*-butylfenyl, 4-(trimetyl-ammonium)benzyl, og 2,4,6-trimetylbenzyl.

Eksempler på amider inkluderer:

Amider

N-formyl, N-acetyl, N-kloracetyl, N-trikloracetyl, N-trifluoracetyl, N-fenylacetyl, N-3-fenylpropionyl, N-picolinoyl, N-3-pyridylkarboksamid, N-benzoylfenylalanyl derivat, N-benzoyl, N-*p*-fenylbenzoyl.

Assistert spalting

N-*o*-nitrofenylacetyl, N-*o*-nitrofenoksyacetyl, N-acetoacetyl, (N'-ditiobenzylloksykarbo-
nylamino)acetyl, N-3-(*p*-hydroksyfenyl)propionyl, N-3-(*o*-nitrofenyl)propionyl, N-2-
metyl-2-(*o*-nitrofenoksy)propionyl, N-2-metyl-2-(*o*-fenylazofenoksy)propionyl, N-4-
5 klorbutyryl, N-3-metyl-3-nitrobutyryl, N-*o*-nitrocinnamoyl, N-acetylmetionin derivat,
N-*o*-nitrobenzoyl, N-*o*-(benzoyloksymetyl)benzoyl og 4,5-difenyl-3-oksazolin-2-on.

Cykliske imidderivater

N-ftalimid, N-ditiasuksinoyl, N-2,3-difenylmaleoyl, N-2,5-dimetylpyrrolyl, N-1,1,4,4-
10 tetrametyl-disilylazacyklopentan addukt, 5-substituert 1,3-dimetyl-1,3,5-triazacyklo-
heksan-2-on, 5-substituert 1,3-dibenzyl-1,3,5-triazacykloheksan-2-on, og 1-substituert
3,5-dinitro-4-pyridonyl.

SPEIELLE – NH BESKYTTENDE GRUPPER

15

Eksempler på spesielle NH beskyttende grupper inkluderer:

N-alkyl og N-arylaminer

N-metyl, N-allyl, N-{2-(trimetylsilyl)etoksy}metyl, N-3-acetoksypropyl, N-(1-iso-
20 propyl-4-nitro-2-okso-3-pyrrolin-3-yl), kvaternær ammoniumsalter, N-benzyl, N-4-
metoksybenzyl, N-di(4-metoksyfenyl)metyl, N-5-dibenzosuberyl, N-trifenylmetyl, N-
(4-metoksyfenyl)difenylmetyl, N-9-fenylfluorenyl, N-2,7-diklor-9-fluorenylmetylen, N-
ferrocenylmetyl, og N-2-picolylamin N'-oksid.

Iminderivater

25 N-1,1-dimetylthiometylen, N-benzyliden, N-*p*-metoksybenzyliden, N-difenylmetylen, N-
{(2-pyridyl)mesityl}metylen og N-(N',N'-dimetylaminometylen).

BESKYTTELSE FOR KARBONYLGRUPPEN

30

Acykliske acetal og ketal

Eksempler på acykliske acetal og ketal inkluderer dimetyl, bis(2,2,2-trikloretyl),
dibenzyl, bis(2-nitrobenzyl) og diacetyl.

35

Cykliske acetal og ketal

Eksempler på cykliske acetal og ketal inkluderer 1,3-dioksaner, 5-metylen-1,3-dioksan, 5,5-dibrom-1,3-dioksan, 5-(2-pyridyl)-1,3-dioksan, 1,3-dioksolaner, 4-brom-metyl-1,3-dioksolan, 4-(3-butenyl)-1,3-dioksolan, 4-fenyl-1,3-dioksolan, 4-(2-nitro-
 5 fenyl)-1,3-dioksolan, 4,5-dimetoksymetyl-1,3-dioksolan, *O,O'*-fenylenedioksy og 1,5-dihydro-3H-2,4-benzodioksepin.

Acykliske ditioacetal og ketal

Eksempler på acykliske ditioacetal og ketal inkluderer *S,S'*-dimetyl, *S,S'*-dietyl,
 10 *S,S'*-dipropyl, *S,S'*-dibutyl, *S,S'*-dipentyl, *S,S'*-difenyl, *S,S'*-dibenzyl og *S,S'*-diacetyl.

Cykliske ditioacetal og ketal

Eksempler på cykliske ditioacetal og ketal inkluderer 1,3-ditian, 1,3-ditiolan og 1,5-dihydro-3H-2,4-benzoditiepin.

15

Acykliske monotioacetal og ketal

Eksempler på acykliske monotioacetal og ketal inkluderer *O*-trimetylsilyl-*S*-alkyl, *O*-metyl-*S*-alkyl eller -*S*-fenyl og *O*-metyl-*S*-2-(metyltio)etyl.

20 Cykliske monotioacetal og ketal

Eksempler på cykliske monotioacetal og ketal inkluderer 1,3-oksatiolaner.

ØVRIGE DERIVATER**25 *O*-substituerte cyanohydriner**

Eksempler på *O*-substituert cyanohydriner inkluderer *O*-acetyl, *O*-trimetylsilyl, *O*-1-etoksyetyl og *O*-tetrahydropyranyl.

Substituerte hydrazoner

30 Eksempler på substituert hydrazoner inkluderer *N,N*-dimetyl og 2,4-dinitrofenyl.

Oksime derivater

Eksempler på oksime derivater inkluderer *O*-metyl, *O*-benzyl og *O*-fenyltiometyl.

35

Iminer**Substituerte metylenderivater, cykliske derivater**

Eksempler på substituert metylen og cykliske derivater inkluderer oksazolidiner, 1-metyl-2-(1'-hydroksyalkyl)imidazoler, N,N'-dimetylimidazolidiner, 2,3-dihydro-1,3-benzotiazoler, dietylaminaddukter, og metylaluminum bis(2,6-di-*t*-butyl-4-metylferoksid)(MAD)kompleks.

MONOBESKYTTELSE AV DIKARBONYLFORBINDELSER**10 Selektive beskyttelse av α - og β -diketoner**

Eksempler på selektiv beskyttelse av α - og β -diketoner inkluderer enaminer, enolacetater, enoletere, metyl, etyl, *i*-butyl, piperidinyl, morfolinyl, 4-metyl-1,3-dioksolanyl, pyrrolidinyl, benzyl, S-butyl og trimetylsilyl.

15 Cykliske ketal, monotio og ditio ketal

Eksempler på cykliske ketal, monotio og ditio ketal inkluderer bismetylendioksyderivater og tetrametylbismetylendioksy derivater.

BESKYTTELSE FOR KARBOKSYLGRUPPEN

20

Ester**Substituerte metylesterer**

Eksempler på substituerte metylestere inkluderer 9-fluorenylmetyl, metoksymetyl, metyltiometyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuran, metoksyetoksymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl, benzyloksymetyl, fenacyl, *p*-bromfenacyl, α -metylphenacyl, *p*-metoksyphenacyl, karboksamidometyl, og N-phthalimidometyl.

2-Substituerte etylestere

Eksempler på 2-substituert etylestere inkluderer 2,2,2-trikloretyl, 2-haloetyl, ω -kloralkyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, 2-metyltioetyl, 1,3-ditienyl-2-metyl, 2-(*p*-nitrofenylsulfenyl)etyl, 2-(*p*-toluenesulfonyl)etyl, 2-(2'-pyridyl)etyl, 2-(difenylfosfino)etyl, 1-metyl-1-fenyletyl, *t*-butyl, syklopentyl, sykloheksyl, allyl, 3-buten-1-yl, 4-(trimetylsilyl)-2-buten-1-yl, cinnamyl, α -metylcinnamyl, fenyl, *p*-(metylmercapto)fenyl og benzyl.

35

Substituerte benzylestere

Eksempler på substituerte benzylestere inkluderer trifenylmetyl, difenylmetyl, bis(*o*-nitrofenyl)metyl, 9-antrylmetyl, 2-(9,10-diokso)antrylmetyl, 5-dibenzosuberyl, 1-pyrenylmetyl, 2-(trifluormetyl)-6-kromylmetyl, 2,4,6-trimetylbenzyl, *p*-brombenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-metoksybenzyl, 2,6-dimetoksybenzyl, 4-(metylsulfinyl)-benzyl, 4-sulfobenzyl, piperonyl, 4-picolyl og *p*-P-benzyl.

Silylestere

Eksempler på silylestere inkluderer trimetylsilyl, trietylsilyl, *t*-butyldimetylsilyl, *i*-propyldimetylsilyl, fenyldimetylsilyl og di-*t*-butylmetylsilyl.

Aktiverte estere

Eksempler på aktiverte estere inkluderer tioler.

Øvrige derivater

Eksempler på øvrige derivater inkluderer oksazoler, 2-alkyl-1,3-oksazoliner, 4-alkyl-5-okso-1,3-oksazolidiner, 5-alkyl-4-okso-1,3-dioksolaner, ortoesterer, fenylgruppe og pentaaminokobalt(III) kompleks.

Stannylestere

Eksempler på stannylestere inkluderer trietylstannyl og tri-*n*-butylstannyl.

AMIDER OG HYDRAZIDER**Amider**

Eksempler på amider inkluderer N,N-dimetyl, pyrrolidinyll, piperidinyll, 5,6-dihydro-fenanthridinyll, *o*-nitroanilides, N-7-nitroindolyll, N-8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolyll, og *p*-P-benzenesulfonamider.

Hydrazider

Eksempler på hydrazider inkluderer N-fenyl og N,N'-diisopropyl.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i neste seksjon.

C. Syntese

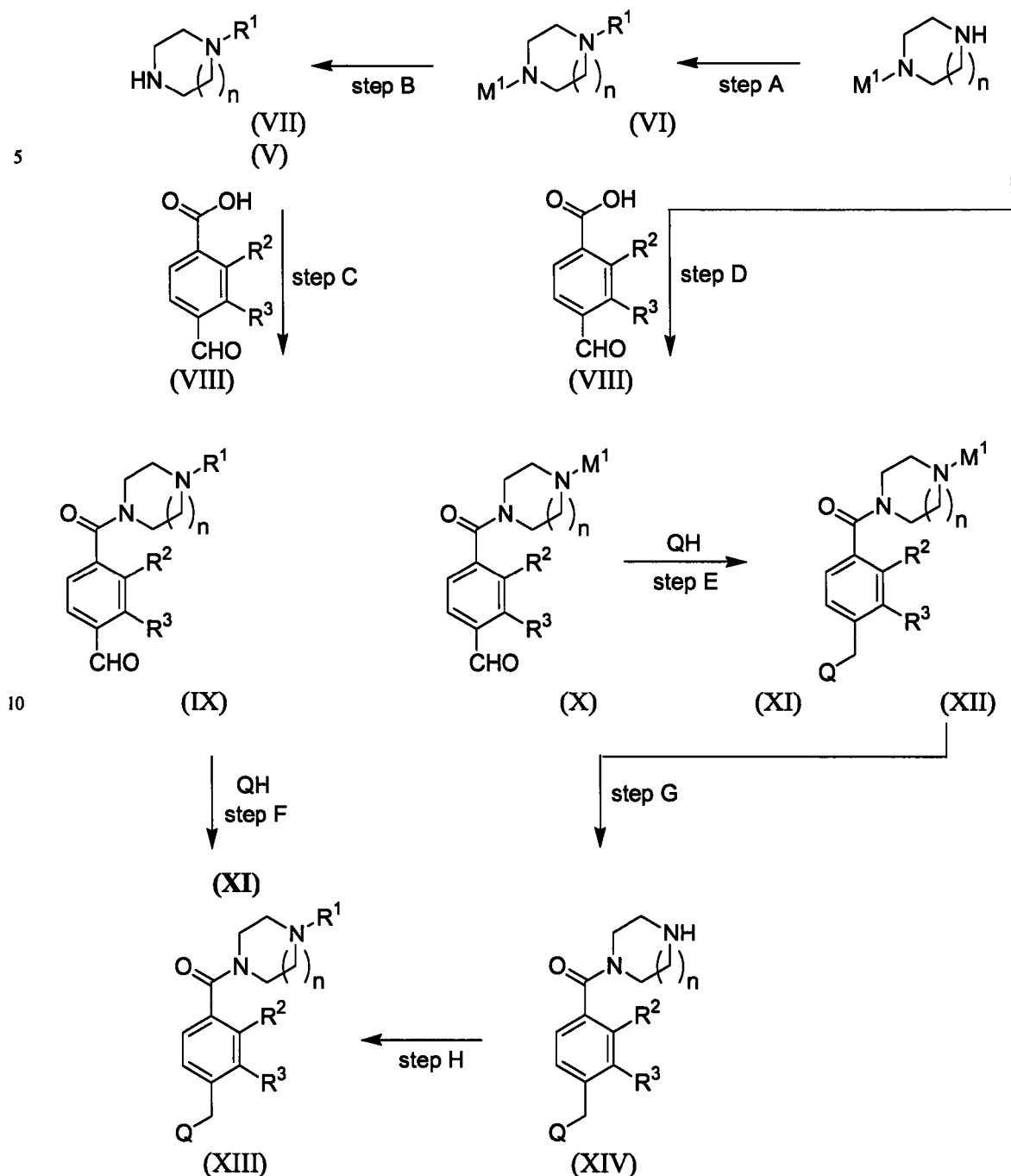
Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan fremstilles i henhold til tradisjonelle syntetiske organiske fremgangsmåter og matriks eller kombinasjonskjemifremgangsmåter, som
5 vist i skjema 1 nedenfor og i eksemplene 1-72. Fagmannen vil være klar over reaksjoner og tilpasninger av skjemaene og eksemplene tilveiebrakt for å oppnå forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Fagmannen vil si ved syntese av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan utføres ved å
10 kjøpe inn intermediat eller beskyttede intermediatforbindelser beskrevet i et hvilket som helst av skjemaene beskrevet heri. Gjennom skjemaene når reaksjonsfunksjonaliteten er lokalisert i R^4 vil fagmannen se ved valg av R^4 er kun illustrativ og ved reaksjonsfunksjonaliteten også kan lokaliseres i R^3 og R^2 posisjon.

