



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 31 409 T2** 2006.11.02

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 428 820 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 31 409.7**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 003 944.8**

(96) Europäischer Anmeldetag: **29.07.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 211/22** (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4453 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

98401944 **29.07.1998** **EP**

98403351 **31.12.1998** **EP**

(73) Patentinhaber:

Bioprojet, Paris, FR

(74) Vertreter:

COHAUSZ & FLORACK, 40211 Düsseldorf

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Schwartz, Jean-Charles, 75014 Paris, FR; Arrang,
Jean-Michel, 91410 Dourdan, FR; Garbarg,
Monique, 75017 Paris, FR; Lecomte Jeanne-Marie,
75003 Paris, FR; Ligneau, Xavier, 75013 Paris, FR;
Schunack, Walter G., 14129 Berlin, DE; Stark,
Holger, 61348 Bad Homburg, DE; Ganellin, Charon
Robin, Welwyn Hert AL6 OTD, GB; Leurquin,
Fabien, London E26DZ, GB; Sigurd, Elz, 93059
Regensburg(Oberwinzer), DE**

(54) Bezeichnung: **Therapeutische Verwendung als Histamin-H3-Rezeptor Liganden von Alkylaminen, die kein Imidazole enthalten**

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

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

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Alkylamine mit der weiter unten definierten Formel (IIa), ihre Herstellung und ihre therapeutische Verwendung.

[0002] Antagonisten des Histamin-H₃-Rezeptors sind insbesondere dafür bekannt, dass sie die Synthese und Freisetzung von cerebralem Histamin verstärken. Durch diesen Mechanismus bewirken sie eine verlängerte Aufmerksamkeitsdauer, Verbesserung von kognitiven Vorgängen, Verringerung der Nahrungsaufnahme und Normalisierung vestibulärer Reflexe (Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 71, 1-51 (1991)).

[0003] Somit sind diese Mittel potenziell nützlich bei einigen Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Alzheimer-Krankheit, bei Befindlichkeits- und Aufmerksamkeitsveränderungen, kognitiven Defiziten bei psychischen Erkrankungen, Fettsucht, Schwindelgefühl und Reisekrankheit.

[0004] Histamin-H₃-Rezeptor-Agonisten sind dafür bekannt, dass sie die Freisetzung einiger Neutransmitter, einschließlich Histamin, Monoaminen und Neuropeptiden, hemmen und dadurch eine beruhigende und den Schlaf fördernde Wirkung im Gehirn ausüben. Im peripheren Gewebe üben H₃-Rezeptor-Agonisten insbesondere eine entzündungs-hemmende, schmerzlindernde, gastrointestinale, die Sekretion hemmende und die glatte Muskulatur entspannende Wirkung aus.

[0005] Alle bisher bekannten H₃-Rezeptor-antagonistischen oder H₃-agonistischen Verbindungen ähneln Histamin, indem sie einen Imidazolring besitzen, der im Allgemeinen in 4(5)-Position monosubstituiert ist (Ganellin et al., *Ars Pharmaceutica*, 36, 3, 455-468 (1995) und Stark et al., *Drug of the Future*, 21(5), 507-530 (1996)).

[0006] Zahlreiche Patente und Patentanmeldungen sind auf antagonistische und/oder agonistische Verbindungen mit einer solchen Struktur gerichtet, insbesondere EP 197 840, EP 494 010, WO 93/14070, WO 96/29315, WO 92/15 567, WO 93/20061, WO 93/20062, WO 95/11894, US 5 486 526, WO 93/12107, WO 93/12108, WO 95/14007, WO 95/06037, WO 97/29092, EP 680 960, WO 96/38141, WO 96/38142 und WO 96/40126.

[0007] Aus der Literatur lassen sich, ebenfalls in dieser Hinsicht, Plazzi et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 30, 881 (1995), Clitherow et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 6(7), 833-838 (1996) und Wolin et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8, 2157 (1998) zitieren.

[0008] Dennoch können solche Imidazolderivate Nachteile wie eine schlechte Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke, eine Wechselwirkung mit Cytochrom-P-450-Proteinen und/oder eine gewisse Leber- und Augentoxizität aufweisen.

[0009] Von bekannten neuroaktiven Non-Imidazol-Verbindungen wie Betahistin (J.-M. Arrang et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 111, 72-84 (1985)), Phencyclidin (J.-M. Arrang et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 157, 31-35 (1988)), Dimaprit (J.-C. Schwartz et al., *Agents Actions*, 30, 13-23 (1990)), Clozapin (M. Kathmann et al., *Psychopharmacology*, 116, 464-468 (1994)) und Sesquiterpene (M. Takigawa et al., JP 06 345 642 (20. Dezember 1994)) wurde vermutet, dass sie H₃-Rezeptor-Antagonismus aufweisen, wobei jedoch alle diese Verbindungen nur eine sehr geringe Potenz haben.

[0010] Vor der Entdeckung und Charakterisierung des Histamin-H₃-Rezeptors waren diese Verbindungen als therapeutische Mittel, insbesondere neuroaktive Mittel, beispielsweise Neuroleptika (Clozapin) oder Psychotomimetika (Phencyclidin), bekannt.

[0011] Als sie am H₃-Rezeptor getestet wurden, wiesen diese Verbindungen eine viel niedrigere Potenz als die in den weiter oben genannten Patentanmeldungen beschriebenen Imidazol enthaltenden Verbindungen auf.

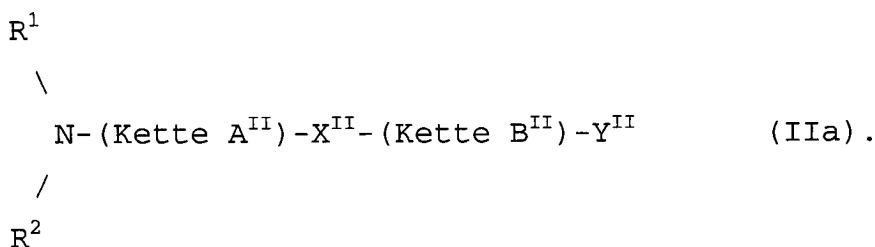
[0012] Versuche zum Ersatz des Imidazolrings waren im Allgemeinen nicht erfolgreich, und bisher ist nicht von potenten H₃-Rezeptorliganden, die keinen solchen Ring enthalten, in der Literatur berichtet worden.

[0013] Diese Untersuchungen zeigten die Bedeutung der 4(5)-Imidazol-Grundeinheit.

[0014] Deshalb liegt der Erfindung als Aufgabe zugrunde, neue potente H₃-Rezeptorliganden bereitzustellen, durch welche die weiter oben genannten Nachteile verringert werden können.

[0015] Erfindungsgemäß werden neue Verbindungen bereitgestellt, deren Struktur keine Imidazol-Grundeinheit enthält, und welche als Histamin-H₃-Rezeptorliganden nützlich sind.

[0016] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben die allgemeine Formel (IIa)



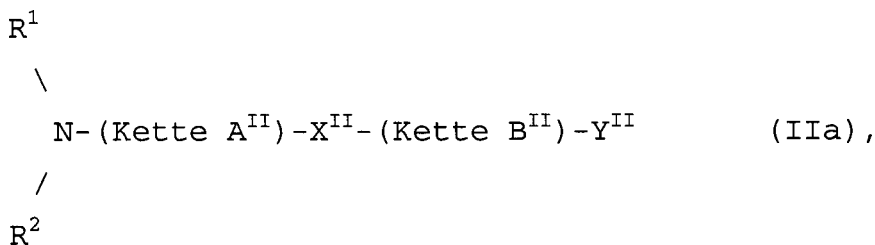
[0017] Von den Erfindern ist überraschenderweise festgestellt worden, dass antagonistische und/oder agonistische Verbindungen erhalten werden können, indem in bekannten antagonistischen und/oder agonistischen Imidazolderivaten der Imidazolring durch ein Dialkyl- oder Cycloalkylamin oder einen nichtaromatischen Stickstoff enthaltenden Ring, -NR¹R², wie weiter unten definiert, ersetzt wird.

[0018] Weiterhin wird angenommen, dass die antagonistische und/oder agonistische Wirkung durch Äquivalenz für Verbindungen mit der Formel (IIa) mit einem W-Rest von Imidazolderivaten, die im Stand der Technik als H₃-Antagonisten oder H₃-Agonisten vorgeschlagen worden sind, und weiterhin für diejenigen W-Reste, die zu zukünftigen Imidazolderivaten mit einer wesentlichen H₃-antagonistischen und/oder H₃-agonistischen Wirkung gehören, vorhergesagt werden kann.

[0019] Darüber hinaus ist von den Erfindern festgestellt worden, dass solche Non-Imidazol-Analogen eine potente antagonistische und/oder agonistische Wirkung bieten können.

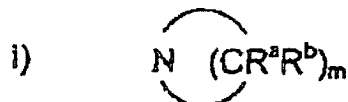
[0020] In dieser Hinsicht sind neue Non-Imidazol-Alkylamin-Analoge mit der Formel (IIa) hergestellt worden, die insbesondere aus dem weiter oben zitierten Stand der Technik bekannten Imidazolderivaten entsprechen.