15 Fagmannen vil videre se ved i løpet av en hvilken som helst av fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller reaktive grupper i et hvilket som helst av molekylene det gjelder. Dette kan oppnås ved hjelp av vanlig beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i "Protectivegrupper i Organic Chemistry", forfatter J.F.W. McOmie,
20 Plenum Press, 1973; og T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protectivegrupper i Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. De beskyttende gruppene kan fjernes ved et passende etterfølgende trinn ved anvendelse av fremgangsmåter kjent i litteraturen.

Forbindelser med formel (XIII) kan fremstilles i henhold til fremgangsmåten angitt i
25 skjema 1. Fagmannen vil se ved lokaliseringen av formylfunksjonaliteten i R^4 er kun for illustrative formål og ved formylgruppen også kan lokaliseres i R^2 eller R^3 .

Skjema 1



En forbindelse av formel (XIII) fremstilles som angitt i skjema 1 fra en forbindelse med formel (V), hvori gruppen M^1 representerer en nitrogen-beskyttende gruppe. Fagmannen vil være i stand til å velge ut en beskyttende gruppe som er kompatibel med transformasjonene i skjema 1. I en særlig foretrukket utførelsesform er gruppen M^1 et *tert*-butyl-

20

karbamoyl. En forbindelse med formel (VI) oppnås fra en forbindelse med formel (V) ved omsetning av en forbindelse med formel (V) med et aldehyd eller keton under reaktive amineringsbetingelser under nærvær av et reduksjonsmiddel slik som natriumtriacetoksyborohydrid, natriumcyanoborohydrid eller fenylsilan i et løsemiddel slik som THF, DCE, DCM, metanol, etanol eller eter ved en temperatur på mellom 0 og 80 °C. Fagmannen vil se ved anvendelse av en promotor eller katalysator med sur karakter slik som organometalliske komplekser eller karboksylsyrer kan være reaksjonshastighet og/eller redusere dannelsen av biprodukter. I en særlig foretrukket utførelsesform blir en forbindelse med formel (V) omsatt med et aldehyd eller keton, eddiksyre og natriumtriacetoksyborohydrid i DCE ved romtemperatur. En forbindelse med formel (VII) oppnås fra en forbindelse med formel (VI) ved omsetning av en forbindelse med formel (VI) med et reagens i stand til å fjerne den beskyttende gruppen M¹ under nitrogen-avbeskyttende betingelser. I en foretrukket utførelsesform blir en forbindelse med formel (VI), hvori den beskyttende gruppen M¹ er *tert*-butylkarbamoyl, omsatt med en syre slike som vannfri hydrogenklorid i et løsemiddel slike som dioksan eller eter ved romtemperatur. En forbindelse med formel (IX) oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel (VII) av en forbindelse med formel (VIII) under amid-dannende betingelser. I en foretrukket utførelsesform blir en forbindelse med formel (VII), enten som en fri base eller som et mineralsyresalt, omsatt med en forbindelse med formel (VIII) under nærvær av et dehydreringsmiddel og en base i et løsemiddel ved en temperatur på mellom 0 °C og 60 °C. I en særlig foretrukket utførelsesform blir en forbindelse med formel (VII) som et hydrokloridsalt anvendt, dehydreringsmidlet er 1-{3-(dimetylamino)propyl}-3-etylkarbodiimidhydroklorid og 1-hydroksybenzotriazolhydrat og basen er *N*-metylmorfolin. En forbindelse med formel (XIII) oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel (IX) og en forbindelse med formel (XI) under nærvær av et reduksjonsmiddel eller reduktive amineringsbetingelser som angitt i trinn A. En forbindelse med formel (X) oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel (V) med en forbindelse med formel (VIII) under amiddannelsende betingelser som angitt i trinn C. En forbindelse med formel (XII) oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel (X) med en forbindelse med formel (XI) under reduktiv amineringsbetingelser, som beskrevet i trinn A. En forbindelse med formel (XIV) oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel (XII) med et reagens i stand til å fjerne den beskyttende gruppen M¹ under nitrogen-avbeskyttende betingelser, som angitt i trinn B. En forbindelse med formel (XIII) oppnås ved omsetning av en forbindelse med formel (XIV) med et aldehyd eller keton under reduktiv amineringsbetingelser som angitt i trinn A. Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også hensiktsmessig fremstilles ved

anvendelse av forskjellige andre kjemiske intermediater. For eksempel kan varianter av aldehyd (VIII) eller amid (IX) oppnås fra et korresponderende arylhalid, slik som et arylbromid, via en palladiumformidlet kopling med en formyl, karbonyl eller nitrilekvivalent.

5

D. Formulering, administrasjon og Terapit

Foreliggende forbindelser, alene eller i kombinasjon (med for eksempel en histamin H₁ reseptorantagonist), er anvendelig for å behandle eller hindre neurologiske forstyrrelser som inkluderer søvn/oppvåkning og arousal/vigilans forstyrrelser (for eksempel insomni og jet-lag), oppmerksomhetshyperaktivitetsforstyrrelser (ADHD), læring og hukommelsesforstyrrelser, kognitive dysfunksjon, migrain, neurogeninflammasjon, demens, mild kognitiv svekkelse (pre-demens), Alzheimer's sykdom, epilepsi, narkolepsi, spiseforstyrrelser, fedme, bevegelsessykdom, vertigo, schizofreni, substansmisbruk, bipolare forstyrrelser, maniske forstyrrelser og depresjon, så vel som andre histamin H₃ reseptorformidlede forstyrrelser slik som øvre luftveisallergisk respons, astma, kløe, nasalblokkering og allergisk rinitt hos et subjekt som trenger det.

20

1. Formulering og administrasjon

25

Forbindelsene eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan formuleres og administreres til et subjekt ved en hvilken som helst vanlig administrasjonsrute, som inkluderer, men ikke er begrenset til, intravenøs, oral, subkutan, intramuskulær, intradermal og parenteral administrasjon. Mengden av forbindelsen som er effektiv for behandling av hver tilstand kan variere og kan bestemmes av fagmannen.

30

For anvendelse innen medisin refererer salter av forbindelsen ifølge oppfinnelsen til ikke-toksiske "farmasøytisk akseptable salter". Andre salter kan imidlertid anvendes ved fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen eller deres farmasøytisk akseptable salter. Egnede farmasøytisk akseptable salter av forbindelsen inkluderer syreaddisjons-salter som for eksempel kan anvendes ved å blande en løsning av forbindelsen med en løsning av en farmasøytisk akseptabel syre slik saltsyre, svovelsyre, fumarsyre, maleinsyre, ravsyre, eddiksyrer, benzoesyre, sitronsyre, vinsyre, karbonsyre eller fosforsyre.

35

Videre, hvor forbindelsen ifølge oppfinnelsen bærer en sur del, kan egnede farmasøytisk akseptable salter derav inkludere alkalimetallsalter, for eksempel, natrium eller kalium-

salter; jordalkalimetallsalter, for eksempel, kalsium eller magnesiumsalter; og salter dannet med egnede organiske ligander, for eksempel, kvaternære ammoniumsalter.

Således inkluderer representative farmasøytisk akseptable salter følgende:

- 5 acetat, benzenesulfonat, benzoat, bikarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromid, kalsium-edetat, kamsylat, karbonat, klorid, klavulanat, sitrat, dihydroklorid, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, glukonat, glutamat, glykollylarsanilat, heksylresorcinat, hydrabamin, hydrobromid, hydroklorid, hydroksynaftoat, jodid, isotionat, laktat, laktobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromid, metylnitrat, metyl-
- 10 sulfat, mukat, napsylat, nitrat, N-metylglukaminammoniumsalt, oleat, pamoat (embonat), palmitat, pantotenat, fosfat/difosfat, polygalacturonat, salisylat, stearat, sulfat, subacetat, suksinat, tannat, tartrat, teoklat, tosylat, trietjodid og valerat.

- 15 I tillegg til salter tilveiebringer foreliggende oppfinnelse estere og amider av de beskrevne forbindelsene.

- Hvor forbindelsen ifølge oppfinnelsen har minst et kiralt senter, kan de følgelig eksistere som enantiomerer. Hvor forbindelsene fremviser to eller flere kirale sentre, kan de i tillegg eksistere som diasteromerer. Det er å forstå ved alle slike isomerer og
- 20 blandinger derav er omfattet innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. Videre kan noen av krystallformene for forbindelsene eksistere som polymorfer og er som sådann tiltenkt å være inkludert innenfor foreliggende oppfinnelse. I tillegg kan noen av forbindelsene danne solvater med vann (det vil si hydrater) eller vanlige organiske løsemidler, og slike solvater er også tiltenkt å være innenfor omfanget av foreliggende
- 25 oppfinnelse.

- Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger som innbefatter en eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt ytterligere farmasøytiske midler slik som H₁
- 30 antagonist eller SSRIs. Foretrukket er disse sammensetningene enhetsdoseringsformer slik som piller, tabletter, kapsler (som inkluderer umiddelbar frigivelse, tidsfrigivelse og vedvarende frigivelsesformuleringer), pulver, granuler, sterile parenterale løsninger eller suspensjoner (som inkluderer siruper og emulsjoner), oppmålt aerosol eller flytende sprayer, dråper, ampuller, autoinjektorinnretninger eller
- 35 stikkpiller; for oral, parenteral, intranasal, sublingual eller rektal administrasjon, eller for administrasjon ved inhalasjon eller insufflasjon. Alternativt kan sammensetningen

presenteres i form av en passende en gang ukentlig eller en gang månedlig administrasjon; for eksempel et uløselig salt av den aktive forbindelsen, slik som dekanooatsaltet, kan tilpasses for å tilveiebringe et depotpreparat for intramuskulær injeksjon. For fremstilling av faste sammensetninger slike som tabletter, blir hovedaktiv ingrediens
5 blandet med en farmasøytisk bærer, for eksempel vanlige tabletteringsingredienser slike som maisstivelse, laktose, sukrose, sorbitol, talkum, stearinsyre, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat eller gummi, og andre farmasøytiske fortynningsmidler, for eksempel vann, for å danne en fast preformulert sammensetning som inneholder en homogen blanding av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et farmasøytisk salt derav. Ved å
10 referere til disse preformuleringssammensetningene som homogene er det ment ved den aktive ingrediensen dispergeres enhetlig i sammensetningen slik ved sammensetningen lett kan underoppdeles i like effektive doseringsformer slike som tabletter, piller og kapsler. Den faste preformuleringssammensetningen blir deretter underoppdelt i enhetsdoseringsformer av typen beskrevet ovenfor som inneholder fra 5 til ca. 1000 mg
15 av aktiv ingrediense ifølge oppfinnelsen. Eksempler inkluderer 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, og så videre. Tablettene eller pillene i de beskrevne sammensetningene kan belegges eller på annen måte sammenblandes for å tilveiebringe en doseringsform som gir fordelaktig forlenget virkning. For eksempel kan tablettene eller pillene innbefatte mindre dosering og en ytre
20 doseringskomponent hvor den sistnevnte er i form av en konvolutt over førstnevnte. De to komponentene kan separeres i et enterisk belegg som tjener til å motstå disintegrasjon i maven og muliggjør ved den indre komponenten passer i takt til tolvfingertarmen eller blir frigjort forsinket. Et antall materialer kan anvendes for slike enteriske lag eller belegg, for slike materialer inkluderer et antall polymeriske syrer med slike materialer
25 som skjellakk, cetylalkohol og celluloseacetat.