[0021] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben die allgemeine Formel (IIa)



worin:

- R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Stickstoff enthaltenden gesättigten Ring



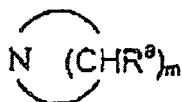
bilden, wobei

- m 2 bis 8 bedeutet,
- R^a und R^b unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylgruppe bedeuten,
- die Kette A^{II} aus einer geradkettigen Alkylgruppe -(CH₂)_{n_{II}}-, worin n_{II} 3 ist, ausgewählt ist,
- die Gruppe X^{II} -O-,
- die Kette B^{II} ein geradkettiges Alkyl, das drei Kohlenstoffatome umfasst, und
- die Gruppe Y^{II} eine Phenylgruppe, die unsubstituiert oder mit einem oder mehreren gegebenenfalls voneinander verschiedenen Substituenten mono- bzw. polysubstituiert ist, die aus Halogenatomen, OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(Alkyl)₂ wie SO₂N(CH₃)₂, NO₂, S(Aryl), SCH₂(Phenyl), einem geradkettigen oder verzweigten Alken bzw. Alkin, das wahlweise mit einem Trialkylsilylrest substituiert ist, -O(Alkyl), -O(Aryl), -CH₂CN, einem Keton, einem Aldehyd, einem Sulfon, einem Acetal, einem Alkohol, einer geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, -CH=CH-CHO, -C(Alkyl)=N-OH, -C(Al-

kyl)=N-O(Alkyl), -CH=NOH, -CH=NO(Alkyl), -C(Alkyl)=NH-NH-CONH₂, einer O-Phenyl- oder -OCH₂(Phenyl)gruppe, -C(Cycloalkyl)=NOH und -C(Cycloalkyl)=N-O(Alkyl) ausgewählt sind, bedeutet,

oder ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate bzw. hydratisierten Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen oder deren optische Isomere, Racemate, Diastereoisomere oder Enantiomere.

[0022] Vorzugsweise bedeutet -NR¹R² einen Stickstoff enthaltenden gesättigten Ring mit der Formel



i) ,

wobei R^a und m wie zuvor definiert sind. Vorzugsweise bedeutet R^a ein Wasserstoffatom und m 4 oder 5.

[0023] Besonders bevorzugt wird -NR¹R² aus der Gruppe ausgewählt, die aus Piperidyl und Pyrrolidinyll besteht.

[0024] Vorzugsweise ist der Stickstoff enthaltende Ring i) mono- oder disubstituiert und besonders bevorzugt mit einer Alkylgruppe wie der Methylgruppe monosubstituiert.

[0025] Entsprechend einem bevorzugten Merkmal befindet/befinden sich der/die Substituent/en in Bezug auf das Stickstoffatom in β -Position.

[0026] Vorzugsweise bedeutet Y^{II} eine Phenylgruppe, die mit einem Halogenatom, einem Keto-Substituenten, der ein geradkettiges oder verzweigtes aliphatisches Keton, das 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und wahlweise eine Hydroxygruppe trägt, umfassen kann, einem Cycloalkylketon, einem Arylalkylketon bzw. Arylalkenylketon, in welchem die Arylgruppe wahlweise substituiert ist, oder einem Heteroarylketon wenigstens monosubstituiert ist.

[0027] Besonders bevorzugt bedeutet Y^{II} eine Phenylgruppe, die mit einem Halogenatom, -CHO, einem Keton, einem Aldehyd, -CH=CH-CHO, -C(Alkyl)=N-OH, -C(Alkyl)=N-O(Alkyl) und anderen Ketoderivaten, -CH=N-OH, -CH=NO(Alkyl) und anderen Aldehydderivaten, -C(Cycloalkyl)=NOH und -C(Cycloalkyl)=N-O(Alkyl) wenigstens monosubstituiert ist.

[0028] Entsprechend einem besonders bevorzugten Merkmal werden Verbindungen mit der Formel (IIa) ausgewählt aus:

- 3-Phenylpropyl-3-piperidinopropylether
- 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether
- 3-Phenylpropyl-3-(4-methylpiperidino)propylether
- 3-Phenylpropyl-3-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propylether
- 3-Phenylpropyl-3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propylether
- 3-Phenylpropyl-3-(3-methylpiperidino)propylether
- 3-Phenylpropyl-3-pyrrolidinopropylether
- 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(4-methylpiperidino)propylether
- 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propylether und
- 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propylether

oder ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten bzw. hydratisierten Salzen, den polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen bzw. deren optischen Isomeren, Racematen, Diastereoisomeren oder Enantiomeren.

[0029] Entsprechend einem noch mehr bevorzugten erfindungsgemäßen Merkmal wird eine Verbindung mit der Formel (IIa) ausgewählt aus 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten bzw. hydratisierten Salzen, den polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindung oder deren optischen Isomeren, Racematen, Diastereoisomeren oder Enantiomeren.

[0030] Die Erfindung betrifft weiterhin die Additionssalze, welche die Verbindungen mit pharmazeutisch verträglichen Säuren bilden. Die pharmazeutisch verträglichen Salze umfassen die nichttoxischen Salze anorganischer oder organischer Säuren. Beispiele für diese Salze umfassen das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydro-

genmaleat oder Hydrogenoxalat.

[0031] Die Erfindung umfasst auch die Hydrate der Verbindungen, die hydratisierten Salze dieser Verbindungen und die polymorphen kristallinen Strukturen.

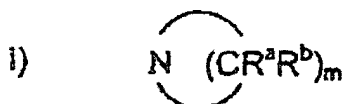
[0032] Wenn die Verbindung in einer oder in mehreren isomeren Formen entsprechend der Anzahl der asymmetrischen Zentren im Molekül vorliegen kann, so betrifft die Erfindung sowohl alle optischen Isomeren und deren racemische Modifikationen als auch die entsprechenden Diastereoisomeren. Die Auftrennung der Diastereoisomeren und/oder der optischen Isomeren kann entsprechend an sich bekannter verfahren durchgeführt werden.

[0033] Die Erfindung ist ebenso auf die möglichen tautomeren Formen der Verbindungen gerichtet, unabhängig davon, ob diese Tautomeren in isolierter Form oder in Form von Gemischen vorliegen.

[0034] Erfindungsgemäß bedeutet niederes Alkyl oder Cycloalkyl eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, oder einen gesättigten Carbocyclus, der 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält.

[0035] Typische Beispiele für ein niederes Alkyl sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- und Butylgruppe.

[0036] Bevorzugte Verbindungen sind auch diejenigen mit der Formel (IIa), in welchen R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Stickstoff enthaltenden gesättigten Ring bilden:



insbesondere mit m 4, 5 oder 6, und wahlweise mit einer Alkylgruppe (R^a) und vorzugsweise einer Methylgruppe substituiert.

[0037] Die Gruppen R^a und R^b sind gegebenenfalls für jede (CR^aR^b)-Grundeinheit voneinander verschieden.

[0038] Die Piperidyl- und die Pyrrolidinylgrundeinheit sind besonders bevorzugt.

[0039] Wenn NR¹R² einen wie weiter oben definierten Stickstoff enthaltenden Ring i) bedeutet, so ist dieser vorzugsweise mit einer oder zwei niederen Alkylgruppen, speziell mit einer Methylgruppe, substituiert.

[0040] Die Substitutionsposition wird vorzugsweise nach folgender Reihenfolge ausgewählt:
meta > para > ortho.

[0041] Wenn in dieser Gruppe der Stickstoff enthaltende Ring nur einen Substituenten trägt, so befindet sich dieser in Bezug auf das Stickstoffatom vorzugsweise in meta-Position.

[0042] Für einen zwei Substituenten tragenden Stickstoff enthaltenden Ring ist die meta-meta-Substitution bevorzugt, insbesondere, wenn sich diese zwei Substituenten in trans-Stellung befinden.

[0043] Erfindungsgemäß ergibt die Piperidyl- oder Pyrrolidinyl-Grundeinheit, die in meta- oder meta-meta-Position, insbesondere mit einer Methylgruppe, substituiert ist, besonders bevorzugte Verbindungen.

[0044] Erfindungsgemäß kann die Alkenyl- oder Alkynylgruppe vorteilhafterweise 1 bis 8 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatome, und vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

[0045] In der Carboalkoxy-, Carboxyamido-, Carbonylcycloalkyl-, Alkylcarbonylalkyl- oder Carboxamid-Gruppe ist die Kohlenwasserstoffkette geradkettig oder verzweigt gesättigt und enthält eine wie weiter oben definierte Alkylgrundeinheit.

[0046] In der Alkoxy-, Alkylalkoximino-, Alkyloximino-, α-Alkyloxyalkyl-, Arylalkyl- oder α-Hydroxyalkylgruppe ist die Alkylgrundeinheit ebenfalls wie zuvor definiert.

[0047] Ein erfindungsgemäßer Gegenstand ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Li-

ganden von Histamin- H_3 -Rezeptoren, speziell als H_3 -Antagonisten, H_3 -Agonisten und/oder H_3 -Teilagonisten, insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln, die als Liganden für die Histamin- H_3 -Rezeptoren, speziell als H_3 -Antagonisten und/oder H_3 -Agonisten, wirken und welche für die weiter unten beschriebenen Behandlungen vorgesehen sind.

[0048] Vorzugsweise liegen die Verbindungen in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes vor, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrogenmaleat oder Hydrogenoxalat besteht.

[0049] Die Alkyl-, Alken-, Alkin-, Keto-, Aldehyd-, Cycloalkyl-, S-Alkyl-, O-Alkyl-, Phenylalkohol- und Phenylcycloalkylgruppe, die zuvor sowie in der restlichen Beschreibung und in den Patentansprüchen genannt sind, enthalten 1 bis 8 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome.

[0050] Auf ähnliche Weise sind Ketoderivate zu verstehen als eine Oxim-, Alkyloxim-, Hydrazon-, Acetal-, Aminal-, Ketal-, Thion-, Carbazon- oder Semicarbazon-Gruppe und die Thioanalogen dieser Derivate.

[0051] Auf ähnliche Weise ist unter einer mono- oder polysubstituierten Phenyl- und/oder Benzophenongruppe zu verstehen, dass diese Gruppe/n mit einem oder mehreren gegebenenfalls voneinander verschiedenen Substituenten substituiert ist/sind, der/die aus Halogenatomen, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(Alkyl)_2$, $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(Alkyl)$, $S(Aryl)$, $SCH_2(Phenyl)$, einem geradkettigen oder verzweigten Alken und einem geradkettigen oder verzweigten Alkin, das wahlweise mit einem Trialkylsilylrest substituiert ist, $-O(Alkyl)$, $-O(Aryl)$, $-CH_2CN$, einem Keton, Aldehyd, Sulfon, Acetal, Alkohol, niederen Alkyl, $-CH=CH-CHO$, $-C(Alkyl)=N-OH$, $-C(Alkyl)=N-O(Alkyl)$ und anderen Ketoderivaten, $-CH=NOH$, $-CH=NO(Alkyl)$ und anderen Aldehydderivaten, $-C(Alkyl)=NH-NH-CONH_2$, einer O-Phenyl- oder $-OCH_2(Phenyl)$ gruppe, $-C(Cycloalkyl)=NOH$, $-C(Cycloalkyl)=N-O(Alkyl)$ und einem wahlweise substituierten Heterocyclus ausgewählt ist/sind.

[0052] Der Ketosubstituent wird vorzugsweise aus einem geradkettigen oder verzweigt-kettigen aliphatischen Keton ausgewählt, wobei es für diese Kette möglich ist, dass sie 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und wahlweise eine Hydroxygruppe, ein Cycloalkylketon, ein Arylalkylketon oder Arylalkenylketon, in welchem die Arylgruppe unsubstituiert oder mono- bzw. polysubstituiert ist, oder ein Heteroarylketon, in welchem die Heteroaryleinheit vorzugsweise monocyclisch ist, trägt.

[0053] Der Acetalsubstituent besteht vorzugsweise aus einem aliphatischen Acetal, das 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und wahlweise einen Hydroxyrest trägt.

[0054] Die Gruppe Y^{II} bedeutet ein Keton, insbesondere ein Keton, das mit einer Alkyl- oder Arylgruppe substituiert ist, wobei es möglich ist, dass diese Gruppen gegebenenfalls substituiert sind.

[0055] Was die Heterocyclus betrifft, so enthalten diese 1 bis 3 Heteroatome, vorzugsweise Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatome.

[0056] Der heterocyclische Substituent wird vorzugsweise aus Oxadiazol oder Imidazol ausgewählt.

[0057] Ein besonders bevorzugter Ketosubstituent ist Cycloalkylketon.

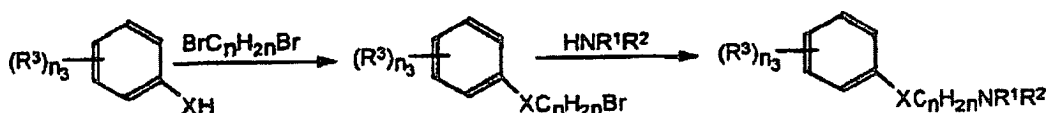
[0058] Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich nach einem der folgenden Schemata herstellen.

[0059] Insbesondere können Verbindungen mit der Formel (IIa) durch die Schemata 1 bis 5 erhalten werden.

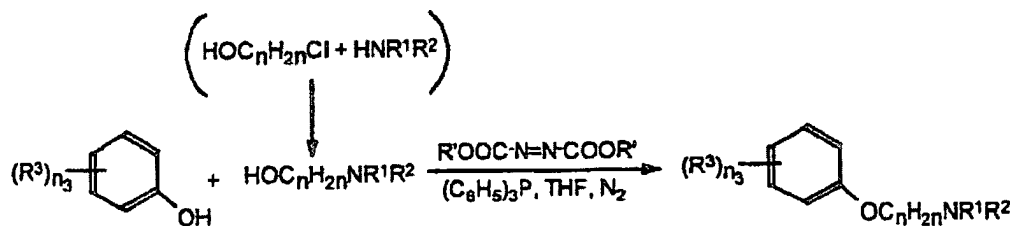
[0060] In diesen Schemata sind R^1 , R^2 , R^3 , x und n wie für die allgemeine Formel (IIa) definiert.

[0061] Me und Et bedeuten Methyl und Ethyl.

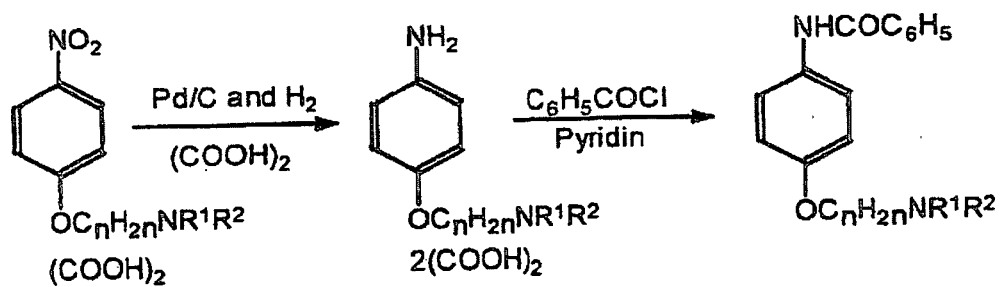
Schema 1 (Verfahren A, B, C, D, H und K):



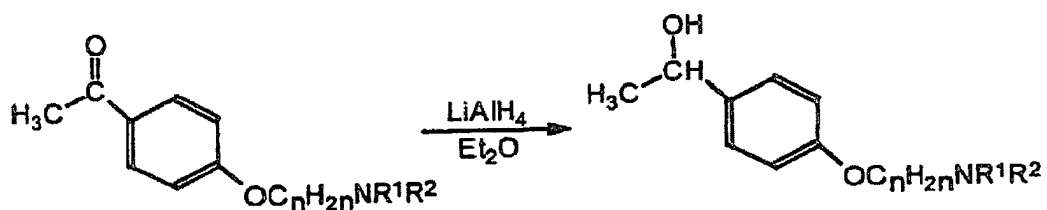
Schema 2 (Verfahren F und L):



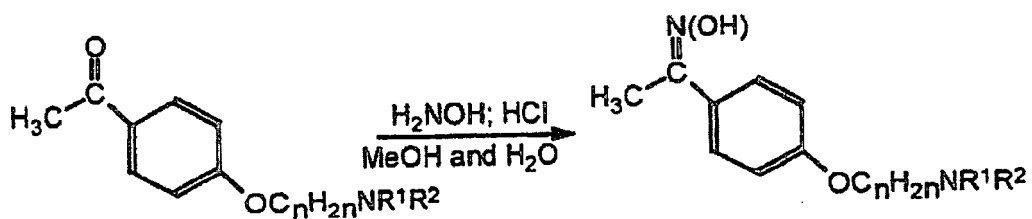
Schema 3 (Verfahren E):



Schema 4 (Verfahren G):



Schema 5 (Verfahren J):



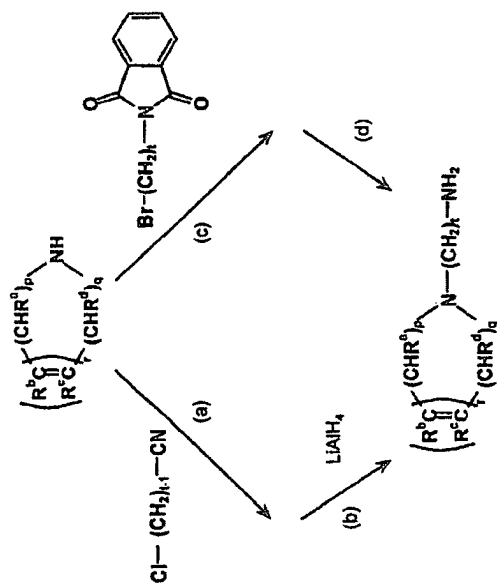
R^{a-d} = H oder niederes Alkyl

$p, q, r = 0 - 3$ (unabhängig voneinander)

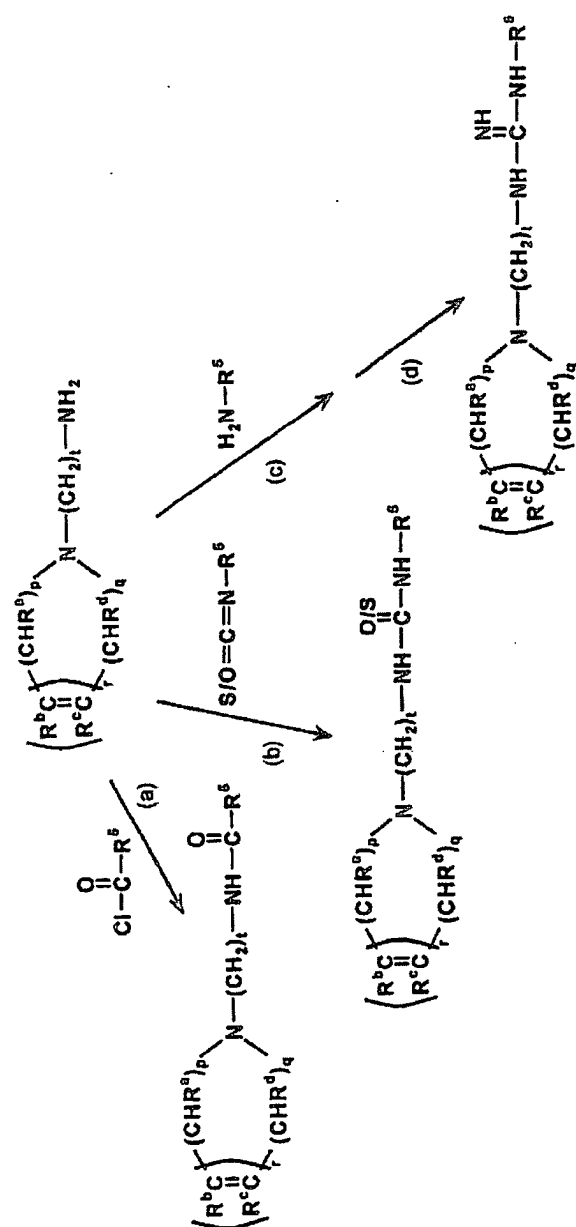
$$t = 21$$

beispielsweise: (a) KI, K₂CO₃, EtOH, 6 h, Rückfluss, (b) THF, 3 h, Rückfluss.