Væskeformene hvori forbindelsene og sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan inkorporeres for administrasjon oralt eller ved injeksjon inkluderer vandige løsninger, passende smakssiruper, vandige eller oljesuspensjoner og smaksemulsjoner med spise-
30 lige oljer slik som bomullsfrøolje, sesamolje, kokosnøttolje eller peanøttolje, så vel som eliksirer og tilsvarende farmasøytiske vehikler. Egnede dispergerings- eller suspenderingsmidler for vandige suspensjoner inkluderer syntetiske og naturlige gummier slike som tragakant, acacia, alginat, dekstran, natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, polyvinyl-pyrrolidon eller gelatin.

Hvor fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen gir opphav til blanding av stereoisomerer kan disse isomerene separeres ved vanlige teknikker slik som preparativ kromatografi. Forbindelsene kan fremstilles i racemisk form eller individuelle enantiomerer kan fremstilles enten ved enantiospesifikk syntese eller oppløsning.

5 Forbindelsene kan for eksempel løses opp i deres komponentenantiomere ved standard teknikker, slik som dannelsen av diastereomere par ved saltdannelse med en optisk aktiv syre, slik som (-)-di-p-toluoyl-d-vinsyre og/eller (+)-di-p-toluoyl-l-vinsyre fulgt av fraksjonell krystallisasjon og regenerering av den frie basen. Forbindelsene kan også løses opp ved dannelsen av diastereomere estere eller amider, fulgt av kromatografisk

10 separasjon og fjerning av det kirale hjelpestoffet. Alternativt kan forbindelsene løses opp ved anvendelse av en kirale HPLC kolonne.

Fordelaktig kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres i en enkelt daglig dose, eller den totale daglige dosen kan administreres i oppdelte doser to, tre eller fire ganger

15 daglig. Videre kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres i intranasal form via topisk anvendelse av egnede intranasale vehikler, eller via transdermale hudplastre godt kjente i litteraturen. For å bli administrert i form av et transdermalt leveringssystem vil doseringsadministrasjonen selvfølgelig være kontinuerlig heller enn periodevis i løpet av doseringsregimet.

20 For eksempel, for oral administrasjon i form av en tablett eller kapsel, kan den aktive legemiddelkomponenten kombineres med en oral, ikke-toksisk farmasøytisk akseptabel inert bærer slik som etanol, glyserol, vann og lignende. Videre, hvis ønskelig eller nødvendig, kan egnede bindemidler, smøremidler, disintegreringsmidler og fargestoffer

25 også inkorporeres i blandingen. Egnede bindemidler inkluderer, uten begrensning, stivelse, gelatin, naturlig sukker slik som glukose eller beta-laktose, maissøtningstoffer, naturlig og syntetisk gummi slik som acacia, tragakant eller natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid og lignende. Disintegratorer inkluderer, uten begrensning, stivelse, metylcellulos, agar, bentonitt, xantangummi og

30 lignende.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan også administreres i form av liposomleveringssystemer, slik som små unilamellære vesikler, store unilamellære vesikler, og multilamellære vesikler. Liposomer kan dannes fra et antall fosfolipider, slike som kolesterol, stearylamin

35 eller fofatidylkolin.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også leveres ved anvendelse av monoklonale anti-stoffer som individuelle bærere til hvilke forbindelsesmolekylene koples. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også koples med løselige polymerer slik som målrettede legemiddelbærere. Slike polymerer kan inkludere polyvinylpyrrolidon, pyrankopolymer, polyhydroksypropylmetakrylamidfenol, polyhydroksyetyl-aspartamidfenol eller polyetylenoksidpolylysin substituert med palmitoylresidu. Videre, kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen koples til en klasse bionedbrytbare polymerer anvendelig ved oppnåelse av kontrollert frigivelse av et legemiddel, for eksempel polylnelkesyre, polyepsilonkapolakton, polyhydroksysmørsyre, polyoestere, polyacetal, polydihydropyraner, polycyanoakrylater og kryssbundede eller amfipatiske blokkopolymerer av hydrogeler.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres i en hvilken som helst av de foregående sammensetningene og i henhold til doseringsregimer etablert i litteraturen der behandling er påkrevet.

Den daglige dosen av produktene kan varieres over et bredt spekter fra 1 til 1,000 mg per voksent menneske pr. dag. For oral administrasjon blir forbindelsene foretrukket tilveiebrakt i form av tabletter som inneholder 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 og 500 milligram av den aktive ingrediensen for symptomatisk justering av dosen til subjektet som behandles. En effektiv mengde av legemidlet blir vanligvis levert ved et doseringsnivå på fra ca. 0,01 mg/kg til ca. 20 mg/kg kroppsvekt pr. dag. Foretrukket er området fra ca. 0,02 mg/kg til ca. 10 mg/kg av kroppsvekt pr. dag, og spesifikt fra ca. 0,05 mg/kg til ca. 10 mg/kg av kroppsvekt pr. dag. Forbindelsene kan administreres i et regime på 1 til 4 ganger daglig.

Optimale doseringer som administreres kan lett bestemmes av formannen og vil variere avhengig av den bestemte forbindelsen som anvendes, administrasjonsmodus, styrke på preparatet, administrasjonsmodus og hvordan sykdomstilstanden er fremskredet. I tillegg vil faktorer assosiert med den bestemte pasienten som behandles, som inkluderer pasientalder, vekt, diett og administrasjonstid, resultere i behov for justering av dosene.

2. Kombinasjonsterapi

Foreliggende forbindelser er anvendelige i kombinasjon med andre terapeutiske midler, som inkluderer H₁ reseptorantagonister, H₂ reseptorantagonister, og neurotransmitter-

modulatorer slike som SSRI'er og ikke-selektive serotonin gjenopptakningsinhibitorer (NSSRI'er).

Fremgangsmåtene er kjent i litteraturen for å bestemme effektive doser for terapeutisk og profylaktisk formål for de beskrevne farmasøytiske sammensetningene eller de beskrevne legemiddelkombinasjonene, om de formuleres eller ikke i samme sammensetning. For terapeutiske formål betyr begrepet "samtidig effektiv mengde" slik det anvendes heri, den mengden av hver aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel, alene eller i kombinasjon, som fremviser den biologiske eller medisinske responsen i vev-system, dyr eller menneske som ettersøkes av forskeren, veterinæren, medisinske doktoren eller annet klinisk personale, som inkluderer lindring av symptomene til sykdommen eller forstyrrelsen som behandles. For profylaktiske formål (dvs. inhibere utbrudd eller progresjon av en forstyrrelse) refererer begrepet "samtidig effektiv mengde" til den mengden av hver aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel, alene eller i kombinasjon, som inhiberer hos et subjekt utbrudd eller progresjon av forstyrrelse som ettersøkes av forskeren, veterinæren, medisinske doktoren eller annet klinisk personale, forsinkning av forstyrrelsen som formidles, i det minste delvis, ved moduler-
ing av en eller flere stabile reseptorer. Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse kombinasjoner av to eller flere legemidler hvori, for eksempel (a) hvert legemiddel administreres i en uavhengig terapeutisk eller profylaktisk mengde; (b) minst et legemiddel i kombinasjon administreres i en mengde som er underterapeutisk eller underprofylaktisk hvis administrert alene, men er terapeutisk profylaktisk når administrert i kombinasjon med det andre eller ytterligere legemidlet i henhold til oppfinnelsen; eller (c) begge legemidlene administreres i en mengde som er underterapeutisk eller underprofylaktisk hvis administrert alene, men er terapeutisk eller profylaktisk når administrert sammen. Kombinasjoner av tre eller flere legemidler er mulige på analog måte. Fremgangsmåter for kombinasjonsbehandling inkluderer koadministrasjon av en enkelt formulering som inneholder alle aktive midler; særlig kontemporær administrasjon av flere enn en formulering; og administrasjon av to eller flere aktive midler formulert separat.

E. Eksempler

For å illustrere foreliggende oppfinnelse er følgende eksempler inkludert. Disse eksemplene er ikke begrensende på oppfinnelsen. De er kun ment som et forslag på en

fremgangsmåte for utøvelse av oppfinnelsen. Fagmannen kan finne andre fremgangsmåter for utøvelse av oppfinnelsen, som er nærliggende for dem.

Eksempel 1 til 19 illustrerer mellomprodukter som er benyttet i de påfølgende
5 eksempler.

Protokoll for preparativ omvendt fase HPLC

Gilson®

- 10 Kolonne: YMC-Pack ODS-A, 5 μ m, 75x30 mm
Strømningshastighet: 25 ml/min.
Deteksjon: λ = 220 & 254 nm
Gradient (acetonitril/vann, 0,05% trifluoreddiksyre)
- | | | |
|-------|-----------|--------------------------|
| 1) | 0,0 min. | 15% acetonitril/85% vann |
| 15 2) | 20,0 min. | 99% acetonitril/1% vann |

Hewlett Packard Series 1100

- Kolonne: Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5 μ m, 75x30 mm
Strømningshastighet: 1 ml/min.
20 Deteksjon: λ = 220 & 254 nm
Gradient (acetonitril/vann, 0,05% trifluoreddiksyre)
- | | | |
|----|-----------|-------------------------|
| 1) | 0,0 min. | 1% acetonitril/99% vann |
| 2) | 20,0 min. | 99% acetonitril/1% vann |

- 25 Massespektra ble oppnådd på en Agilent-serie 1100 MSD ved anvendelse av elektro-spray ionisasjon (ESI) i enten positiv eller negativ modus som indikert.

Tynnsjiktskromatografi ble utført ved anvendelse av Merck silikagel 60 F₂₅₄ 2,5 cm x 8,5 cm 250 μ m eller 5,0 cm x 10,0 cm 250 μ m forhåndsbelagte silikagelplater.

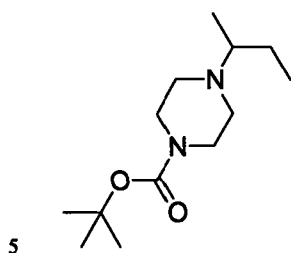
- 30 Preparativ tynnsjiktskromatografi ble utført ved anvendelse av EM Science silikagel 60 F₂₅₄ 20 cm x 20 cm 0,5 mm forhåndsbelagte silikagelplater med en 20 cm x 4 cm konsentrert sone.

NMR spektra ble oppnådd på enten en Bruker modell DPX400 (400 MHz) eller

- 35 DPX500 (500 MHz) spektrometer. Formatet til ¹H NMR data nedenfor er: kjemiske

skift i ppm nedfelts tetrametylsilanreferansen (multiplisitet, koplingskonstant J i Hz, integrasjon).

Eksempel 1



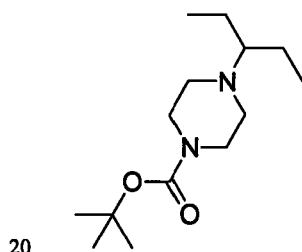
4-sec-Butyl-piperazin-1-karboksytsyre tert-butylester

En blanding av piperazin-1-karboksytsyre tert-butylester (7,00 g), 3-pentanon (3,89 g), iseddiksyre (2,22 mL) og natriumtriacetoksyborohydrid (11,95 g) i diklormetan (DCM, 200 mL) ble rørt i 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ble stoppet med 1 N vandig NaOH (80 mL) og blandingen ble rørt i 2,5 timer ved romtemperatur. Ytterligere vann (100 mL) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble ekstrahert med DCM (3 x 100 mL). Ekstraktene ble kombinert og vasket med vann (2 x 100 mL), tørket (Na₂SO₄), og konsentert under redusert trykk, som ga tittelforbindelsen (6,28 g).

15

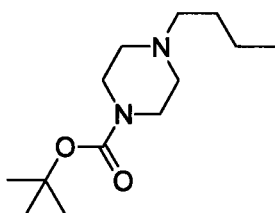
Produktene i eksempel 2 til og med eksempel 5 ble fremstilt analogt med fremgangsmåten i eksempel 1 ved anvendelse av en spesifisert karbonylforbindelse og amin.

Eksempel 2

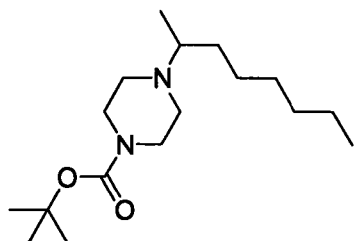


4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-karboksytsyre tert-butylester

Fremstilt fra 3-pentanon og piperazin-1-karboksytsyre tert-butylester.

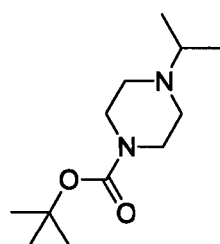
Eksempel 3**4-Butyl-piperazin-1-karboksylsyre tert-butylester**

- 5 Fremstilt fra butanal og piperazin-1-karboksylsyre tert-butylester.

Eksempel 4

- 10 **4-(1-Metyl-heptyl)-piperazin-1-karboksylsyre tert-butylester**

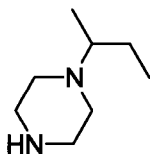
Fremstilt fra 2-oktanon og piperazin-1-karboksylsyre tert-butylester.

Eksempel 5

- 15

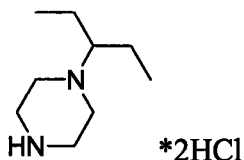
4-Isopropyl-piperazin-1-karboksylsyre tert-butylester

Fremstilt fra aceton og piperazin-1-karboksylsyre tert-butylester.

Eksempel 6**1-sec-Butyl-piperazindihydroklorid**

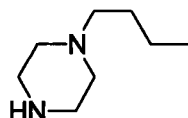
- 5 Til en løsning av produktet i Eksempel 1 (6,28 g) i metanol (120 mL) ved 5 °C ble det tilsatt 4 M HCl i dioksan (100 mL). Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur. Etter 24 timer, ble løsemidlet fordampet under vakuum. Etyleter ble tilsatt og blandingen fordampet til tørrhet under vakuum (2 x 100 mL). Det resulterende hvite faste stoffet ble tørket under vakuum i 24 timer som ga tittelforbindelsen som dens dihydrokloridsalt
- 10 (4,93 g) som et hvitt faststoff.

Produktene i Eksempel 7 til og med Eksempel 10 ble fremstilt analogt med fremgangsmåten i Eksempel 6 fra det spesifiserte *tert*-butylkarbamater.

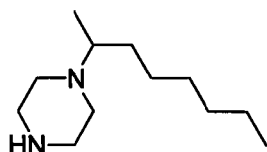
15 Eksempel 7**1-(1-Etyl-propyl)-piperazin dihydroklorid**

Fremstilt fra produktet i Eksempel 2.

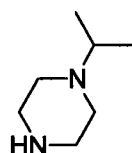
20

Eksempel 8**1-Butyl-piperazin dihydroklorid**

- 25 Fremstilt fra produktet i Eksempel 3.

Eksempel 91-(1-Metyl-heptyl)-piperazin dihydroklorid

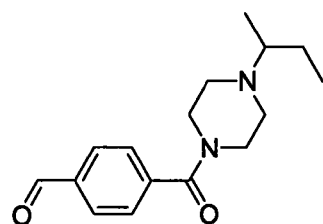
5 Fremstilt fra produktet i Eksempel 4.

Eksempel 10

10

1-Isopropyl-piperazin dihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 5.

Eksempel 11

15

4-(4-sec-Butyl-piperazin-1-karbonyl)-benzaldehyd

Produktet i Eksempel 6 (3,2 g) og 4-formylbenzoesyre (2,102 g) ble suspendert i DCM (130 mL) under nitrogen. 1-{3-(dimetylamino)propyl}-3-etylkarbodiimidhydroklorid (3,96 g), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (3,06 g) og N-metylmorfolin (9,432 g) ble tilsatt i sekvens til suspensjonen ovenfor. Reaksjonsblandingen ble rørt under nitrogen i 24 timer. DCM (100 mL) ble tilsatt, den resulterende blandingen ble vasket med 10 % vandig NaOH løsning (2 x 50 mL) og vann (2 x 100 mL), og den separerte organiske fasen ble tørket over vannfri MgSO₄, og konsentrert under redusert trykk som ga det urene produktet (3,75 g). Kromatografi av residuet på silikagel (2-5% 2 M metanolisk ammoniakk/DCM) ga tittelforbindelsen (2,75 g).

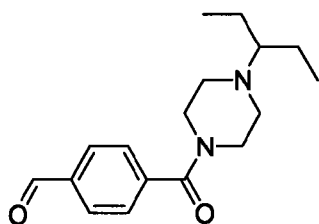
20

25

Produktene i Eksempel 12 til og med Eksempel 18 ble fremstilt analogt med fremgangsmåten i Eksempel 11 ved anvendelse av de spesifiserte piperazinderivatene og karboksylsyrene.

5

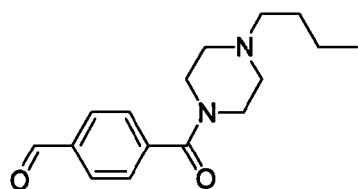
Eksempel 12



4-{4-(1-Ethyl-propyl)-piperazin-1-karbonyl}-benzaldehyd

10 Fremstilt fra produktet i Eksempel 7 og 4-formylbenzosyre.

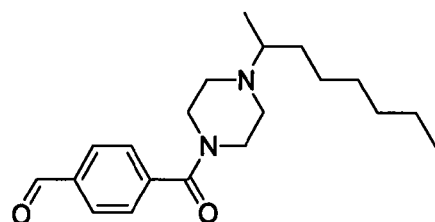
Eksempel 13



15 4-(4-Butyl-piperazin-1-karbonyl)-benzaldehyd

Fremstilt fra produktet i Eksempel 8 og 4-formylbenzosyre.

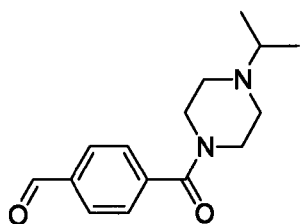
Eksempel 14



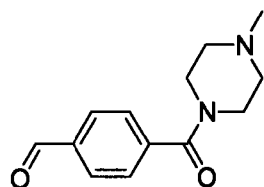
20

4-{4-(1-Metyl-heptyl)-piperazin-1-karbonyl}-benzaldehyd

Fremstilt fra produktet i Eksempel 9 og 4-formylbenzosyre.

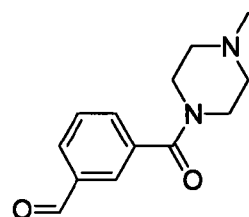
Eksempel 154-(4-Isopropyl-piperazin-1-karbonyl)-benzaldehyd

- 5 Fremstilt fra produktet i Eksempel 10 og 4-formylbenzoesyre.

Eksempel 16

- 10 4-(4-Metyl-piperazin-1-karbonyl)-benzaldehyd

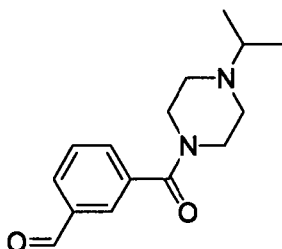
Fremstilt fra N-metylpiperazin og 4-formylbenzoesyre.

Eksempel 17

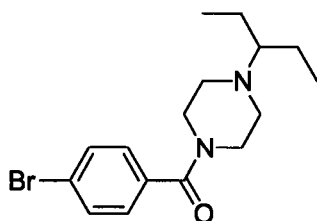
15

3-(4-Metyl-piperazin-1-karbonyl)-benzaldehyd

Fremstilt fra N-metylpiperazin og 4-formylbenzoesyre.

Eksempel 18**3-(4-Isopropyl-piperazin-1-karbonyl)-benzaldehyd**

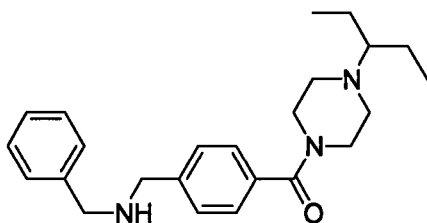
- 5 Fremstilt fra produktet i Eksempel 10 og 3-formylbenzosyre.

Eksempel 19

- 10 **(4-brom-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon**

Til en løsning av 4-brombenzosyre (500 mg) og produktet i Eksempel 7 (710 mg) i DCM (20 mL) ble det tilsatt 1-{3-(dimetylamino) propyl}-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (713 mg), 1-hydroksybenzotriazolehydrat (570 mg), og N-metylmorfolin (1,64 mL). Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen behandlet med 1N NaOH (25 mL) og

- 15 ekstrahert med DCM (3 x 75 mL). De organiske sjiktene ble tørket (Na_2SO_4), konsentrert og kromatografert på silikagel (1-3% 2 M metanolisk ammoniakk/DCM) som ga tittelforbindelsen som et hvit-gult faststoff (630 mg).

Eksempel 20

20

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon

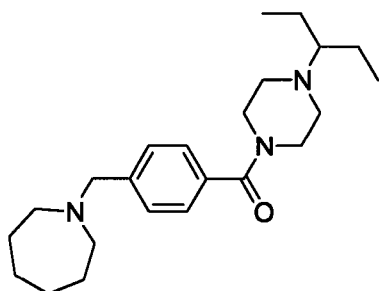
Til en løsning av produktet i Eksempel 12 (150 mg) og benzylamin (0,062 mL) i DCM (5 mL) ble det tilsatt eddiksyre (.03 mL) og natriumtriacetoksyborohydrid (165 mg). Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen behandlet med 1 N NaOH (20 mL) og ekstrahert med DCM (3 x 20 mL). De organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), konsentrert og
 5 kromatografert (2-3% 2 M metanolisk ammoniakk-DCM) som ga tittelforbindelsen som en olje (150 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.34 (m, 8H), 7.29-7.26 (m, 1H), 3.85 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 3.75 (br s, 2H), 3.40 (br s, 2H), 2.59-2.45 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 6H).

10

Produktene i Eksempel 21 til og med **Error! Reference source not found.** ble fremstilt analogt med fremgangsmåten i Eksempel 20 ved anvendelse av de spesifiserte karbonylforbindelsene og aminene.

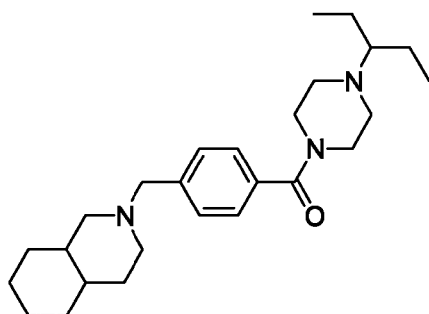
15 Eksempel 21



(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 12 og azepin.

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.39-7.33 (m, 4H), 3.74 (br s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.40 (br s, 2H), 2.62-2.46 (m, 8H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.62 (br s, 8H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 6H).

Eksempel 22

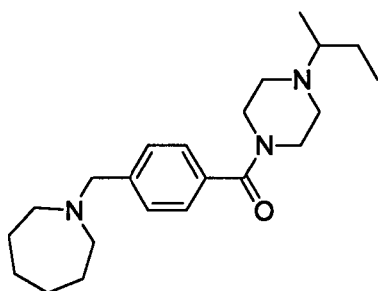
{4-(1-Ethyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(decahydro-isoquinolin-2-ylmetyl)-fenyl}-

5 metanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 12 og decahydroisoquinolin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.39-7.33 (m, 4H), 3.73 (br s, 2H), 3.52-3.39 (m, 4H), 2.59-2.45 (m, 6H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.70-1.29 (m, 17H), 0.92-0.88 (m, 6H).