(c) KI, K_2CO_3 , EtOH, 3 h, 60 °C, (d) 6N HCl, 2 h, 100 °C.



Schema 7:



R^{a-d} = H oder niederes Alkyl, R^s = Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl.

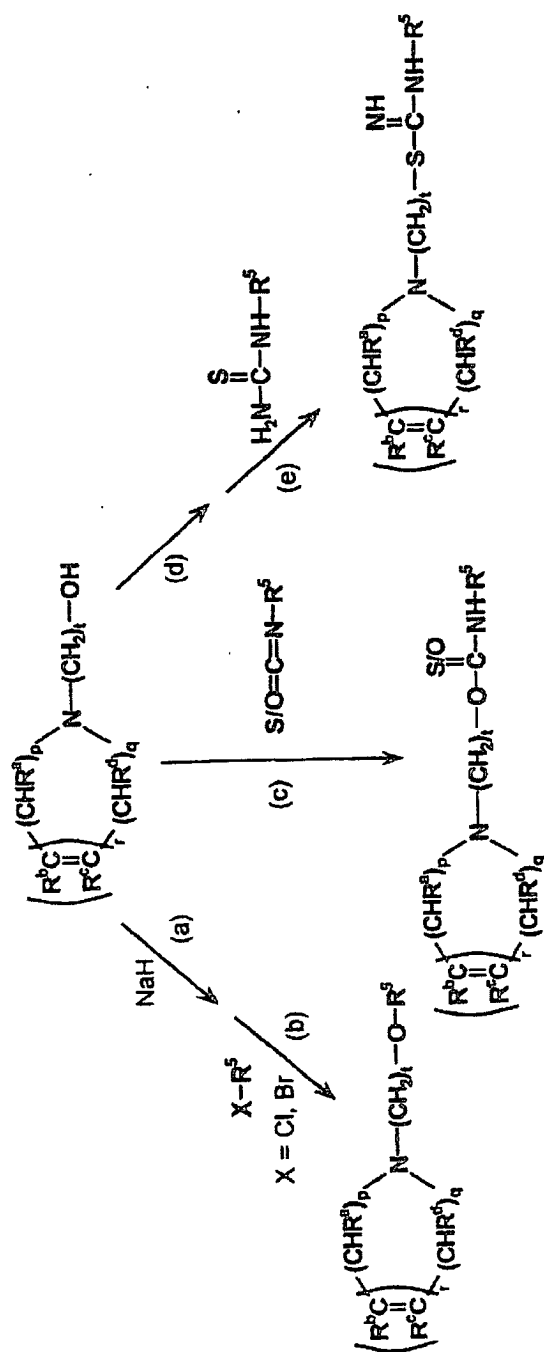
$p, q, r = 0 - 3$ (unabhängig voneinander), $t = 2 - 5$.

beispielsweise: (a) Dioxan/ H_2O (1 + 1), 4 h, 0 °C, (b) Acetonitril, 5 min, RT, (c) *N*-Boc-

Diphenylimidocarbonat, 10 h, Rückfluss,

(d) 1N HCl, 0,5 h, Rückfluss.

Schema 8:



$\text{R}^{a-d} = \text{H}$ oder niederes Alkyl, $\text{R}^5 = \text{Alkyl}$, Cycloalkyl oder Aryl.

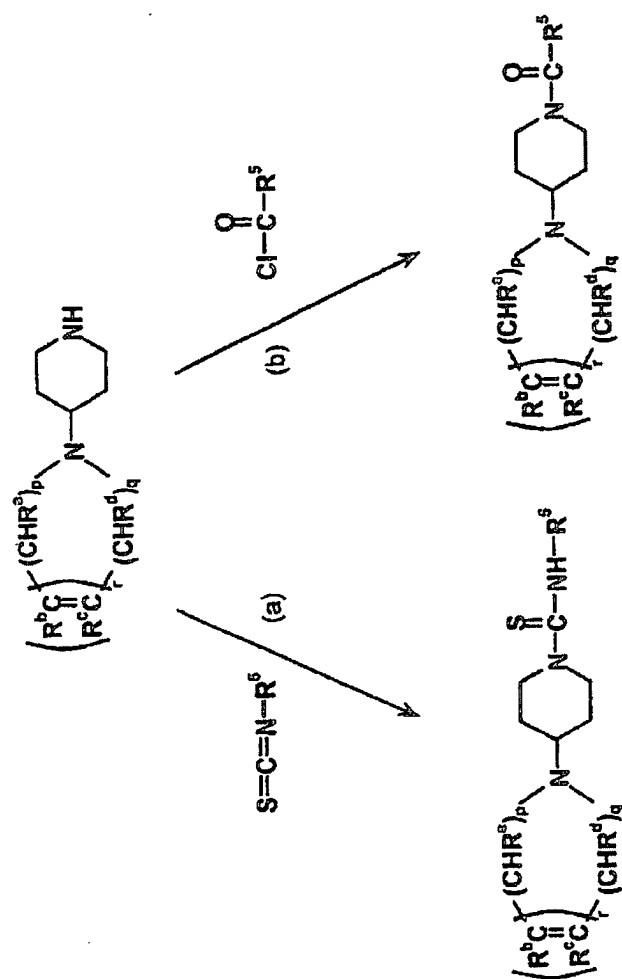
$p, q, r = 0 - 3$ (unabhängig voneinander), $t = 2 - 5$.

beispielsweise: (a) Toluol, 12 h, RT, (b) Toluol, Tetrabutylammoniumiodid, 15-Krone-5, 12 h,

80 °C, (c) Acetonitril, 4

(d) Thionylchlorid, THF, 12 h, 50 °C, (e) K_2CO_3 , H_2O , EtOH, 2 Tage, Rückfluss.

Schema 9:

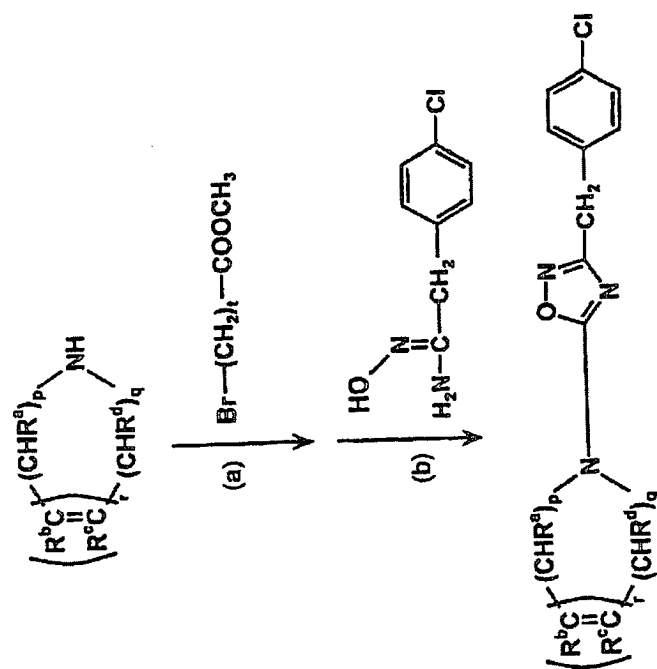


$\text{R}^{\text{a-d}}$ = H oder niederes Alkyl, R^5 = Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl.

$p, q, r = 0 - 3$ (unabhängig voneinander).

beispielsweise: (a) Diethylether, 2 h, RT, (b) Dioxan/ H_2O (1 + 1), 4 h, 0 °C.

Schema 10:

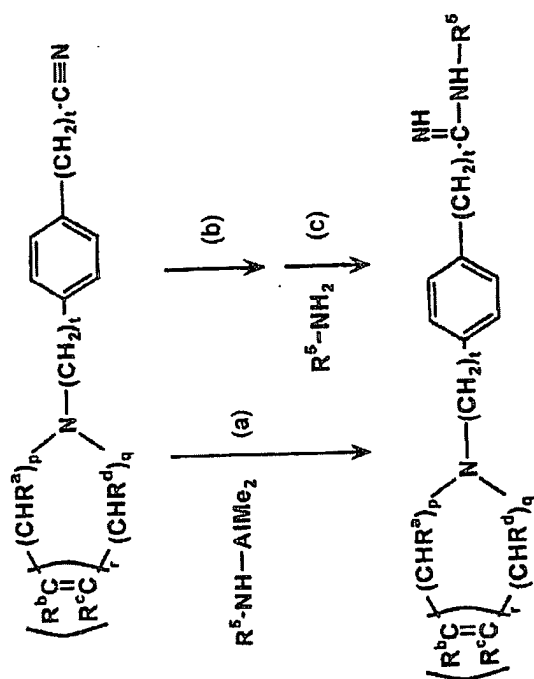


$\text{R}^{\text{a-d}}$ = H oder niederes Alkyl.