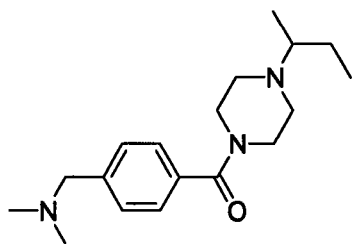
10 **Eksempel 23**



(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-sec-butyl-piperazin-1-yl)-metanon

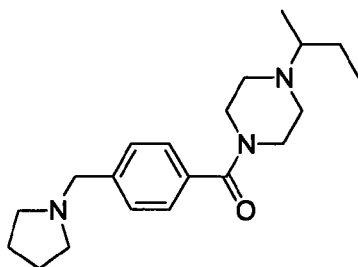
Fremstilt fra produktet i Eksempel 11 og azepin.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35 (dd, J = 9.1, 8.1 Hz, 4H), 3.76 (br, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.68-2.32 (m, 9H), 1.69-1.47 (m, 9H), 1.36-1.20 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6, 3H), 0.89 (t, J = 7.3, 3H).

Eksempel 24(4-sec-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimethylaminometyl-fenyl)-metanon

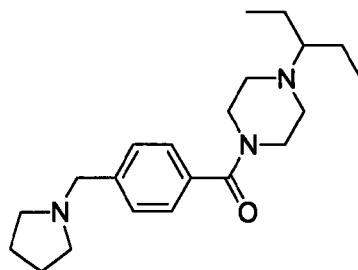
- 5 Fremstilt fra produktet i Eksempel 11 og dimetylaminhydroklorid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.38-7.29 (m, 4H), 3.75 (br s, 2H), 3.42 (br s, 4H), 2.66-2.30 (m, 5H), 2.22 (s, 6H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.57 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.33, 7.58 Hz, 3H).

10 **Eksempel 25**(4-sec-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 11 og pyrrolidin.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.38-7.29 (m, 4H), 3.74 (br s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.40 (br s, 2H), 2.64-2.34 (m, 9H), 1.81-1.70 (m, 4H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.57 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.32, 7.58 Hz, 3H).

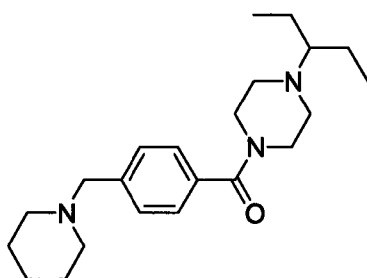
Eksempel 26

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 12 og pyrrolidin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.41-7.35 (m, 4H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.38 (br s, 2H),
2.59-2.45 (m, 8H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.83 (br s, 4H), 1.49-1.27 (m, 4H), 0.92-0.88 (m,
5 6H).

Eksempel 27



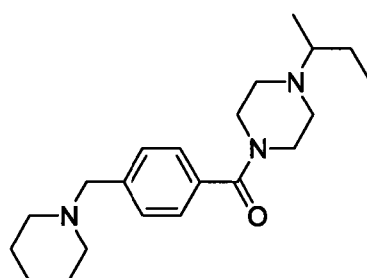
10 {4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 12 og piperidin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.34 (m, 4H), 3.74 (br s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.39 (br
s, 2H), 2.59-2.42 (m, 8H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.62-1.60 (m, 4H), 1.50-1.41 (m, 4H),
1.43-1.27 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 6H).

15

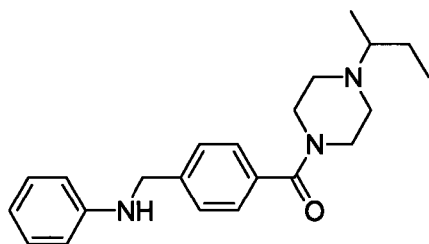
Eksempel 28



(4-sec-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon

20 Fremstilt fra produktet i Eksempel 11 og piperidin.

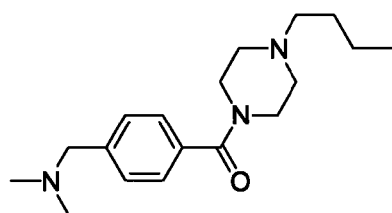
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.30 (m, 4H), 3.75 (br s, 2H), 3.50-3.32 (m, 4H),
2.55-2.24 (m, 9H), 1.60-1.48 (m, 5H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 1 H), 0.95 (d, J
= 6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.3, 7.6 Hz, 3H).

Eksempel 29**(4-sec-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanon**

- 5 Fremstilt fra produktet i Eksempel 11 og anilin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.43-7.32 (m, 4H), 7.15 (tt, J = 7.45, 5.43 Hz, 2H), 6.74-6.66 (m, 1H), 6.62-6.56 (dd, J = 7.58, 1.01 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.2 (br s, 1H), 3.76 (br s, 2H), 3.41 (br s, 2H), 2.66-2.27 (m, 5H), 1.62-1.45 (m, 1H), 1.36-1.20 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.57 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.45 Hz, 3H).

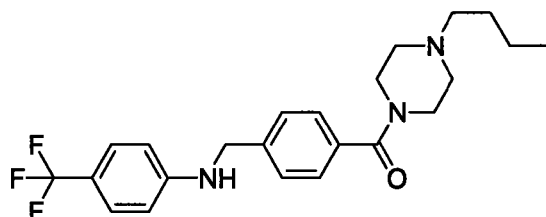
10

Eksempel 30**(4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon**

- 15 Fremstilt fra produktet i Eksempel 13 og dimetylaminhydroklorid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.41-7.31 (m, 4H), 3.79 (br s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.5 (br s, 2H), 2.35 (t, J = 7.33, 7.83 Hz, 3H), 2.24 (br s, 4H), 1.65 (br s, 4H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.33 Hz, 3H).

- 20 **Eksempel 31**

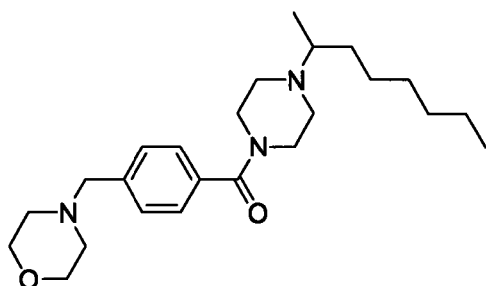
**(4-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-[(4-trifluormetyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-metanon**

Fremstilt fra produktet i Eksempel 13 og 4-trifluormetyl-fenylamin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.45-7.32 (m, 6H), 6.60 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H), 4.59 (t, $J = 5.60$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 5.80$ Hz, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.60-2.30 (m, 6H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.30$ Hz, 3H).

5

Eksempel 32

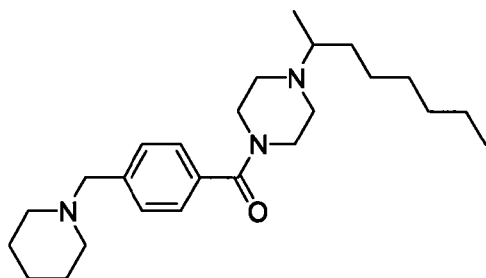


{4-(1-Metyl-heptyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon

10 Fremstilt fra produktet i Eksempel 14 og morfolin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.39-7.35 (m, 4H), 3.76 (br s, 2H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 2.64-2.45 (m, 10H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 10H), 1.02 (m, 3H), 0.90-0.87 (m, 3H).

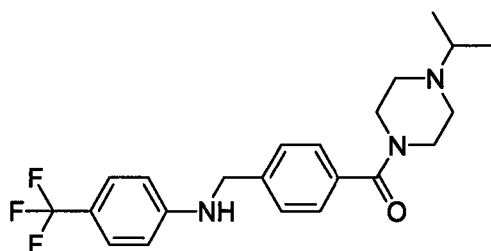
15 **Eksempel 33**



{4-(1-Metyl-heptyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 14 og piperidin.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.42-7.35 (m, 4H), 3.77 (br s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.60-2.47 (m, 10H), 1.65 (br s, 4H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 10H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90-0.87 (m, 3H).

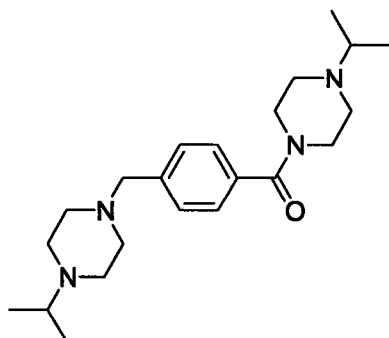
Eksempel 34

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-methanon

5 Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og 4-trifluormetylanilin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.41-7.36 (m, 6H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.48 (br s, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

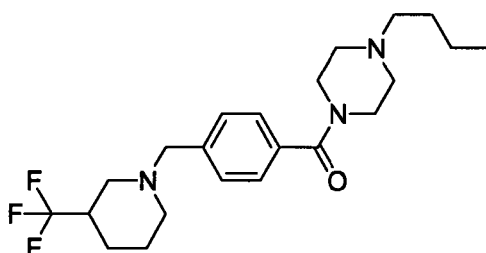
10 **Eksempel 35**



(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(4-isopropyl-piperazin-1-yl)methyl]-phenyl}-methanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og produktet i Eksempel 10.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37 (m, 4H), 3.78 (br s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.76-2.45 (m, 14H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

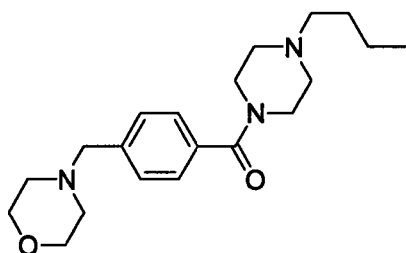
Eksempel 36

(4-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 13 og 3-trifluormetyl-piperidin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.74-7.47 (m, 4H), 4.96-4.74 (m, 5H), 4.46-4.26 (m, 2H),
 5 4.00-3.38 (m, 5H), 2.97-2.69 (m, 6H), 2.04-1.58 (m, 4H), 1.16-0.9 (m, 6H).

Eksempel 37



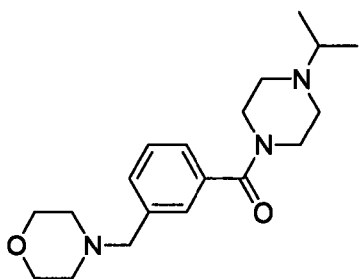
10 (4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 13 og morfolin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.31 (m, 4H), 3.79 (br s, 2H), 3.68 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.41 (br s, 2H), 2.48 (br s, 2H), 2.42 (t, J = 4.30, 4.04 Hz, 4H), 2.33 (t, J = 7.65 Hz, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.33 Hz, 3H).

15

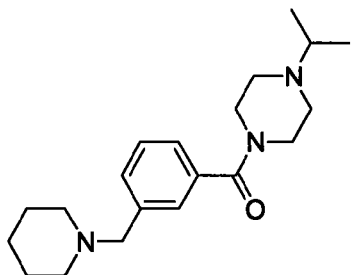
Eksempel 38



(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(3-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon

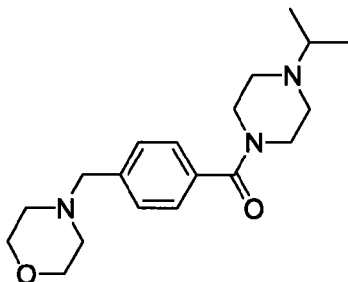
20 Fremstilt fra produktet i Eksempel 18 og morfolin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.39-7.28 (m, 4H), 3.79 (bs, 2H), 3.71 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.42 (bs, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.60 (bs, 2H), 2.46-2.44 (m, 6H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

Eksempel 39(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(3-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon

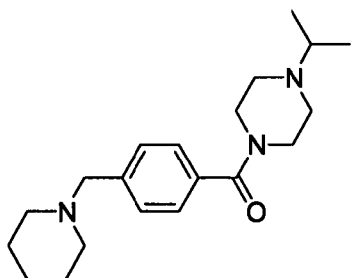
- 5 Fremstilt fra produktet i Eksempel 18 og piperidin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.79 (bs, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.42 (bs, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.69 (bs, 2H), 2.45 (bs, 2H), 2.37 (bs, 2H), 1.59-1.54 (m, 4H), 1.44-1.42 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

10 **Eksempel 40**(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og morfolin.

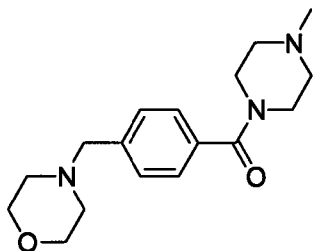
- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.36 (s, 4H), 3.79 (bs, 2H), 3.71 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (bs, 2H), 2.76-1.69 (m, 1H), 2.59 (bs, 2H), 2.44 (t, $J = 4.4$ Hz, 6H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

Eksempel 41(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmethyl-fenyl)-metanon

- 5 Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og piperidin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35 (s, 4H), 3.79 (br s, 2H), 3.48 (br s, 2H), 3.45 (br s, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.59 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 2.38 (br s, 4H), 1.60-1.55 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.32 Hz, 6H).

- 10 **Eksempel 42** (tilhører ikke oppfinnelsen)

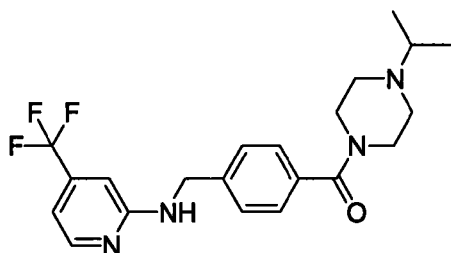
(4-Metyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid

- 15 Til en løsning av produktet i Eksempel 16 (60 mg) og morfolin (0,025 mL) i DCM (5 mL) ble det tilsatt eddiksyre (0,015 mL) og natriumtriacetoksyborohydrid (83 mg). Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen behandlet med 1 N NaOH (10mL) og ekstrahert med DCM (3 x 20 mL). De organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), konsentrert under redusert trykk og kromatografert på silikagel (4% 2 M metanolisk ammoniakk/DCM) for å gi det frie baseproduktet. Dette ble materialet ble blandet til dihydroklorid ved
- 20 anvendelse av metanol og 2 M HCl i eter for å danne et hvitt faststoff (35 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.80 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.62-3.39 (m, 6H), 3.27-3.17 (m, 5H), 2.96 (s, 3H).

Produktene i Eksempel 43 til og med Eksempel 61 ble fremstilt analogt med fremgangsmåten i Eksempel 42 ved anvendelse av de spesifiserte karbonylforbindelsene og aminene.

5 **Eksempel 43**

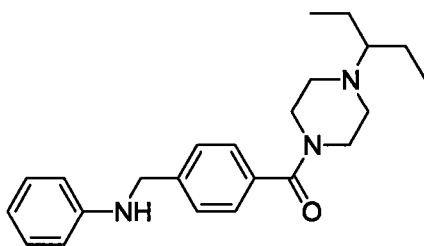


(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(4-trifluormetyl-pyridin-2-ylamino)-metyl]-fenyl}-metanondihydroklorid

10 Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og 4-trifluormetyl-pyridin-2-ylamin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.08-8.06 (m, 1H), 7.58-7.45 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 3.58 (br s, 6H), 3.25-3.23 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 7H).

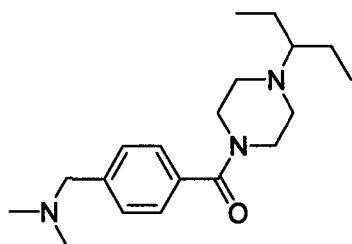
15 **Eksempel 44**



{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-fenylaminometyl-fenyl}-metanondihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 12 og anilin.

20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃): 7.76-7.63 (m, 4H), 7.53-7.41 (tt, J = 7.32, 6.57 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.22 Hz, 1H), 6.96-6.88 (dd, J = 7.58, 1.10 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.90 (br s, 2H), 2.76 (br s, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.33, 7.58 Hz, 6H).

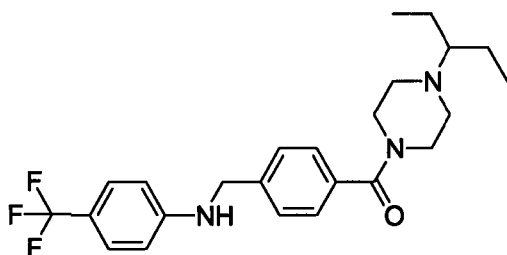
Eksempel 45

(4-Dimethylaminometyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon-
 5 dihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 12 og dimetylaminhydroklorid.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.78-7.44 (m, 4H), 4.52 (br s, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 3.83-3.58 (m, 2H), 3.23-2.93 (m, 4H), 2.78-2.55 (m, 6H), 2.54-2.35 (m, 2H), 2.00-1.71 (m, 2H), 1.70-1.47 (m, 2H), 1.05-0.77 (m, 6H).

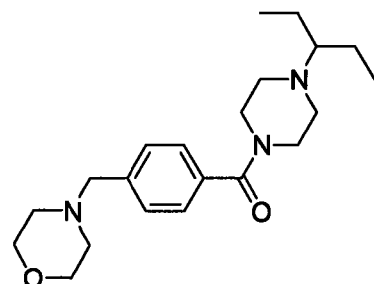
10

Eksempel 46

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-[(4-trifluormetyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-
 15 metanondihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 12 og 4-trifluormetylanilin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.56-7.12 (m, 6H), 6.69-6.49 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.47-4.28 (m, 2H), 3.37-3.03 (m, 8H), 1.97-1.56 (m, 4H), 1.13-0.89 (m, 6H).

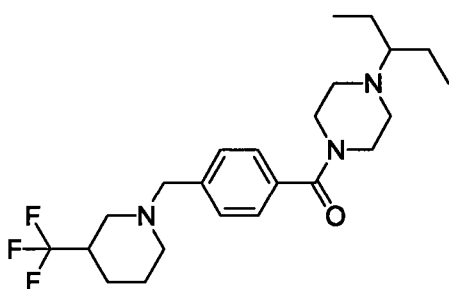
20 **Eksempel 47**

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 12 og morfolin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃): 7.74 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.08 Hz, 2H),
 5 4.36 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 4.00-3.67 (m, 10H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H),
 3.11-2.99 (m, 3H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.58 Hz, 6H).

Eksempel 48



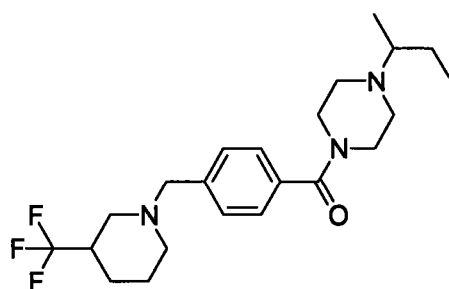
10

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl)-metanondihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 12 og 3-trifluormetylpiperidin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.73-7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65-7.63 (d, J = 7.83,
 15 2H), 4.87 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.75-3.41 (m, 8H), 3.20-2.84 (m, 4H), 2.09 (m,
 2H), 2.00-1.50 (m, 6H), 1.12-1.02 (m, 6H).

Eksempel 49



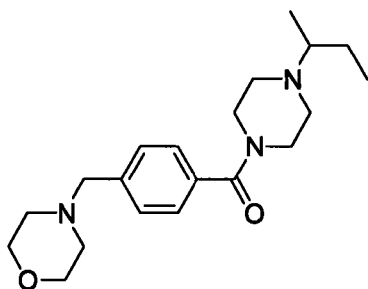
20

(4-sec-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl)-metanon-dihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 11 og 3-trifluormetylpiperidin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD); 7.71 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.52-4.40 (m, 2H), 3.75-3.45 (m, 8H), 3.23-2.96 (m, 5H), 2.17-2.00 (br m, 2H), 1.97-1.54 (m, 4H), 1.50-1.25 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.33, 7.58 Hz, 3H).

5 Eksempel 50

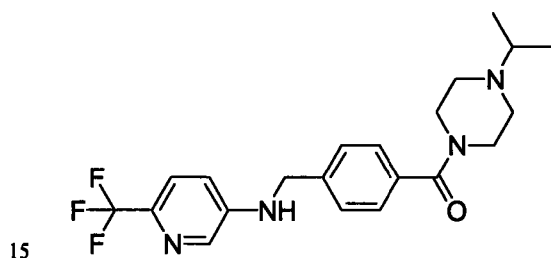


(4-sec-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 11 og morfolin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD); 7.71-7.62 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.14-3.59 (m, 7H), 3.52-3.11 (m, 10H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.68-1.49 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.57 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.33 Hz, 3H).

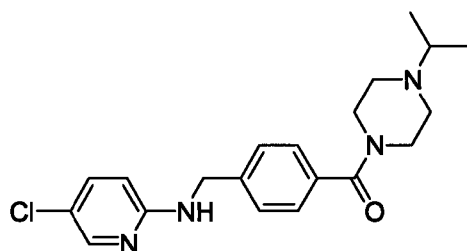
Eksempel 51



(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylamino)-metyl]-fenyl}-metanondihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og 6-trifluormetyl-pyridin-3-ylamin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.18-8.11 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 5H), 4.92-4.89 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 7H).

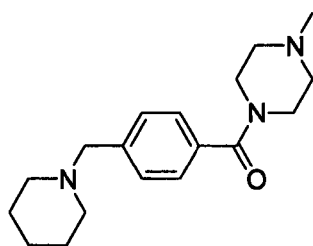
Eksempel 52

{4-[(5-Klor-pyridin-2-ylamino)-metyl]-fenyl}-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon-
 5 dihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og 5-klor-pyridin-2-ylamin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 5H), 6.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 4H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

10

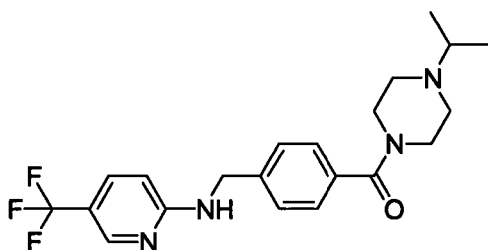
Eksempel 53

(4-Metyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanondihydroklorid

15 Fremstilt fra produktet i Eksempel 16 og piperidin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.68-7.60 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.52-3.46 (m, 4H), 3.25 (br s, 4H), 3.00 (br s, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 5H), 1.53 (br s, 1H).

20 **Eksempel 54**

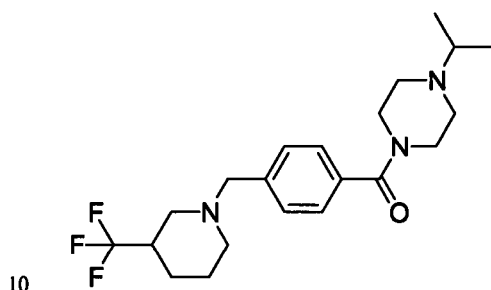


(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(5-trifluormetyl-pyridin-2-ylamino)-metyl]-fenyl}-metanondihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og 5-Trifluormetyl-pyridin-2-ylamin.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 4H), 7.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.60-3.46 (m, 6H), 3.24-3.21 (m, 2H), 1.41-1.40 (m, 7H).

Eksempel 55

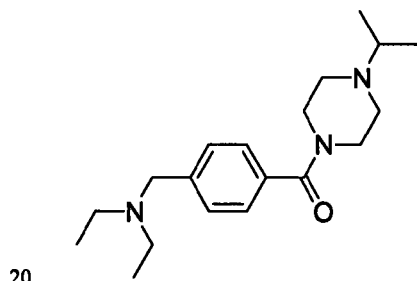


(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-yl)metyl}-fenyl}-metanon-dihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og 3-trifluormetyl-piperidin.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.74-7.64 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.52-4.41 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 6H), 3.26-3.13 (m, 4H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 6H).

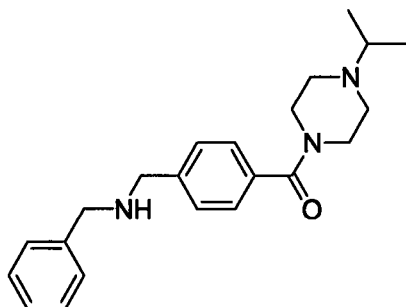
Eksempel 56



(4-Diethylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanondihydroklorid

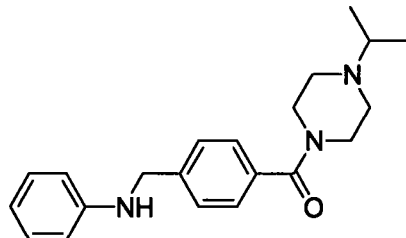
Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og dietylamin.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.70-7.64 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 3.61-3.57 (m, 6H), 3.25-3.22 (m, 6H), 1.42-1.30 (m, 13H).

Eksempel 575 **{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanondihydroklorid**

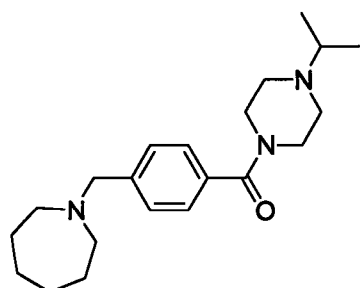
Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og benzylamin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.67-7.43 (m, 9H), 4.33 (s, 2H) 4.29 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 6H), 3.26 -3.22 (m, 2H), 1.42 -1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 7H).