$p, q, r = 0 - 3$ (unabhängig voneinander), $t = 2 - 5$.

beispielsweise: (a) Aceton, Triethylamin, 8 h, 50 °C, (b) NaH, MeOH, DMF, 6 h, 80 °C.

Schema 11:

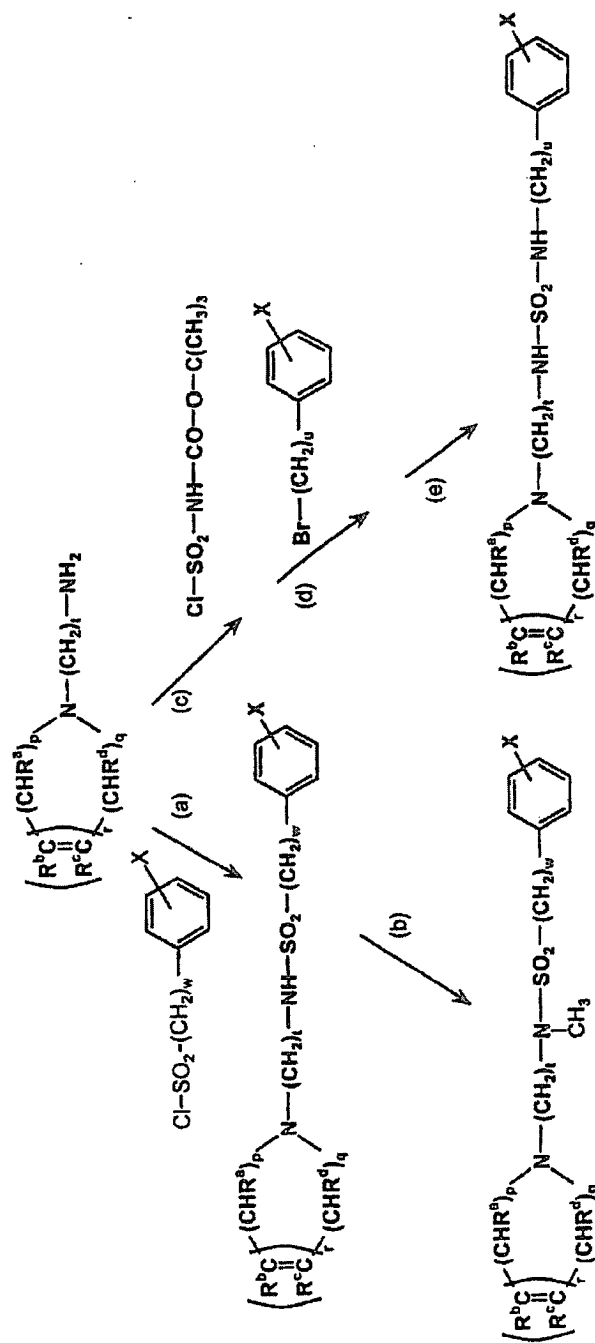


R^{a-d} = H oder niederes Alkyl; R^5 = Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl.

$p, q, r = 0 - 3$ (unabhängig voneinander), $t = 0 - 2$ (unabhängig voneinander).

beispielsweise: (a) Toluol, 100 °C, Stickstoffatmosphäre, 12 h, (b) MeOH, SOCl_2 ,
(c) Triethylamin, MeOH.

Schema 12:



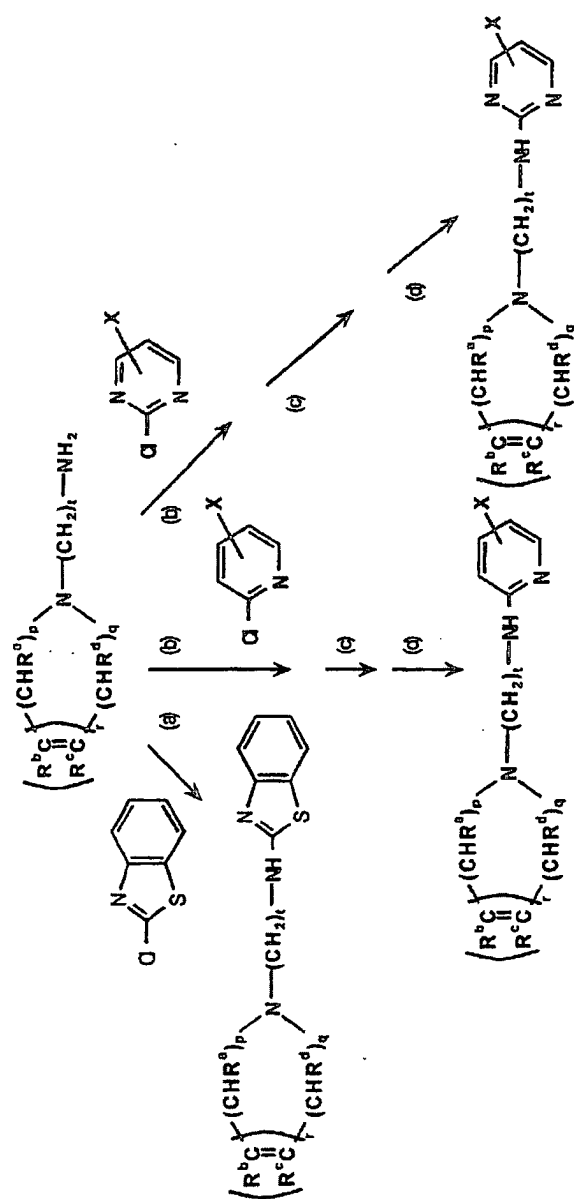
$\text{R}^{\text{a-d}}$ = H oder niederes Alkyl, X = Cl, Br usw.

p, q, r = 0 - 3 (unabhängig voneinander), t = 2 - 5, u = 1 - 5, w = 0 - 2.

beispielsweise: (a) Triethylamin, CH_2Cl_2 , 24 h, RT, (b) N,N,N',N'-Tetramethylazodicarboxamid, Tributylphosphin, MeOH, Benzol, 24 h, RT,

(c) Triethylamin, CH_2Cl_2 , Argonatmosphäre, 0 °C, 18 h, (d) NaH, DMF, Argonatmosphäre, -15 °C, (e) 1N HCl, MeOH, 18 h, Rückfluss.

Schema 13



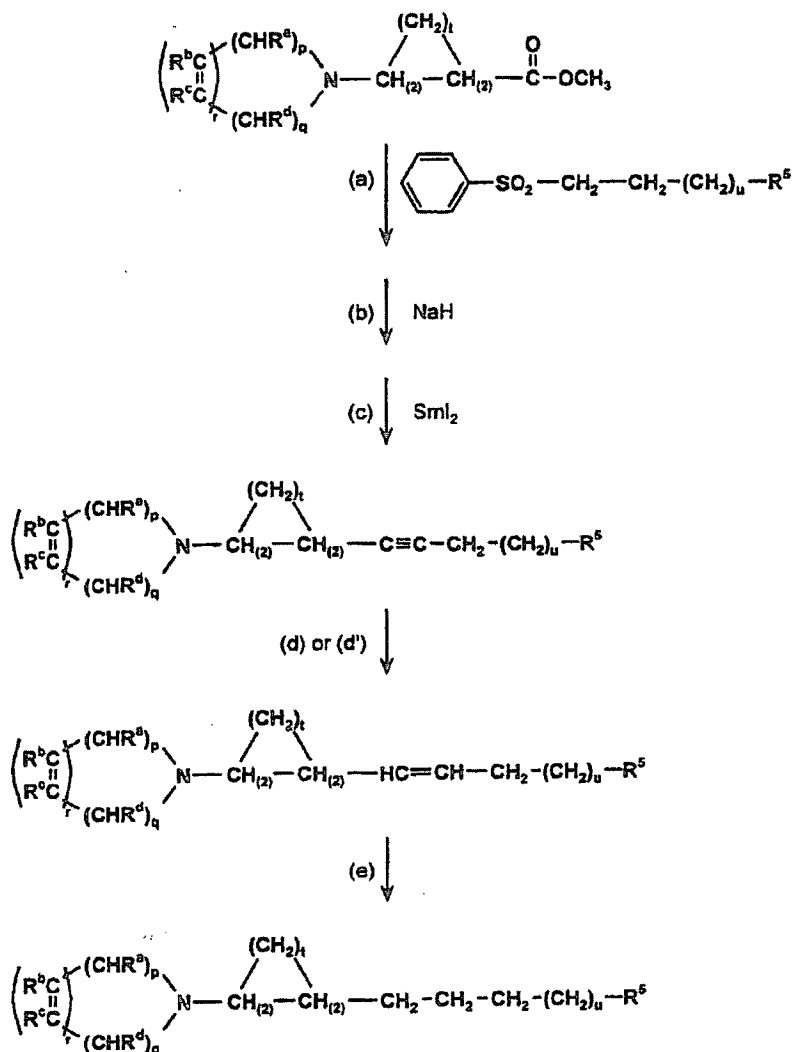
R^{a-d} = H oder niederes Alkyl, X = NO₂, NH₂, OCH₃ usw.

p, q, r = 0 - 3 (unabhängig voneinander), t = 2 - 6.

beispielsweise: (a) Triethylamin, CH₂Cl₂, 24 h, 50 °C, (b) Triethylamin, KI, EtOH, 6 h, Rückfluss,

(c) Thionylchlorid, THF, 2 h, 0 °C, (d) K₂CO₃, KI, EtOH, 6 h, Rückfluss.