10 **Eksempel 58****(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanondihydroklorid**

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og anilin.

15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.57-7.54 (m, 7H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.62 -3.52 (m, 6H), 3.25 -3.19 (m, 2H), 1.42-1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 7H).

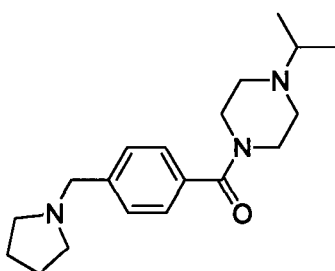
Eksempel 59

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanondihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og azepan.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.43
 5 (s, 2H), 3.60-3.43 (m, 8H), 3.23-3.20 (m, 4H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 4H),
 1.42-1.46 (d, J = 6.6 Hz, 7H).

Eksempel 60



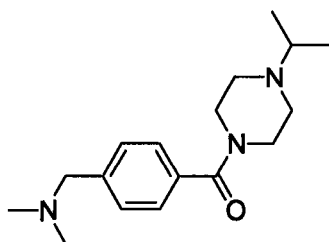
10

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanondihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og pyrrolidin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.46
 (s, 2H), 3.61-3.51 (m, 8H), 3.25-3.20 (m, 4H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H),
 15 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 7H).

Eksempel 61



20 (4-Dimethylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanondihydroklorid

Fremstilt fra produktet i Eksempel 15 og dimetylaminhydroklorid.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.66 (br s, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.26-
 3.20 (m, 4H), 2.89 (br s, 6H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 7H).

BIOLOGISKE FREMGANGSMÅTER

In vitro

5 Transfeksjon av celler med human histaminreseptor

En 10 cm vevsdyrkningsskål med et konfluent monolag av SK-N-MC celler ble splittet to dager før transfeksjon. Ved anvendelse av steril teknikk ble media fjernet og cellene ble fjernet fra skålen ved tilsetning av trypsin. En femtedel av cellene ble deretter
 10 plassert på en ny 10 cm skål. Cellene ble dyrket i en 37 °C inkubator med 5% CO₂ i "Minimal Essential Media Eagle" med 10% foster bovine serum. Etter to dager var cellene ca. 80% konfluent. Disse ble fjernet fra skålen med trypsin og pelletisert i en klinisk sentrifuge. Pelletsene ble deretter suspendert i i 400 µL fullstendig media og overført til en elektroporeringskuvette med en 0,4 cm avstand mellom elektrodene. Et
 15 mikrogram supercoiled H₃ reseptor cDNA ble tilsatt til cellene og blandet. Spenningen for elektroporeringen ble satt til 0,25 kV, kapasitansen ble satt til 960 µF. Etter elektroporering ble cellene fortynnet i 10 mL komplett media og tilsatt fire 10 cm skåler. På grunn av varierende effektivitet ved elektroporeringen ble fire forskjellige konsentrasjoner celler tilsatt platene. Forholdene som ble anvendt var; 1:20, 1:10, 1:5, hvor
 20 resten av cellene ble tilsatt til den fjerde skålen. Cellene fikk komme seg i 24 timer før tilsetning av seleksjonsmedia (fullstendig media med 600 µg/mL G418). Etter 10 dager ble skålene analysert for overlevende kolonier av celler. Skåler med godt isolerte kolonier ble anvendt. Celler fra individuelle kolonier ble isolert og testet. SK-N-MC celler ble anvendt på grunn av at de gir effektiv kopling for inhibering av adenylat-
 25 cyklase. Kloner som ga den mest robuste inhiberingen av adenylatcyklase som respons på histamin ble anvendt for videre studie.

³H}-N-metylhistamin binding

Cellepellets fra histamin H₃ resepto som uttrykker SK-N-MC celler ble homogenisert i
 30 20 mM TrisHCl/0,5 mM EDTA. Supernatantene fra en 800 g spinn ble samlet opp, og sentrifugert ved 30.000 g i 30 min. Pellets ble re-homogenisert i 50 mM Tris/5 mM EDTA (pH 7,4). Membraner ble inkubert med 0,8 nM ³H}-N-metylhistamin pluss/minus testforbindelser i 45 min ved 25 °C og høstet ved rask filtrering over GF/C glassfiberfiltre (forhåndsbehandlet med 0,3 % polyetylenimin) fulgt av fire vaskinger
 35 med iskald buffer. Filtre ble tørket, tilsatt til 4 mL scintillasjonscocktail og deretter talt på en væske-scintillasjonsteller. Ikke-spesifikk binding ble definert med 10 µM

histamin. pK_i verdiene ble beregnet baserat på en K_d på 800 pM og en ligandkonsentrasjon ($\{L\}$) på 800 pM i henhold til formel:

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

5

K_i verdier for eksempel forbindelser ifølge oppfinnelsen er listet i tabellen nedenfor:

EKS	K_i (nM)	EKS	K_i (nM)
20	2.0	45	54
21	2.0	46	2.0
22	2.0	47	81
23	0.9	48	1
24	1.5	49	4
25	1.0	50	30
26	0.9	51	2
27	0.4	52	14
28	0.9	53	30
29	38	54	24
30	18	55	49

EKS	K _i (nM)	EKS	K _i (nM)
31	630	56	1.0
32	130	57	6.0
33	52	58	3.0
34	68	59	23
35	18	60	1.0
36	12	61	1.0
37	9	62	5.0
38	180	66	1
39	35	67	2
40	3.0	68	2
41	0.7	69	3
42	800	70	2
43	22	71	4

EKS	K _i (nM)	EKS	K _i (nM)
44	85	72	3

F. Andre utførelsesformer

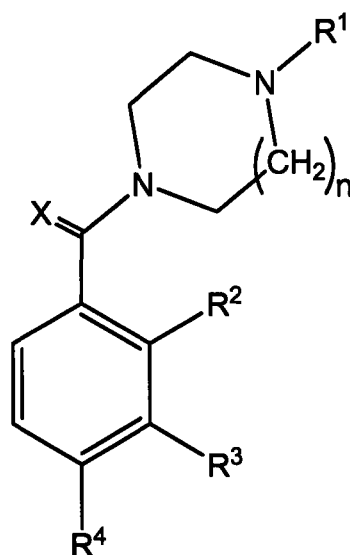
- 5 Trekkene og fordelene ved foreliggende oppfinnelse vil klart fremgå for fagmannen i lys av diskusjonen, eksemplene, utførelsesformene og kravene som angår oppfinnelsen. Oppfinnelsen omfatter også variasjoner og tilpasninger basert på beskrivelsen heri angående nøkkeltrekkene og fordelene ved oppfinnelsen, og innenfor fagmannens kunnskapsområde.

Patentkrav

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel (I):

5



(I)

10 hvori

R¹ er C₃₋₁₀ alkyl, C₃₋₈ alkenyl, C₃₋₈ cykloalkyl, (C₃₋₈ cykloalkyl) C₁₋₆ alkyl, (C₃₋₈ cykloalkyl)C₃₋₈ alkenyl, eller (C₁₋₈ alkylkarbonyl)C₁₋₈ alkyl;

n er 1 eller 2;

X er O eller S;

15 en av R², R³ og R⁴ er G og de andre to er uavhengig hydrogen, fluor, klor, brom, nitro, trifluormetyl, metyl, eller C₁₋₃alkoksy;

G er LQ;

L er uforgrenet -(CH₂)_m- hvori m er et helt tall fra 1 til 7;

Q er NR⁸R⁹ hvori R⁸ er uavhengig utvalgt fra hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ alkenyl, 3-9

20 leddet karbocyklyl, 3-12 leddet heterocyklyl (foretrukket 5-9 eller 5-8-leddet heterocyklyl), fenyl, (6-9-leddet heterocyklyl)C₁₋₆ alkylen, og (fenyl) C₁₋₆ alkylen; og R⁹ er uavhengig utvalgt fra C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ alkenyl, 6-9 leddet karbocyklyl, 3-12 leddet heterocyklyl (foretrukket 5-9 eller 5-8-leddet heterocyklyl), fenyl, (6-9-leddet heterocyklyl)C₁₋₆ alkylen, og (fenyl) C₁₋₆ alkylen; eller

Q er et mettet 3-12 leddet N-bundet heterocyklyl, hvori, i tillegg til det N-bindingsnitrogenet, kan 3-12 leddet heterocyklyl eventuelt inneholde mellom 1 og 3 ytterligere heteroatomer uavhengig utvalgt fra O, S, og NH;

hvor Q er eventuelt substituert med 1-3 substituenten utvalgt fra gruppen som består av
 5 hydroksy, halo, karboksamid, C₁₋₆ alkyl, 5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl, -N(C₁₋₆ alkyl)(5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl), -NH(5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl), -O(5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl), (5-9 leddet eller 6-9 leddet heterocyklyl)C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkoksy, (C₃₋₆ sykloalkyl)-O-, fenyl, (fenyl)C₁₋₃ alkyl, og (fenyl)C₁₋₃ alkyl-O-, hvor hver av ovenfornevnte heterocyklyl, fenyl, og alkyl-
 10 grupper eventuelt kan være substituert med 1 til 3 substituenten utvalgt fra trifluormetyl, metoksy, halo, nitro, cyano, hydroksy, og C₁₋₃ alkyl;
 og

hvor hver av ovenfornevnte alkyl, alkyl, alkenyl, heterocyklyl, sykloalkyl, karbocyklyl og arylgrupper kan hver være uavhengig og eventuelt substituert med
 15 mellom 1 og 3 substituenten utvalgt fra metoksy, halo, amino, nitro, hydroksyl, og C₁₋₃ alkyl;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, tautomer, solvat eller amid derav.

2

20 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R¹ er C₃₋₁₀ alkyl.

3.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 25 R¹ er C₃₋₅ alkyl.

4.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R¹ er isopropyl.

30

5.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t n e r 1.

6.

35 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t X er O.

7.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at en av R^3 og R^4 er G.

5

8.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^4 er G.

10 9.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at L er uforgrenet $(CH_2)_m$, hvori m er et helt tall fra 1 til 4.

10.

15 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at L er $-CH_2-$.

11.

20 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at L er $-CH_2CH_2-$.

12.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Q er et mettet N-bundet nitrogen-inneholdende heterocyklyl.

25

13.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Q er utvalgt fra substituert eller usubstituert piperidinyll, diazepanyl, decahydroisoquinolin-2-yl, piperazinyll, pyrrolinyll, pyrrolidinyl, tiomorfolinyll eller morfolinyll.

30

14.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Q er usubstituert *N*-diazepanyl, *N*-morfolinyll, *N*-decahydroisoquinolin-2-yl, *N*-piperidinyll eller *N*-pyrrolidinyl.

35

15.

Forbindelse ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d a t Q er usubstituert N-diazepanyl, N-morfolinyl, N-decahydroisoquinolin-2-yl, N-piperidinyl eller N-pyrrolidinyl.

5

16.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t Q er utvalgt fra N-(C₁₋₆ alkyl) piperazinyl, N-fenyl-piperazinyl, 1,3,8-triaza-spiro{4.5}decyl, og 1,4-dioksa-8-aza-spiro{4.5}decyl.

10

17.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t Q er et monovalent radikal av et amin utvalgt fra aziridin, 1,4,7-trioksa-10-aza-cyklo-dodecan, tiazolidine, 1-fenyl-1,3,8-triaza-spiro{4.5}decan-4-one, piperidin-3-karboksylysyre dietylamid, 1,2,3,4,5,6-heksahydro-{2,3'}bipyridinyl, 4-(3-trifluormetyl-fenyl)-piperazin, 2-piperazin-1-yl-pyrimidin, piperidin-4-karboksylysyre amid, metyl-(2-pyridin-2-yl-etyl)-amin, {2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-etyl}-metyl-amin, tiomorfolinyl, allyl-cyklopentyl-amin, {2-(1H-indol-3-yl)-etyl}-metyl-amin, 1-piperidin-4-yl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on, 2-(piperidin-4-yloksy)-pyrimidin, piperidin-4-yl-pyridin-2-yl-amin, fenylamin og pyridin-2-ylamin.

20

18.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t Q er utvalgt fra N-diazepanyl, N-morfolinyl, , N-piperidinyl, og N-pyrrolidinyl, eventuelt substituert med mellom 1 og 3 substituenten utvalgt fra hydroksyl, karboksamid, C₁₋₆ alkyl, 5-9 leddet heterocyklyl, N(C₁₋₆ alkyl)(5-9 leddet heterocyklyl), NH(5-9 leddet heterocyklyl), (5-9 leddet heterocyklyl)C₁₋₃ alkyl, C₁₋₂-hydroksy-alkyl, O(5-9 leddet heterocyklyl), C₁₋₆ alkoksyl, (C₃₋₆ cykloalkyl)-O-, fenyl, (fenyl)C₁₋₃ alkyl, og (fenyl)C₁₋₃ alkyl-O- hvor hver av ovenfor nevnte heterocyklyl, fenyl og alkylgrupper eventuelt kan være substituert med fra 1 til 3 substituenten uavhengig utvalgt fra halo, nitro, cyano og C₁₋₃ alkyl.

30

19.

Forbindelse ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d a t Q er substituert med en substituent som innbefatter en C₁₋₆ heterocyklylgruppe utvalgt fra: pyridyl, pyrimidyl, furyl, tiofuryl, imidazolyl, (imidazolyl)C₁₋₆ alkyl, oksazolyl,

35

tiazolyl, 2,3-dihydro-indolyl, benzimidazolyl, 2-oksobenzimidazolyl, (tiazolyl) C_{1-6} alkylen, tetrazolyl, (tiazolyl) C_{1-6} alkylen, triazolyl, (pyrrolyl) C_{1-6} alkylen og pyrrolyl.

20.

5 Forbindelse ifølge krav 19, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
Q er *N*- piperidinyll.

21.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
10 R^8 er hydrogen.

22.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
15 R^8 er C_{1-6} alkyl.

23.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R^8 er fenyl.

20 24.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R^8 og R^9 uafhængig er C_{1-6} alkyl.

25.

25 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R^8 og R^9 er metyl.

26.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
30 R^8 og R^9 er etyl.

27.

Forbindelse ifølge krav 21, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R^9 er udvalgt fra fenyl eller 5-9 leddet aromatisk heterocyklyl, hvori nevnte fenyl eller
35 aromatiske heterocyklyl eventuelt er substitueret med 1-3 substituenten udvalgt fra halo,
nitro, cyano og C_{1-3} alkyl.

28.

Forbindelse ifølge krav 27, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R^9 er utvalgt fra substituert eller usubstituert fenyl, pyridyl, pyrimidyl, furyl, tiofuryl,
 5 imidazolyl, (imidazolyl) C_{1-6} alkylen, oksazolyl, tiazolyl, 2,3-dihydro-indolyl,
 benzimidazolyl, 2-oksobenzimidazolyl, (tetrazolyl) C_{1-6} alkylen, tetrazolyl, (triazolyl)-
 C_{1-6} alkylen, triazolyl, (pyrrolyl) C_{1-6} alkylen og pyrrolyl.

29.

10 Forbindelse ifølge krav 28, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R^9 er substituert eller usubstituert fenyl.

30.

Forbindelse ifølge krav 28, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 15 R^9 er substituert eller usubstituert pyridyl.

31.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R^1 er C_{3-10} alkyl;
 20 X er O;
 R^4 er G;
 L er $-CH_2-$; og
 Q er et mettet N-bundet nitrogen-inneholdende heterocyklyl.

25 32.

Forbindelse ifølge krav 31, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R^1 er forgrenet.

33.

30 Forbindelse ifølge krav 31, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 R^1 er C_{3-5} alkyl.

34.

Forbindelse ifølge kav 31, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 35 R^1 er isopropyl.

35.

Forbindelse ifølge krav 31, k a r a k t e r i s e r t v e d at
Q er utvalgt fra substituert eller usubstituert piperidiny, diazepanyl,
decahydroisoquinolin-2-yl, piperaziny, pyrroliny, pyrrolidiny, tiomorfoliny eller
5 morfoliny.

36.

Forbindelse ifølge krav 31, k a r a k t e r i s e r t v e d at
Q er usubstituert diazepanyl, morfoliny, decahydroisoquinolin-2-yl, piperidiny eller
10 pyrrolidiny.

37.

Forbindelse ifølge krav 1 utvalgt fra gruppen som består av:

15 (4-{{Etyl-(2-metoksy-etyl)-amino}-metyl}-fenyl)-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-metanon;

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;

20 (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon;

(4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;

25 (4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

(4-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-{{(4-trifluormetyl-fenylamino)-metyl}-fenyl}-metanon;

30 (4-cykloheksyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl)-metanon;

(4-Dietylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

35 (4-Dimetylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

(4-Dimetylaminometyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon-dihydroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(3-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

5

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(3-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-[(2-metoksy-etyl)-propyl-amino]-metyl}-fenyl)-metanon;

10

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;

15

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-tiomorfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

20

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-dihydroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

25

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[4-(pyridin-2-ylaminometyl)-fenyl]-metanon;

30

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-1-metyl-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(4-trifluormetyl-fenyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

35

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(4-trifluormetyl-pyridin-2-yl-amino)-metyl]-fenyl}-metanondihydroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(5-trifluormetyl-pyridin-2-ylamino)-metyl]-fenyl}-metanondihidroklorid;

5 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylamino)-metyl]-fenyl}-metanondihidroklorid;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetilaminometyl-fenyl)-metanon;

10 (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihidroklorid;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-fenilaminometyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

15

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-dihidroklorid;

20

{4-(1-Etil-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon-dihidroklorid;

{4-(1-Etil-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-fenilaminometyl-fenyl)-metanon dihidroklorid;

25

{4-(1-Etil-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(1-Etil-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

30 {4-(1-Etil-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanondihidroklorid;

{4-(1-Etil-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(decahydro-isoquinolin-2-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

35

{4-(1-Etil-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-[(4-trifluormetyl-fenilamino)-metyl]-fenyl}-

metanondihydroklorid;

{4-(1-Metyl-heptyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

5 {4-(1-Metyl-heptyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon; og

10

{4-((5-Klor-pyridin-2-ylamino)-metyl)-fenyl}-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon-dihydroklorid.

38.

15 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
utvalgt fra gruppen som består av:

(4-[[Etyl-(2-metoksy-etyl)-amino]-metyl]-fenyl)-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-metanon;

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

20

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon;

25 (4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;

(4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

30

(4-cykloheksyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl)-metanon;

(4-Dietylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

35 (4-Dimetylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

(4-Dimetylaminometyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon-dihidroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(3-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

5

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-[(2-metoksy-etyl)-propyl-amino]-metyl)-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

10

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanon dihidroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

15

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon dihidroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-tiomorfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-dihidroklorid;

20

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

25

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[4-(pyridin-2-ylaminometyl)-fenyl]-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-1-metyl-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

30

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(5-trifluormetyl-pyridin-2-yl-amino)-metyl]-fenyl}-metanondihidroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl-amino)-metyl]-fenyl}-metanondihidroklorid;

35

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;

5 (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-fenylaminometyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

10

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-dihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon-

15

dihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

20

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanondihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(decahydro-isoquinolin-2-ylmetyl)-fenyl}-

25

metanon;

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-{4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon; og

30

{4-{{(5-Klor-pyridin-2-ylamino)-metyl}-fenyl}-{4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon-dihydroklorid.

39.

35 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
utvalgt fra gruppen:

- (4-{[Etyl-(2-metoksy-etyl)-amino]-metyl}-fenyl)-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-metanon;
- (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
- 5 (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;
- (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon;
- 10 (4-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-cykloheksyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl)-metanon;
- (4-Dietylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
- 15 (4-Dimetylaminometyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
- (4-Dimetylaminometyl-fenyl)-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon-dihydroklorid;
- 20 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-{[(2-metoksy-etyl)-propyl-amino]-metyl}-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[4-(morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- 25 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanondihydroklorid;
- 30 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-tiomorfolin-4-ylmetyl)-fenyl)-metanon;
- (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-dihydroklorid;
- 35 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-[4-(pyridin-2-ylaminometyl)-fenyl]-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-[(2-metoksy-1-metyl-etyl-amino)-metyl]-fenyl}-metanon;

5

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;

10 (4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

15 {4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon-dihydroklorid;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

20

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanondihydroklorid;

25 {4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-{4-(decahydro-isoquinolin-2-ylmetyl)-fenyl}-metanon;

{4-(Benzylamino-metyl)-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;
og

30 {4-(Benzylamino-metyl)-fenyl}-{4-(1-etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-metanon.

40.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
utvalgt fra gruppen som består av:

35 (4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-metanon dihydroklorid;

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;

(4-cykloheksyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

5 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-{4-(3-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl}-metanon-
10 dihydroklorid;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-dimetylaminometyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

15

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon –
dihydroklorid;

20

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon; og

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon.

25 41.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
utvalgt fra gruppen som består av:

(4-Azepan-1-ylmetyl-fenyl)-(4-*sec*-butyl-piperazin-1-yl)-metanon;

30 (4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-*sec*-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-piperidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

35

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon;

(4-sec-Butyl-piperazin-1-yl)-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon dihydroklorid; og

5

{4-(1-Etyl-propyl)-piperazin-1-yl}-(4-morfolin-4-ylmetyl-fenyl)-metanon-dihydroklorid.

42.

10 Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter en forbindelse ifølge krav 1, og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

43.

15 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er isotopisk merket for å være detekterbar med PET eller SPECT.

44.

20 Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1-41 1 for fremstilling av et medikament for å behandle et subjekt som har behov for inhibisjon av histamin H₃ reseptoraktivitet.

45.

25 Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1-41 1 for fremstilling av et medikament for behandling av et subjekt som har en sykdom eller tilstand modulert av histamin H₃ reseptoraktivitet.

46.

30 Anvendelse ifølge krav 45, hvori nevnte sykdom eller tilstand er utvalgt fra en gruppe som består av søvn/oppvåkning og arousal/vigilans forstyrrelser, migræne, astama, demens, kognitiv dysfunksjon, neurogen inflammasjon, mild kognitiv svekkelse (pre-demens), Alzheimer's sykdom, epilepsi, narkolepsi, spiseforstyrrelser, fedme, bevegelsessykdom, vertigo, oppmerksomshets-hyperaktivitetsforstyrrelser, læreforstyrrelser, hukommelsretensjonsforstyrrelser, schizofreni, substansmisbruk, bipolare forstyrrelser, maniske forstyrrelser og depresjon, nasal blokkering, kløe, 35 allergisk rhinitt og øvre luftveisallergisk respons.

47.

Anvendelse ifølge krav 45, hvori den nevnte behandlingen omfatter:

- a) administrering av en histamin H₁ reseptorantagonistforbindelse til subjektet, og
- b) administrering av en forbindelse ifølge krav 1 til subjektet.

5

48.

Anvendelse ifølge krav 47, hvori histamin H₁ reseptorantagonisten og forbindelsen ifølge krav 1 er tilstede i samme doseringsform.

10 49.

Anvendelse ifølge krav 45, hvori nevnte behandling omfatter:

- a) administrering av en histamin H₂ reseptorantagonistforbindelse til subjektet, og
- b) administrering av en forbindelse ifølge krav 1 til subjektet.

15 50.

Anvendelse ifølge krav 39, hvori histamin H₂ reseptorantagonisten og forbindelsen ifølge krav 1 er tilstede i samme doseringsform.

51.

20 Anvendelse ifølge krav 45, hvori nevnte sykdom eller tilstand er utvalgt fra gruppen som består av søvn/oppvåkningsforstyrrelser, narkolepsi og arousal/vigilance forstyrrelser.

52.

25 Anvendelse ifølge krav 45, hvori nevnte sykdom er en oppmerksomhetssvikthyperaktivitetsforstyrrelser (ADHD).

53.

30 Anvendelse ifølge krav 45, hvori nevnte sykdom eller tilstand er utvalgt fra gruppen som består av demens, mild kognitiv svekkelse (pre-demens), kognitiv dysfunksjon, schizofreni, depresjon, maniske forstyrrelser, bipolare forstyrrelser og lærings- og hukommelsesforstyrrelser.

54.

35 Anvendelse ifølge krav 45, hvori nevnte sykdom eller tilstand er øvre luftveisallergisk respons, kløe, nasal blokkering eller allergisk rhinitt.

55.

Fremgangsmåte for å studere forstyrrelser formidlet av histamin H_3 reseptoren,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter anvendelse av en
5 ^{18}F -merket eller ^{11}C -merket forbindelse ifølge krav 1 som en positronemissjons-
tomografi (PET) molekylær probe.