Schema 14



$\text{R}^{a-d} = \text{H}$ oder niederes Alkyl, $\text{R}^5 = \text{Alkyl}$, Cycloalkyl oder Aryl.

$p, q, r = 0-3$ (unabhängig voneinander), $t, u = 0-3$.

beispielsweise: (a) $n\text{-BuLi}$, -78°C , (b) THF, ClP(O)OEt_2 , (c) THF, 4 Mol-% HMPA, (d) H_2 , Chinolin, Ethylacetat (cis), (d') Na/NH_3 (trans), (e) H_2 , Pd (schwarz), MeOH.

[0062] Detaillierte Synthesevorschriften werden in den Beispielen gegeben.

[0063] Die erfindungsgemäßen Verbindungen mit der Formel (IIa) haben an den Histamin- H_3 -Rezeptoren antagonistische und/oder agonistische Eigenschaften. Sie beeinflussen die Synthese und Freisetzung von Histaminmonoaminen oder Neuropeptiden im Gehirn und peripheren Gewebe.

[0064] Diese Eigenschaft macht die erfindungsgemäßen Verbindungen zu nützlichen Derivaten in der Human- oder Veterinärmedizin.

[0065] Ihre therapeutischen Verwendungen sind diejenigen, für welche H_3 -antagonistische und/oder H_3 -agonistische Verbindungen bekannt sind, und betreffen insbesondere Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

[0066] Hinsichtlich der antagonistischen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit, Befindlichkeits- und Aufmerksamkeitsstörungen, kognitiven Defiziten in psychischen Erkrankungen, Fettsucht, Schwindel und Reisekrankheiten verwendet werden.

[0067] Hinsichtlich der agonistischen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung verschiedener allergischer und entzündlicher Erkrankungen und als Beruhigungsmittel verwendet werden.

[0068] Deshalb werden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit der Formel (IIa) als Wirkstoff von Arzneimitteln verwendet, die vorteilhafterweise als Liganden für Histamin- H_3 -Rezeptoren und insbesondere als Antagonist und/oder Agonist an Histamin- H_3 -Rezeptoren wirken.

[0069] Die Antagonisten werden vorteilhafterweise als Wirkstoff von insbesondere Arzneimitteln mit psychotropen Wirkungen, die Wachheit, Aufmerksamkeit und Gedächtnis fördern und das Befinden verbessern und bei der Behandlung von Krankheiten wie der Alzheimer-Krankheit und anderen kognitiven Störungen bei älteren Menschen, depressiven oder einfach asthenischen Zuständen verwendet.

[0070] Ihre nootropen Wirkungen können zur Stimulierung von Aufmerksamkeit und Erinnerungsvermögen bei gesunden Menschen nützlich sein.

[0071] Außerdem können diese Mittel bei der Behandlung von Fettsucht, Schwindel und Reisekrankheit nützlich sein.

[0072] Weiterhin kann es nützlich sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen Psychopharmaka wie Neuroleptika zu kombinieren, um deren Wirksamkeit zu erhöhen und deren Nebenwirkungen zu verringern.

[0073] Weiterhin ist eine Verabreichung bei einer bestimmten Form der Epilepsie vorgesehen.

[0074] Ihre therapeutischen Verwendungen schließen auch periphere Organe, hauptsächlich als Stimulanz von Sekretionen oder der gastrointestinalen Beweglichkeit, ein.

[0075] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders nützlich für die Behandlung von ZNS-Störungen älterer Personen.

[0076] Diese Verbindungen können auch wegen ihrer agonistischen oder teilweise agonistischen Wirkung auf die Histamin-Rezeptoren verwendet werden.

[0077] H_3 -Rezeptor-Agonisten und -Teilagonisten haben aufgrund ihres Einflusses auf das Gehirn hauptsächlich eine sedative, beruhigende und Stress und Schmerzen verringernde Wirkung, was ihre Verwendung als milde sedative Psychotropika, insbesondere bei verschiedenen psychosomatischen Störungen, angezeigt sein lässt.

[0078] H_3 -Agonisten und H_3 -Teilagonisten sind auch bei der Behandlung von Migräne und anderen Kopfschmerzen angezeigt.

[0079] Aufgrund ihrer Wirkungen in peripherem Gewebe sind H_3 -Rezeptor-Agonisten und -Teilagonisten hauptsächlich bei der Behandlung von die Atemwege betreffenden, allergischen oder entzündlichen Zuständen (beispielsweise Asthma, Bronchitis, Rhinitis und Tracheitis), Herzzuständen (Myokarddysfunktion und -infarkt), Magen-Darm-Zuständen – als Ergebnis ihrer antisekretorischen und entzündungshemmenden Wirkung (beispielweise Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Reizdarm und Stuhlinkontinenz), Zuständen des Urogenitaltraktes (Cystitis, Metritis, prämenstruelles Syndrom, Prostataentzündungen, Harninkontinenz und sexuelle Störungen) und Zuständen des Hautsystems (beispielsweise Gürtelrose und Krätze) angezeigt. Die entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung kann vorteilhafterweise bei der Behandlung von Arthritis und anderen rheumatischen Zuständen, Bindehaut- und anderen Augenentzündungen und Sialorrhoe genutzt werden.

[0080] Verbindungen, die Histamin- H_3 -Rezeptor-Agonisten oder -Teilagonisten sind, werden vorteilhafterweise als Wirkstoff in medizinischen Erzeugnissen, insbesondere mit milder beruhigender, antisekretorischer, entzündungshemmender, schlafregelder und krampflösender Wirkung, regulatorischen Wirkungen auf die Hypothalamushypophysensekretion, antidepressiven Wirkungen, modifizierenden Effekten auf den Gehirnkreislauf, modifizierenden Effekten auf das Immunsystem und antiallergischen und Antimigräneeffekten, verwendet.

[0081] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge einer der agonistischen oder teilagonistischen Verbindungen mit der Formel (IIa) enthalten.

[0082] Die Erfindung betrifft weiterhin Arzneimittel mit den zuvor genannten Wirkungen, die als Wirkstoff eine

therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung mit der Formel (IIa) enthalten.

[0083] Die Erfindung betrifft insbesondere solche Arzneimittel, die eine Verbindung mit der Formel (IIa) enthalten.

[0084] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung (IIa) zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder einer pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelgrundlage enthalten.

[0085] Die Erfindung ist ebenso auf solche pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die als Wirkstoff eine Verbindung mit der Formel (IIa) enthalten.

[0086] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel oder pharmazeutischen Zusammensetzungen können oral, parenteral oder topisch verabreicht werden, wobei der Wirkstoff mit einem therapeutisch geeigneten Träger oder einer therapeutisch geeigneten Arzneimittelgrundlage kombiniert ist.

[0087] Erfindungsgemäß wird vorteilhafterweise oral verabreicht.

[0088] Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand besteht in der Verwendung der Verbindungen mit der Formel (IIa) zur Herstellung von H_3 -antagonistischen und/oder H_3 -agonistischen Arzneimitteln entsprechend den zuvor genannten Formen.

[0089] Die Erfindung ist weiterhin auf die Verwendung der Verbindungen mit der Formel (IIa) zur Herstellung von Arzneimitteln mit den zuvor genannten Wirkungen gerichtet.

[0090] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung mit der Formel (IIa).

[0091] Ein anderer erfindungsgemäßer Gegenstand besteht in einem Verfahren zur Behandlung der weiter oben genannten Leiden, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis einer Verbindung (II), wahlweise kombiniert mit einem therapeutisch verträglichen Träger oder einer therapeutisch verträglichen Arzneimittelgrundlage, umfasst.

[0092] Die Erfindung ist auch auf ein solches Verfahren gerichtet, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis einer Verbindung mit der Formel (IIa) umfasst.

[0093] Bei jeder der weiter oben genannten Indikationen ist die Wirkstoffmenge vom Zustand des Patienten abhängig.

[0094] Jedoch liegt eine geeignete wirksame Dosis im Allgemeinen im Bereich von 10 bis 500 mg pro Tag und von 1 bis 10 mg/Tag bei besonders wirksamen Verbindungen.

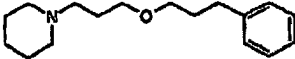
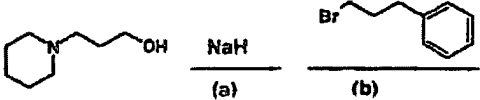
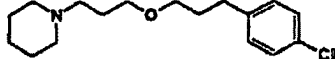
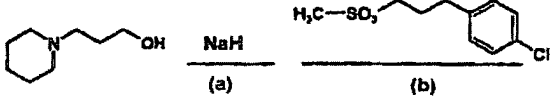
[0095] Diese Dosen sind auf der Basis der Verbindung angegeben und sollten für deren Salze, Hydrate oder hydratisierte Salze angepaßt werden.

[0096] Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiele

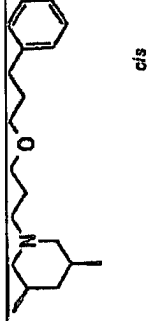
[0097] Die Struktur der synthetisierten Verbindungen und das Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihr Schmelzpunkt, Lösungsmittel der Umkristallisation und Elementaranalyse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

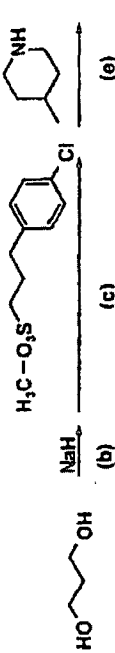
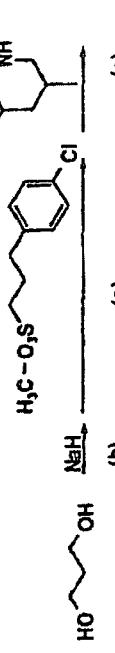
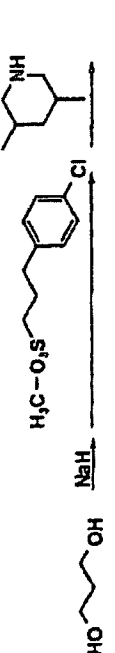
Tabelle 1

Nr.	Struktur	Synthese
116		
117		

(a) Toluol, 12 h, RT

(b) Toluol, Tetrabutylammoniumiodid, 15-Krone-5, 12 h, 80 °C

Nr.	Struktur	Synthese
144		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \xrightarrow{\text{NaH}} \text{H}_3\text{C}-\text{O}_3\text{S} \xrightarrow{\text{(c)}} \text{(e)}$
145		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \xrightarrow{\text{NaH}} \text{H}_3\text{C}-\text{O}_3\text{S} \xrightarrow{\text{(c)}} \text{(e)}$
146		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \xrightarrow{\text{NaH}} \text{H}_3\text{C}-\text{O}_3\text{S} \xrightarrow{\text{(c)}} \text{(e)}$
147		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \xrightarrow{\text{NaH}} \text{H}_3\text{C}-\text{O}_3\text{S} \xrightarrow{\text{(c)}} \text{(e)}$
148		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \xrightarrow{\text{NaH}} \text{H}_3\text{C}-\text{O}_3\text{S} \xrightarrow{\text{(c)}} \text{(e)}$

149		
150		
151		

- a) THF, 10 h, RT
 b) THF, 10 h, Rückfluss
 c) THF, Tetrabutylammoniumiodid, 15-Krone-5, 24 h, Rückfluss
 d) Thionylchlorid, 3 h, -70 °C
 e) Aceton, KI, 12 h, Rückfluss

[0098] Es wurden Verbindungen entsprechend folgender Vorschriften hergestellt.

Beispiel 116: 3-Phenylpropyl-3-piperidinopropylether

[0099] Natrium-3-piperidinopropanolat (20 mmol), 20 mmol 3-Phenylpropylbromid und 0,5 mmol 15-Krone-5 in 30 ml trockenem Toluol wurden 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/wässriges Ammoniak (90/10/0,5)). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter Unterdruck wurde der Rückstand mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{17}H_{27}NO \cdot C_2H_2O_4$ (351,4) Fp.: 125 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	64,9	H	8,32	N	3,99
gefunden:	C	64,9	H	8,13	N	4,02

Beispiel 117: 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether

[0100] Natrium-3-piperidinopropanolat (20 mmol), 7 mmol 3-(4-Chlorphenyl)propylmesylat und 0,5 mmol 15-Krone-5 in 30 ml trockenem Toluol wurden 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (90/10)). Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Unterdruck wurde der Rückstand mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{17}H_{26}NOCl \cdot C_2H_2O_4$ (385,9) Fp.: 147 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	59,1	H	7,31	N	3,63
gefunden:	C	59,0	H	7,34	N	3,60

Beispiel 144: 3-Phenylpropyl-3-(4-methylpiperidino)propylether

[0101] 3-Phenylpropylmesylat (18 mmol), katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumiodid und 15-Krone-5 (0,5 mmol) wurden unter Argonatmosphäre in eine Lösung von 1,3-Propandiol (25 mmol) und Natriumhydrid (25 mmol) in Tetrahydrofuran gegeben und eine Nacht lang gerührt. Das Gemisch wurde 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (95/5)). Bei 0 °C wurde das Produkt (8 mmol) zu Thionylchlorid (16 mmol) gegeben. Die Temperatur wurde drei Stunden lang auf 70 °C erhöht. Überschüssiges Thionylchlorid wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid) und das Lösungsmittel unter Unterdruck verdampft. Das erhaltene Chlorid (5 mmol), 4-Methylpiperidin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton gelöst und 12 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Diethylether/Petroleumether/Triethylamin (66/33/1)) und mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{18}H_{29}NO \cdot C_2H_2O_4$ (365,4) Fp.: 119-120 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	65,73	H	8,55	N	3,83
gefunden:	C	65,44	H	8,83	N	3,79

Beispiel 145: 3-Phenylpropyl-2-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propylether

[0102] Entsprechend der in Beispiel 144 gegebenen Vorschrift wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (cis- und trans-Gemisch, 10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und 12 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt und dadurch von dem entsprechenden Diastereomer getrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petroleumether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{19}H_{31}NO \cdot C_2H_2O_4$ (379,5) Fp.: 107-108 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	66,46	H	8,76	N	3,69
gefunden:	C	66,42	H	8,54	N	3,67

Beispiel 146: 3-Phenylpropyl-3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propylether

[0103] Entsprechend der in Beispiel 144 gegebenen Vorschrift wurde das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (cis- und trans-Gemisch, 10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an

Kaliumiodid in Aceton gelöst und 12 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt und dadurch von dem entsprechenden Diastereomer getrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petroleumether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{19}H_{31}NO \cdot C_2H_2O_4$ (379,5) Fp.: 123,5 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	66,46	H	8,76	N	3,69
gefunden:	C	66,35	H	8,72	N	3,75

Beispiel 147: 3-Phenylpropyl-3-(3-methylpiperidino)propylether

[0104] Entsprechend der in Beispiel 144 gegebenen Vorschrift wurde das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3-Methylpiperidin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und 12 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Diethylether/Petroleumether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{18}H_{29}NO \cdot C_2H_2O_4$ (365,4) Fp.: 123 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	65,73	H	8,55	N	3,83
gefunden:	C	65,39	H	8,72	N	3,79

Beispiel 148: 3-Phenylpropyl-3-pyrrolidinopropylether

[0105] Entsprechend der in Beispiel 144 gegebenen Vorschrift wurde das erhaltene Chlorid (5 mmol), Pyrrolidin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und 12 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Diethylether/Petroleumether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{15}H_{25}NO \cdot C_2H_2O_4$ (337,4) Fp.: 105,5 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	64,07	H	8,07	N	4,15
gefunden:	C	63,85	H	7,84	N	4,13

Beispiel 149: 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(4-methylpiperidino)propylether

[0106] 3-(4-Chlorphenyl)propylmesylat (18 mmol), katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumiodid und 15-Krone-5 (0,5 mmol) wurden unter Argonatmosphäre zu einer Lösung von 1,3-Propandiol (25 mmol) und Natriumhydrid (25 mmol) in Tetrahydrofuran gegeben und eine Nacht lang gerührt. Das Gemisch wurde 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (95/5)). Bei 0 °C wurde das Produkt (8 mmol) zu Thionylchlorid (16 mmol) gegeben. Die Temperatur wurde drei Stunden lang auf 70 °C erhöht. Überschüssiges Thionylchlorid wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Silicagel (Elutionsmittel: Methylenchlorid) gereinigt und das Lösungsmittel unter Unterdruck verdampft. Das erhaltene Chlorid (5 mmol), 4-Methylpiperidin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton gelöst und 12 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Säulenchromatographie über Silicagel (Elutionsmittel: Diethylether/Petroleumether/Triethylamin (66/33/1)) gereinigt und mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{18}H_{28}NOCl \cdot C_2H_2O_4$ (399,9) Fp.: 116 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	60,08	H	7,56	N	3,50
gefunden:	C	59,78	H	7,33	N	3,49

Beispiel 150: 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propylether

[0107] Entsprechend der in Beispiel 149 gegebenen Vorschrift wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (cis- und trans-Gemisch, 10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytischen Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und 12 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt und dadurch von dem entsprechenden Diastereomer getrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petroleumether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{19}H_{30}NOCl \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (418,5) Fp.: 117,5 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	66,46	H	8,76	N	3,69
gefunden:	C	66,42	H	8,54	N	3,67

Beispiel 151: 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propylether

[0108] Entsprechend der in Beispiel 149 gegebenen Vorschrift wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (cis- und trans-Gemisch, 10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und 12 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde das Produkt durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt und dadurch von dem entsprechenden Diastereomer abgetrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petroleumether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: $C_{19}H_{30}NOCl \cdot C_2H_2O_4$ (413,4) Fp.: 150 °C

CHN-Analyse berechnet:	C	60,93	H	7,79	N	3,38
gefunden:	C	60,95	H	7,39	N	3,34

Pharmakologische Studie

[0109] Es wurde in vitro die Wechselwirkung von Verbindungen mit dem H_3 -Rezeptor durch Messung der Freisetzung von neu synthetisiertem tritiiertem Histamin aus Rattengroßhirnrindensynaptosomen, die zuvor mit tritiiertem Histidin inkubiert worden waren (Garbarg et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 263, 304-310 (1992)), gezeigt. Die H_3 -Potenz von Agonisten wurde durch Inhibition der Freisetzung von tritiiertem Histamin und diejenige von Antagonisten durch die fortschreitende Umkehr der Inhibition der Freisetzung durch den selektiven H_3 -Agonisten (R) α -Methylhistamin (Arrang et al., Nature, 327, 117-123 (1987)) gemessen.

[0110] Die Wechselwirkung von Verbindungen mit dem H_3 -Rezeptor wurde in vitro am Meerschweinchenileum durch die von Ligneau et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 452-459 (1994) beschriebenen Vorschrift gezeigt.

[0111] Zusammengefasst wurden Längsmuskulaturstreifen aus dem Dünndarm von Meerschweinchen herausgeschnitten und in einem mit O_2/CO_2 (95 %/5 %) begasten modifizierten Krebs-Ringer-Bicarbonatmedium bei +37 °C in Gegenwart von 1 μ M Mepyramin, um den H_1 -Rezeptor zu blockieren, inkubiert. Nach Einstellung des Gleichgewichts wurde die Kontraktionswirkung bei Stimulation (Rechteckimpulse von 15 V, 0,5 ms, 0,1 Hz) aufgezeichnet.

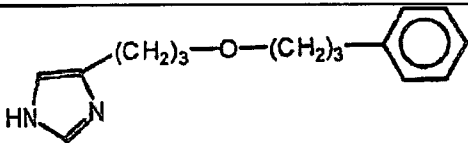
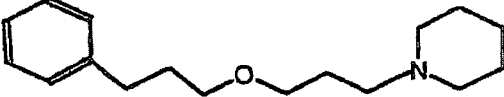
[0112] Es wurden Konzentrations-Antwort-Kurven der Wirkung von (R) α -Methylhistamin allein oder zusammen mit dem Antagonisten aufgezeichnet.

[0113] Die Wirkungen von Agonisten und Antagonisten wurden in vivo durch Messung der Telemethylhistaminspiegelschwankungen im Gehirn von Mäusen (Garbarg et al., J. Neurochem., 53, 1724-1730 (1989)) bestimmt. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer oralen Verabreichung der Verbindungen wurde die Wirkung von Agonisten und Antagonisten durch Senkung bzw. Erhöhung des induzierten Telemethylhistaminspiegels gezeigt.

[0114] Die Veränderungen wurden mit denjenigen verglichen, die von in hohen Dosen gegebenen Referenzverbindungen ausgelöst worden waren, was die Berechnung des ED_{50} -Wertes, der der Dosis entspricht, die für die halbe maximale Wirkung verantwortlich ist, für jede Verbindung erlaubte.

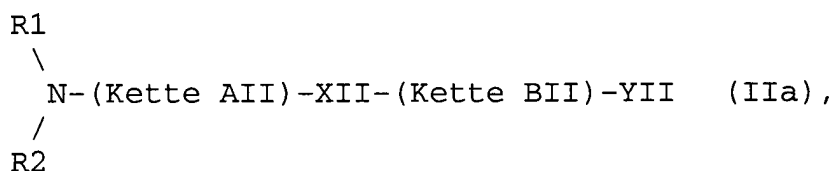
[0115] Vergleichende Daten, welche die Wirksamkeit von Imidazolderivaten und von erfindungsgemäßen Non-Imidazol-Analogen betreffen, werden in Tabelle IV mitgeteilt.

Tabelle IV

Imidazolderivat	Erfindungsgemäßes Non-Imidazol-Analoges
 Ki = 17 nM Ki = 17 nM	Bsp. 116:  Ki = 15 nM Ki = 15 nM

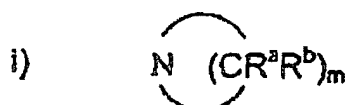
Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel (IIa)



worin:

– R1 und R2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Stickstoff enthaltenden gesättigten Ring



bilden, wobei

- m 2 bis 8 bedeutet,
- Ra und Rb unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, bedeuten,
- die Kette AII aus einer geradkettigen Alkylgruppe $-(\text{CH}_2)_n$ -, worin nII 3 ist, ausgewählt ist,
- die Gruppe XII -O-,
- die Kette BII ein geradkettiges Alkyl, das 3 Kohlenstoffatome umfasst, und
- die Gruppe YII eine Phenylgruppe, die unsubstituiert oder mit einem oder mehreren gegebenenfalls voneinander verschiedenen Substituenten mono- bzw. polysubstituiert ist, die aus Halogenatomen, OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(Alkyl)₂, NO₂, S(Aryl), SCH₂(Phenyl), einem geradkettigen oder verzweigten Alken, einem geradkettigen oder verzweigten Alkin, das wahlweise mit einem Trialkylsilylrest substituiert ist, -O(Alkyl), -O(Aryl), -CH₂CN, einem Keton, einem Aldehyd, einem Sulfon, einem Acetal, einem Alkohol, einer geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, -CH=CH-CHO, -C(Alkyl)=N-OH, -C(Alkyl)=N-O(Alkyl), -CH=NOH, -CH=NO(Alkyl), -C(Alkyl)=NH-NH-CONH₂, einer O-Phenyl- oder -OCH₂(Phenyl)gruppe, -C(Cycloalkyl)=NOH und -C(Cycloalkyl)=N-O(Alkyl) ausgewählt sind, bedeutet,
- oder ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate bzw. hydratisierten Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen oder deren optische Isomere, Racemate, Diastereoisomere oder Enantiomere.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin -NR₁R₂ einen Stickstoff enthaltender gesättigter Ring bedeutet:

wobei Ra und m wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin m 4 oder 5 bedeutet.
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin -NR₁R₂ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Piperidyl und Pyrrolidinyl besteht.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R_a ein Wasserstoffatom bedeutet.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin der Stickstoff enthaltende Ring i) mono- oder di-substituiert ist.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin der Stickstoff enthaltende Ring i) mit einer Alkylgruppe monosubstituiert ist.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin der Stickstoff enthaltende Ring mit einer Methylgruppe monosubstituiert ist.
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin sich der/die Substituent/en in Bezug auf das Stickstoffatom in β -Position befindet/befinden.
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin YII eine Phenylgruppe bedeutet, die mindestens mit einem Halogenatom, einem Keto-Substituenten, der ein geradkettiges oder verzweigtes aliphatisches Keton, das 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und wahlweise eine Hydroxygruppe trägt, umfassen kann, einem Cycloalkylketon, einem Arylalkylketon oder Arylalkenylketon, in welchem die Arylgruppe wahlweise substituiert ist, oder einem Heteroarylketon monosubstituiert ist.
11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin YII eine Phenylgruppe bedeutet, die mindestens mit einem Halogenatom, -CHO, einem Keton, einem Aldehyd, -CH=CH-CHO, -C(Alkyl)=N-OH, -C(Alkyl)=N-O(Alkyl), -CH=N-OH, -CH=NO(Alkyl), -C(Cycloalkyl)=NOH und -C(Cycloalkyl)=N-O(Alkyl) monosubstituiert ist.
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin die Verbindung aus:
 - 3-Phenylpropyl-3-piperidinopropylether
 - 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether
 - 3-Phenylpropyl-3-(4-methylpiperidino)propylether
 - 3-Phenylpropyl-3-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propylether
 - 3-Phenylpropyl-3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propylether
 - 3-Phenylpropyl-3-(3-methylpiperidino)propylether
 - 3-Phenylpropyl-3-pyrrolidinopropylether
 - 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(4-methylpiperidino)propylether
 - 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propylether und
 - 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propylether
 oder ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten bzw. hydratisierten Salzen, den polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen oder deren optischen Isomeren, Racematen, Diastereoisomeren bzw. Enantiomeren ausgewählt ist.
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin die Verbindung aus 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten bzw. hydratisierten Salzen, den polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindung oder deren optischen Isomeren, Racematen, Diastereoisomeren bzw. Enantiomeren ausgewählt ist.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin die Verbindung in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes vorliegt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrogenmaleat oder Hydrogenoxalat besteht.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung mit der Formel (IIa) wie in einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder einer Arzneimittelgrundlage umfasst.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate bzw. hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Struk-

turen dieser Verbindung oder deren optische Isomere, Racemate, Diastereoisomere bzw. Enantiomere mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder einer Arzneimittelgrundlage umfasst.

17. Verwendung einer Verbindung mit der Formel (IIa) wie in einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des ZNS.

18. Verwendung nach Anspruch 17 zur Behandlung von Alzheimerkrankheit, Aufmerksamkeits-, Wachsamkeits- und Gedächtnisstörungen.

19. Verwendung nach Anspruch 17 zur Behandlung kognitiver Defizite bei psychiatrischen Erkrankungen.

20. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 19 zur Behandlung von Störungen bei alten Menschen, depressiven oder asthenischen Zuständen.

21. Verwendung nach Anspruch 17 zur Behandlung von Schwindel, Reisekrankheiten und Fettsucht.

22. Verwendung einer Verbindung mit der Formel (IIa) wie in einem der Ansprüche 1 bis 14 definiert für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von psychosomatischen Störungen, die Atemwege betreffenden, allergischen und/oder entzündlichen Leiden, kardiologischen, gastrointestinalen, urogenitalen und Hautleiden.

23. Verwendung nach Anspruch 22 zur Behandlung von Schlafstörungen, Stress, Migräne, Kopfschmerzen, Schmerzen, psychotropen Störungen, Asthma, Bronchitis, Rhinitis, Tracheitis, Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Reizdarmsyndrom, Cystitis, Metritis, Harn- und Stuhlinkontinenz, Urtikaria, Krätze, Arthritis, Konjunktivitis, prämenstrualem Syndrom, Prostataentzündungen, sexuellen Störungen, rheumatischen und Augenleiden, Sialorrhoe, Konvulsionen, Depressionen, Störungen der Hypothalamohypophysensekretion, der Gehirndurchblutung und/oder des Immunsystems.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen