



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 20 472 T2** 2005.10.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 100 503 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 20 472.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/05744**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 941 543.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/06254**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.07.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **10.02.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.05.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **22.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.10.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/4453**

**A61K 31/40, A61K 31/445, A61K 31/138**

(30) Unionspriorität:

**98401944**      **29.07.1998**      **EP**

**98403351**      **31.12.1998**      **EP**

(73) Patentinhaber:

**Société Civile Bioprojet, Paris, FR**

(74) Vertreter:

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

(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, G., Walter, 14129**  
**Berlin, DE; STARK, Holger, 14199 Berlin, DE;**  
**GANELLIN, Robin, Charon, Welwyn, Hert AL6 0TD,**  
**GB; LEURQUIN, Fabien, London E2 6DZ, GB;**  
**SIGURD, Elz, 12107 Berlin, 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 vorliegende Erfindung betrifft Alkylamine der Formel (A), wie nachstehend definiert, deren Herstellung und deren therapeutische Anwendungen.

**[0002]** Es ist bekannt, daß Antagonisten des Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptors insbesondere die Synthese und die Freisetzung von cerebralem Histamin erhöhen. Über diesen Mechanismus induzieren sie eine längere Wachheit, eine Verbesserung bei kognitiven Prozessen, eine Verringerung der Nahrungsaufnahme und eine Normalisierung von vestibulären Reflexen (Schwartz et al., *Physiol. Rev.* 71 (1991), 1-51).

**[0003]** Aus diesem Grund sind diese Mittel möglicherweise bei mehreren Erkrankungen des Zentralnervensystems, z.B. der Alzheimer-Krankheit, bei Stimmungs- und Bewußtseinsänderungen, Wahrnehmungsverlusten bei psychiatrischen Erkrankungen, Fettleibigkeit, Schwindel und Bewegungsübelkeit nützlich.

**[0004]** Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptor-Agonisten hemmen bekanntermaßen die Freisetzung von mehreren Neurotransmittern, einschließlich Histamin, Monoamine und Neuropeptide, und üben auf diese Weise eine beruhigende und schlaffördernde Wirkung im Gehirn aus. In peripheren Geweben üben H<sub>3</sub>-Rezeptor-Agonisten nämlich eine entzündungshemmende, antinozizeptive, gastrointestinale, antisekretorische und eine die glatte Muskulatur entspannende Aktivität aus.

**[0005]** Sämtliche der als H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten oder -Agonisten wirksamen Verbindungen, welche bisher bekannt sind, ähneln Histamin insofern, als sie einen Imidazolring besitzen, der im allgemeinen in der 4(5)-Position monosubstituiert ist (Ganellin et al., *Ars Pharmaceutica* 36 (3) (1995), 455-468; Stark et al., *Drug of the Future* 21 (5) (1996), 507-520).

**[0006]** Zahlreiche Patente und Patentanmeldungen betreffen Verbindungen mit einer solchen Struktur, welche als Antagonisten und/oder Agonisten wirksam sind, insbesondere EP 197 840, EP 494 010, WO 93/14070, WO 96/29315, WO 92/15567, 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]** In der Literatur können in dieser Hinsicht auch Plazzi et al., *Eur. J. Med. Chem.* 30 (1995), 881; Clithrow et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 6 (7) (1996), 833-838; Wolin et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8 (1998), 2157, erwähnt werden.

**[0008]** Dennoch können solche Imidazolderivate Nachteile aufweisen, z.B. eine unzureichende Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke, eine Wechselwirkung mit Cytochrom P-450-Proteinen und/oder eine hepatische und okuläre Toxizität.

**[0009]** Es wurde behauptet, daß bekannte neuroaktive Nicht-Imidazolverbindungen, wie Betahistin (Arrang J.-M. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 111 (1980), 72-84), Phencyclidin (Arrang J.-M. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 11 157 (1988), 31-35), Dimaprit (Schwartz J.-C. et al., *Agents Actions* 30 (1990), 13-23), Clozapin (Kathmann M. et al., *Psychopharmacology* 116 (1994), 464-468) und Sesquiterpene (Takigawa M. et al., JP 06 345 642 (20. Dezember 1994)), einen H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonismus zeigen, aber alle diese Verbindungen besitzen nur eine sehr geringe Wirksamkeit.

**[0010]** Diese Verbindungen waren vor der Entdeckung und Charakterisierung des Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptors bereits als therapeutische Mittel, insbesondere als neuroaktive Mittel, zum Beispiel als ein Neuroleptikum (Clozapin) oder Psychotomimetikum (Phencyclidin), bekannt.

**[0011]** Für diese Verbindungen wurde bei einem Test in Verbindung mit dem H<sub>3</sub>-Rezeptor gezeigt, daß sie eine viel geringere Wirksamkeit als die einen Imidazolring enthaltenden Verbindungen zeigen, welche in den oben angeführten Patentanmeldungen beschrieben sind.

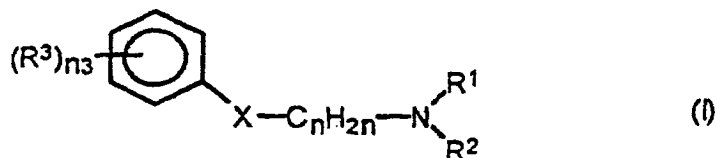
**[0012]** Versuche im Hinblick auf eine Substitution des Imidazolrings waren im allgemeinen nicht erfolgreich, und in der Literatur wurde bis jetzt nicht über wirksame H<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden berichtet, welche keinen solchen Ring enthalten.

**[0013]** Diese Untersuchungen zeigten die Wichtigkeit der 4(5)-Imidazoleinheit.

**[0014]** Das Ziel der Erfindung ist, neue wirksame H<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden vorzusehen, welche die oben erwähnten Nachteile verringern können.

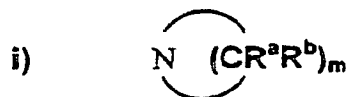
**[0015]** Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen bereit, deren Struktur keine Imidazoleinheit enthält, welche als Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden nützlich sind.

**[0016]** Gemäß einem ersten Ziel, sieht die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen mit der folgenden allgemeinen Formel (I) vor:



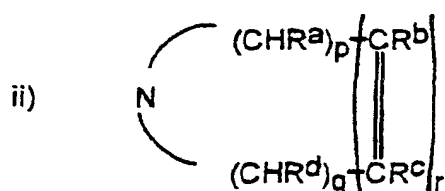
worin:

- C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> eine lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette ist, worin n von 2 bis 8 reicht;
- X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist;
- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> identisch oder verschieden sein können und jeweils unabhängig voneinander darstellen:
  - eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gesättigten Carbocycclus, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome,
  - oder zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind,
  - einen gesättigten stickstoffhaltigen Ring



worin m von 2 bis 6 reicht, oder

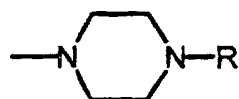
- einen nichtaromatischen ungesättigten stickstoffhaltigen Ring



worin p und q unabhängig voneinander 0 bis 3 sind, und r 0 bis 4 ist, vorausgesetzt, daß p und q nicht gleichzeitig 0 sind und daß  $2 \leq p + q + r \leq 8$  gilt,

worin R<sup>a-d</sup> unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein gesättigter Carbocycclus, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome, oder eine Carboalkoxygruppe ist, oder

- eine Morpholinogruppe, oder
- eine N-substituierte Piperazinogruppe:



– worin R eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein gesättigter Carbocycclus, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome, eine Carboalkoxy-, Aryl-, Arylalkyl-, Alkanoyl- oder Aroylgruppe ist;

– n<sub>3</sub> eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist; und

– R<sup>3</sup> jeweils unabhängig bedeutet

- ein Halogenatom,
- eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gesättigten Carbocycclus, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome, eine Trifluormethyl-, Aryl-, Alkoxy-, α-Alkyloxyalkyl-, Aryloxy-, Nitro-, Formyl-, Alkanoyl-, Aroyl-, Arylalkanoyl, Amino-, Carboxamido-, Cyano-, Alkyloximino-, Aryloximino-, Alkylalkoximino-, α-Hydroxyalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Sulfamido-, Sulfamoyl, Sulfonamido-, Carboxamid-, Carbonylcycloalkyl-, Alkylcarbonylalkyl-, Carboalkoxy-, Arylalkyl- oder eine Oximgruppe, oder zusammengenommen mit den Kohlenstoffatomen des Phenylrings, an welches es gebunden ist, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring oder einen Benzolring;

sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Salze, deren Hydrate, deren hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen und deren optische Isomere, Racemate, Diastereoisomere und Enantiomere, zur Herstellung eines Medikaments, welches als ein Ligand der Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren wirksam ist.

**[0017]** Die Erfinder haben überraschend festgestellt, daß Verbindungen erhalten werden können, welche als Antagonisten und/oder Agonisten wirksam sind, indem ein Di(alkyl) oder (Cycloalkyl)amin oder ein nichtaromatischer stickstoffhaltiger Ring, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, wie oben für den Imidazolring definiert, in bekannten Imidazolderivaten, welche als Antagonisten und/oder Agonisten wirksam sind, substituiert wird.

**[0018]** Man nimmt auch an, daß in gleicher Weise eine antagonistische und/oder agonistische Aktivität für Verbindungen der Formel (I), welche einen Rest der Imidazolderivate besitzen, die gemäß dem Stand der Technik als H<sub>3</sub>-Antagonisten oder -Agonisten vorgeschlagen wurden, und ferner für solche Reste; welche zu künftigen Imidazolderivaten mit einer wesentlichen Aktivität als ein H<sub>3</sub>-Antagonist oder -Agonist gehören würden, angenommen werden kann.

**[0019]** Außerdem haben die Erfinder festgestellt, daß solche Nicht-Imidazolanaloga eine wirksame antagonistische und/oder agonistische Aktivität vorsehen können.

**[0020]** Im Hinblick darauf haben sie Nichtimidazol-Alkylaminanaloga der Formel (I) hergestellt, welche bekannten Imidazolderivaten, insbesondere den oben erwähnten gemäß dem Stand der Technik, entsprechen.

**[0021]** Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von Additionssalzen, welche die Verbindungen mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren bilden. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen das nichttoxische Salz von anorganischen und organischen Säuren. Beispiele dieser Salze schließen das Hydrochlorid, das Hydrobromid oder das Hydrogenmaleat oder Hydrogenoxalat ein.

**[0022]** Die vorliegende Erfindung umfaßt auch die Verwendung der Hydrate der Verbindungen, der hydratisierten Salze dieser Verbindungen und der polymorphen kristallinen Strukturen.

**[0023]** Wenn die Verbindungen in einer oder mehreren isomeren Formen entsprechend der Anzahl der asymmetrischen Zentren in dem Molekül vorliegen können, betrifft die Erfindung sowohl alle optischen Isomere als auch deren racemische Modifikationen und die korrespondierenden Diastereoisomere. Die Trennung der Diastereoisomere und/oder der optischen Isomere kann gemäß den per se bekannten Verfahren ausgeführt werden.

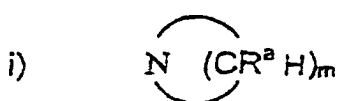
**[0024]** Die vorliegende Erfindung umfaßt auch die Verwendung aller möglichen tautomeren Formen der Verbindungen, unabhängig davon, ob diese Tautomere in einer isolierten Form oder in Form von Mischungen vorliegen.

**[0025]** Erfindungsgemäß soll der Begriff Niederalkyl oder Cycloalkyl eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gesättigten Carbocyclus, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome, bedeuten.

**[0026]** Typische Beispiele für eine Niederalkylgruppe sind Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- und Butylgruppen.

**[0027]** Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt solche, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander eine Niederalkylgruppe, besonders eine Ethylgruppe, bedeuten.

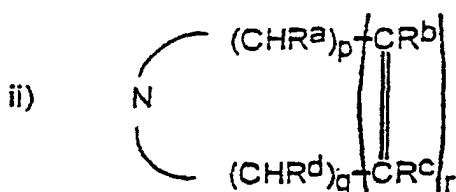
**[0028]** Bevorzugte Verbindungen sind auch solche der Formel (I), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen gesättigten stickstoffhaltigen Ring bilden:



insbesondere, worin m 4, 5 oder 6 ist, welcher wahlweise mit einer Alkylgruppe (R<sup>a</sup>), vorzugsweise einer Methylgruppe, substituiert ist.

**[0029]** Piperidyl- und Pyrrolidinygruppen werden besonders bevorzugt.

**[0030]** Eine andere bevorzugte Gruppe von Verbindungen umfaßt die Verbindungen (A), worin  $R^1$  und  $R^2$  zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen nichtaromatischen ungesättigten stickstoffhaltigen Ring bilden:



insbesondere, worin  $p$ ,  $q$  und  $r$  unabhängig voneinander 1 oder 2 sind.

**[0031]** In dieser Gruppe sind die stärker bevorzugten Verbindungen solche, worin  $p$  den Wert 2 hat, und  $q$  und  $r$  jeweils 1 sind.

**[0032]** Eine Unterklasse dieser Gruppe umfaßt Verbindungen, worin  $R^{a-d}$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten.

**[0033]** Wenn  $NR^1R^2$  ein stickstoffhaltiger Ring i) oder ii) ist, wie oben definiert, dann ist der Ring vorzugsweise mit einer oder zwei Niederalkylgruppen substituiert.

**[0034]** Die Position für die Substitution wird vorzugsweise gemäß der folgenden Reihenfolge ausgewählt:

meta > para > ortho.

**[0035]** In dieser Gruppe gilt für einen stickstoffhaltigen Ring, welcher nur einen Substituenten trägt, daß der Substituent vorzugsweise im Hinblick auf das Stickstoffatom in der meta-Position vorliegt.

**[0036]** Für einen stickstoffhaltigen Ring, welcher zwei Substituenten trägt, wird die meta-meta-Substitution bevorzugt, insbesondere, wenn die zwei Substituenten in einem trans-Verhältnis zueinander vorliegen.

**[0037]** Erfindungsgemäß ergibt eine Piperidyl- oder Pyrrolidinyleinheit, welche in der meta- oder meta-meta-Position, insbesondere mit einer Methylgruppe, substituiert ist, besonders bevorzugte Verbindungen.

**[0038]** Wenn  $NR^1R^2$  eine N-substituierte Piperazinogruppe darstellt, kann  $R$  ein Niederalkyl, z.B. Methyl, bedeuten.

**[0039]** Typische Beispiele für die Gruppe  $R$ , welche eine Aryl- oder Arylalkyleinheit ist, sind Phenyl und Benzyl.

**[0040]**  $R$  kann auch eine Alkanoyl- oder Aroylgruppe, z.B. Acetyl oder Benzoyl, bedeuten.

**[0041]** In allen Gruppen, welche für  $R$  möglich sind, verweist die Alkyleinheit auf eine lineare oder verzweigte Kette, welche 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält.

**[0042]** Die Cycloalkylgruppe verweist auf einen gesättigten Carbocyclus, welcher 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthält.

**[0043]** Wenn  $R$  eine Aryl- oder Arylalkylgruppe darstellt, dann ist die Aryleinheit insbesondere eine Phenylgruppe, welche wahlweise substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus Halogenatomen, vorteilhafterweise gewählt aus Fluor, Chlor und Brom, oder einem Niederalkyl oder Cycloalkyl, einer Trifluormethyl-, Aryl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Nitro-, Formyl-, Alkanoyl-, Aroyl-, Arylalkanoyl, Amino-, Carboxamido-, Cyano-, Alkyloximino-, Aryloximino-,  $\alpha$ -Hydroxyalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Sulfamido-, Sulfamoyl, Carboxamid-, Carboalkoxy-, Arylalkyl- oder Oximgruppe.

**[0044]**  $R$  kann auch ein wahlweise substituiertes Benzoyl sein, wobei der Substituent wie oben unter Bezugnahme auf die Phenylgruppe definiert ist.

**[0045]** Ein typisches Beispiel für  $-NR^1R^2$ , welches eine N-substituierte Piperazinogruppe darstellt, ist N-Acetylpiperazino.

**[0046]** Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen ist die Gruppe, bestehend aus Verbindungen der Formel (I), worin X ein Sauerstoffatom ist.

**[0047]** Eine andere bevorzugte Gruppe von Verbindungen umfaßt die Verbindungen (I), worin  $-C_nH_{2n}-$  eine lineare Kette  $-(CH_2)_n$  ist, wobei n wie oben definiert ist.

**[0048]** Bevorzugte Verbindungen sind auch solche Verbindungen, worin n von 3 bis 5 variiert, und worin n mehr bevorzugt 3 ist.

**[0049]** Eine Unterklasse der erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt die Verbindungen der Formel (I), worin  $n_3$  Null ist, d.h. solche, welche eine unsubstituierte Phenyleinheit besitzen.

**[0050]** Eine andere Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen besteht aus Verbindungen, enthaltend einen oder mehrere Substituenten  $R^3$ , welche identisch oder voneinander verschieden sein können. In dieser Gruppe werden Verbindungen mit einer mono- oder disubstituierten ( $n_3 = 1$  oder 2) Phenyleinheit bevorzugt, und monosubstituierte Verbindungen mit einer Gruppe  $R^3$ , wie oben definiert, in der para-Position werden besonders bevorzugt.

**[0051]** In diesen Verbindungen (worin  $n_3$  den Wert 1 hat) bedeutet  $R^3$  vorzugsweise ein Halogenatom oder eine Cyano-, Nitro-, Alkanoyl-, Allyloximino- oder  $\alpha$ -Hydroxyalkylgruppe.

**[0052]** Noch stärker bevorzugte Verbindungen sind solche, worin  $R^3$  die Bedeutung CN,  $NO_2$ ,  $COCH_3$ ,  $COC_2H_5$ ,  $H_3C-C=N-OH$ ,  $H_3C-CH-OH$  und Cycloalkyl-CO, wie Cyclopropyl-CO, hat.

**[0053]** Falls  $R^3$  ein Halogenatom ist, kann es vorteilhafterweise aus Fluor, Chlor und Brom gewählt sein.

**[0054]** Falls  $R^3$  eine Arylgruppe ist, kann es insbesondere eine Phenylgruppe sein.

**[0055]** In den anderen Substituenten  $R^3$  ist die Aryleinheit vorteilhafterweise eine Phenyleinheit.

**[0056]** Falls  $R^3$  eine Aryloxygruppe ist, kann es insbesondere eine Phenoxygruppe sein. Erfindungsgemäß soll Alkanoyl auf eine Gruppe verweisen, welche eine Alkyleinheit, wie oben definiert, enthält.

**[0057]** Typische Beispiele für  $R^3$ , welches eine Alkanoyl-, Aroyl- oder Arylalkanoylgruppe ist, sind Acetyl-, Butyryl- und Propionylgruppen, eine Benzoylgruppe oder eine Phenylacetylgruppe.

**[0058]** Typische Beispiele für  $R^3$ , welches zusammen mit den Kohlenstoffatomen des Phenylrings, an welches es gebunden ist, einen gesättigten Ring bildet, ergeben ein 5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl, oder ergeben bei der Bildung eines Benzolrings eine Naphthyleinheit.

**[0059]** Erfindungsgemäß kann eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe vorteilhafterweise 1 bis 8 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

**[0060]** In den Carboalkoxy-, Carboxyamido-, Carbonylcycloalkyl-, Alkylcarbonylalkyl- oder Carboxamidgruppen ist die Kohlenwasserstoffkette gesättigt, linear oder verzweigt und enthält eine Alkyleinheit, wie oben definiert.

**[0061]** In den Alkoxy-, Alkylalkoximino-, Alkyloximino-,  $\alpha$ -Alkyloxyalkyl-, Arylalkyl- oder  $\alpha$ -Hydroxyalkylgruppen ist die Alkyleinheit ebenfalls wie oben definiert.

**[0062]** Besonders bevorzugte Verbindungen sind:

1-(5-Phenoxypropyl)-piperidin

1-(5-Phenoxypropyl)-pyrrolidin

N-Methyl-N-(5-phenoxypropyl)-ethylamin

1-(5-Phenoxypropyl)-morpholin

N-(5-Phenoxypropyl)-hexamethylenimin

N-Ethyl-N-(5-phenoxypropyl)-propylamin

1-(5-Phenoxypropyl)-2-methyl-piperidin

1-(5-Phenoxypropyl)-4-propyl-piperidin

1-(5-Phenoxypropyl)-4-methyl-piperidin

1-(5-Phenoxypropyl)-3-methyl-piperidin  
 1-Acetyl-4-(5-phenoxypropyl)-piperazin  
 1-(5-Phenoxypropyl)-3,5-trans-dimethyl-piperidin  
 1-(5-Phenoxypropyl)-3,5-cis-dimethyl-piperidin  
 1-(5-Phenoxypropyl)-2,6-cis-dimethyl-piperidin  
 4-Carboethoxy-1-(5-phenoxypropyl)-piperidin  
 3-Carboethoxy-1-(5-phenoxypropyl)-piperidin  
 1-[3-(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-2-R-methylpropyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-4-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-3-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-2-S-methylpropyl]-piperidin  
 1-[3-[4-(3-Oxobutyl)phenoxy]propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Cyano-3-fluorophenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-3-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-2-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-2-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-4-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-2,6-dimethylpiperidin  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-3-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Cyclobutylcarbonylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Cyclopentylcarbonylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-cis-2-methyl-5-ethylpiperidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-trans-2-methyl-5-ethylpiperidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-cis-3,5-dimethylpiperidin  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-4-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-2-methylpiperidin  
 1-[3-[4-(1-Hydroxypropyl)phenoxy]propyl]-3-methylpiperidin  
 1-[3-[4-(1-Hydroxypropyl)phenoxy]propyl]-4-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-2-methylpiperidin-oxim  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-4-methylpiperidin-methoxim  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-trans-3,5-dimethylpiperidin  
 1-[3-(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)propyl]-trans-3,5-dimethylpiperidin  
 1-[3-(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)propyl]-cis-3,5-dimethylpiperidin  
 1-[3-(4-Carbomethoxyphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Propenylphenoxy)propyl]-2-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-2-methylpiperidin-methoxim  
 1-[3-[4-(1-Ethoxypropyl)phenoxy]propyl]-2-methylpiperidin-oxim  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-4-methylpiperidin  
 1-[3-(4-Bromophenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-N,N-Dimethylsulfonamidophenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Isopropylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-sec-Butylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Propylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Ethylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-(5-Phenoxypropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin  
 1-[5-(4-Nitrophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Chlorphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Methoxyphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Methylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Cyanophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(2-Naphthyl)oxy]pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(1-Naphthyl)oxy]pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(3-Chlorphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Phenylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-[2-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl)oxy]pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(3-Phenylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-(5-Phenoxypropyl)-2,5-dihydropyrrol  
 1-[5-[1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl)oxy]pentyl]-pyrrolidin

1-(4-Phenoxybutyl)-pyrrolidin  
 1-(6-Phenoxyhexyl)-pyrrolidin  
 1-(5-Phenylthiopentyl)-pyrrolidin  
 1-(4-Phenylthiobutyl)-pyrrolidin  
 1-(3-Phenoxypropyl)-pyrrolidin  
 1-[5-(3-Nitrophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Fluorophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Nitrophenoxy)pentyl]-3-methyl-piperidin  
 1-[5-(4-Acetylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Aminophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(3-Cyanophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 N-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-diethylamin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-diethylamin  
 1-[5-(4-Benzoylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-[4-(Phenylacetyl)phenoxy]pentyl]-pyrrolidin  
 N-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]-diethylamin  
 1-[5-(4-Acetamidophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Phenoxyphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-N-Benzamidophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-[4-(1-Hydroxyethyl)phenoxy]pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Cyanophenoxy)pentyl]-diethylamin  
 1-[5-(4-Cyanophenoxy)pentyl]-piperidin  
 N-[5-(4-Cyanophenoxy)pentyl]-dimethylamin  
 N-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-diethylamin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-dimethylamin  
 N-[4-(4-Cyanophenoxy)butyl]-diethylamin  
 N-[5-(4-Cyanophenoxy)pentyl]-dipropylamin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-pyrrolidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-hexamethylenimin  
 N-[6-(4-Cyanophenoxy)hexyl]-diethylamin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-dipropylamin  
 N-3-[4-(1-Hydroxyethyl)phenoxy]-propyl-diethylamin  
 4-(3-Diethylaminopropoxy)-acetophenon-oxim  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]-3-methyl-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]-3,5-trans-dimethyl-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]-4-methyl-piperidin  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]-3,5-cis-dimethyl-piperidin  
 1-[3-(4-Formylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Isobutyrylphenoxy)propyl]-piperidin  
 N-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-diethylamin  
 1-[3-(4-Butyrylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)propyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin

**[0063]** Stärker bevorzugte Verbindungen sind:

1-[5-(4-Nitrophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-diethylamin  
 N-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-diethylamin  
 1-[5-[4-(1-Hydroxyethyl)-phenoxy]-pentyl]-pyrrolidin  
 N-[4-(4-Cyanophenoxy)-butyl]-diethylamin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-piperidin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-hexamethylenimin  
 N-3-[4-(1-Hydroxyethyl)-phenoxy]-propyl-diethylamin  
 4-(3-Diethylaminopropoxy)-acetophenon-oxim  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-3-methyl-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-4-methyl-piperidin  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)-propyl]-piperidin

**[0064]** Verbindungen der Formel (I), worin:

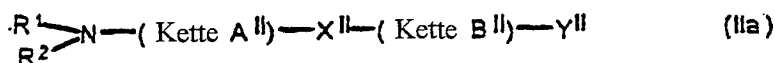
- -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> eine Pyrrolidinygruppe ist, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> eine lineare Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ist und n<sub>3</sub> Null ist, und X ein Sauerstoffatom ist, wobei n von 3 bis 5 reicht, oder X ein Schwefelatom ist, wobei n 4 oder 5 ist;
- -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> eine Piperidinygruppe ist, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> eine lineare Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ist und X ein Sauerstoffatom ist, worin n<sub>3</sub> Null ist, wobei n 2, 5 oder 8 ist, oder worin n<sub>3</sub> den Wert 1 hat, wobei R<sup>3</sup> die Bedeutung 4-CN hat und n 5 ist;
- -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> eine Diethylamingruppe ist, X ein Sauerstoffatom ist, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> eine lineare Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ist und n<sub>3</sub> den Wert 1 hat, wobei R<sup>3</sup> die Bedeutung 4-NO<sub>2</sub> oder 4-COCH<sub>3</sub> hat, wobei n 3 ist, oder R<sup>3</sup> die Bedeutung 4-CN hat, wobei n 2 bis 4 ist;
- -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> eine Diethylamingruppe ist, X ein Sauerstoffatom ist, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> eine lineare Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ist und n<sub>3</sub> 1 ist, wobei R<sup>3</sup> die Bedeutung 4-CN hat, wobei n 3 ist,

sind auf dem Fachgebiet bekannt.

**[0065]** Ein Gegenstand der Erfindung ist folglich die Verwendung dieser Verbindungen als Liganden der Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren, insbesondere als H<sub>3</sub>-Antagonisten, -Agonisten und/oder -Teilagonisten, insbesondere zur Herstellung von Medikamenten, welche als Liganden für die Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren, besonders als H<sub>3</sub>-Antagonisten und/oder -Agonisten, welche für die nachstehend ausführlich beschriebenen Behandlungen bestimmt sind, wirksam sind.

**[0066]** Gemäß einem zweiten Aspekt ist das Ziel der vorliegenden Erfindung der Erhalt von Nicht-Imidazolverbindungen, welche zu den in WO 96/29315 und WO 93/14070 offenbarten Verbindungen analog sind.

**[0067]** Folglich betrifft ein anderer Aspekt der Erfindung die Verwendung der Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel (IIa):



worin:

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie unter Bezugnahme auf die allgemeine Formel (I) definiert sind;
- die Kette A<sup>II</sup> eine gesättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, welche wahlweise durch ein Heteroatom, wie ein Schwefelatom, unterbrochen ist;
- X<sup>II</sup> ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, -NH-, -NHCO-, -N(Alkyl)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(Alkyl)-, -OCON(Alken), -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(Alkyl)-, -SO-, -CO-, -CHOH- oder -N-(gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl) darstellt;
- die Kette B<sup>II</sup> eine Aryl-, Arylalkyl-, Arylalkanoyl- oder eine gerade Alkylenkette mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine verzweigte Alkylenkette mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, wobei die Alkylenkette wahlweise durch ein oder mehrere Sauerstoff- oder Schwefelatome unterbrochen ist;
- Y<sup>II</sup> eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen; ein Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen; eine Bicycloalkylgruppe; eine Cycloalkenylgruppe; eine Arylgruppe; ein 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Rest, enthaltend ein oder zwei Stickstoff- oder Schwefelatome; oder ein bicyclischer Rest, erhalten durch die Annelierung eines Benzolrings an einen heterocyclischen Rest, wie oben definiert, darstellt; sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze, deren Hydrate, deren hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen und deren optische Isomere, Racemate, Diastereoisomere und Enantiomere, zur Herstellung eines Medikaments, das als ein Ligand der Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren wirksam ist.

**[0068]** Die Kette A kann eine gerade Alkylenkette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>II</sub></sub>-, worin n<sub>II</sub> eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise zwischen 1 und 4 Kohlenstoffatomen darstellt, oder eine verzweigte Alkylenkette, vorzugsweise eine Kette, welche durch einen oder mehrere Methyl- oder Ethylreste substituiert ist, bedeuten.

**[0069]** Die Kette A<sup>II</sup> kann auch eine gerade oder verzweigte, ungesättigte Alkylenkette, wie zum Beispiel eine Allylgruppe, sein.

**[0070]** Wenn Y<sup>II</sup> eine Cycloalkylgruppe darstellt, kann diese zum Beispiel eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder eine Bicycloalkylgruppe sein.

**[0071]** Wenn Y<sup>II</sup> eine substituierte Phenylgruppe bedeutet, kann die Phenylgruppe zum Beispiel durch ein Halogen, durch ein Niederalkyl, zum Beispiel CH<sub>3</sub>, durch CF<sub>3</sub>, CN, COCH<sub>3</sub>, COOR<sup>II</sup><sub>1</sub> oder OR<sup>II</sup><sub>1</sub>, wobei R<sup>II</sup><sub>1</sub> ein Niederalkyl, zum Beispiel COOCH<sub>3</sub>, die NO<sub>2</sub>-Gruppe oder die Gruppe NR<sup>II</sup><sub>2</sub>R<sup>II</sup><sub>3</sub> ist, worin R<sup>II</sup><sub>2</sub> und R<sup>II</sup><sub>3</sub> ein Wasser-

stoffatom und/oder einen Niederalkylrest darstellen ("Niederalkyl" bedeutet einen Alkylrest, welcher meistens 6 Kohlenstoffatome enthält), mono- oder polysubstituiert sein.

**[0072]** Wenn Y<sup>II</sup> einen heterocyclischen Rest darstellt, kann dieser zum Beispiel den Pyridylrest, den Pyridyl-N-oxid-Rest oder den Pyrazinylrest, welcher wahlweise durch NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> oder ein Halogen, wie Cl, mono- oder polysubstituiert ist, die COOCH<sub>3</sub>-Gruppe oder auch den Thiazolylrest darstellen.

**[0073]** Wenn Y<sup>II</sup> einen polycyclischen Rest darstellt, welcher aus der Kondensation von aromatischen oder heteroaromatischen Einheiten erhalten wird, kann der Rest zum Beispiel der Benzothiazolyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder ein anderer verwandte Rest sein.

**[0074]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der obigen Formel (IIa), worin:

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie unter Bezugnahme auf die allgemeine Formel (A) definiert sind;
- die Kette A<sup>II</sup> eine unverzweigte, verzweigte oder ungesättigte Alkylgruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>II</sub></sub>-, worin n<sub>II</sub> eine ganze Zahl ist, welche zwischen 1 und 8 und vorzugsweise zwischen 1 und 4 variieren kann; eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe, umfassend 1 bis 8 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome; oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe, umfassend 1 bis 4 Kohlenstoffatome, darstellt;
- die Gruppe X<sup>II</sup> -OCONH-; -OCON(Alkyl)-; -OCON(Alken)-; -OCO-; -OCSNH-; -CH<sub>2</sub>-; -O-; -OCH<sub>2</sub>CO-; -S-; -CO-; -CS-; Amin; oder gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl darstellt;
- die Kette B<sup>II</sup> ein unverzweigtes, verzweigtes, gesättigtes oder ungesättigtes Niederalkyl, umfassend 1 bis 8 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome; oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>II</sub></sub>(Heteroatom), worin das Heteroatom vorzugsweise ein Schwefel- oder Sauerstoffatom ist, und n<sub>II</sub> eine ganze Zahl ist, welche zwischen 1 und 5, vorzugsweise zwischen 1 und 4, variieren kann. darstellt;
- die Gruppe Y<sup>II</sup> eine Phenylgruppe, welche unsubstituiert oder mono- oder polysubstituiert ist mit einem oder mehreren identischen oder voneinander verschiedenen Substituenten, gewählt aus Halogenatomen, OCF<sub>3</sub>, CHO, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(Alkyl)<sub>2</sub>, wie SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, S(Alkyl), S(Aryl), SCH<sub>2</sub>(Phenyl), einem unverzweigten oder verzweigten Alken, einem unverzweigten oder verzweigten Alkin, wahlweise substituiert mit einem Trialkylsilylrest, -O(Alkyl), -O(Aryl), -CH<sub>2</sub>CN, einem Keton, einem Aldehyd, einem Sulfon, einem Acetal, einem Alkohol, einem Niederalkyl, -CH=CH-CHO, -C(Alkyl)=N-OH, -C(Alkyl)=N-O(Alkyl), -CH=NOH, -CH=NO(Alkyl), -C(Alkyl)=NH-NH-CONH<sub>2</sub>, einer O-Phenyl- oder -OCH<sub>2</sub>(Phenyl)-Gruppe, -C(Cycloalkyl)=NOH, -C(Cycloalkyl)=N-O(Alkyl), oder einem wahlweise substituierten Heterocyclus; ein Cycloalkyl; eine bicyclische Gruppe; ein unverzweigtes oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen; ein unverzweigtes oder verzweigtes Alkin mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatomen; ein lineares oder verzweigtes Alkyl, substituiert mit Phenylgruppen, welche entweder unsubstituiert oder substituiert sind; ein Phenylalkylketon, worin die Alkylgruppe verzweigt oder unverzweigt oder cyclisch ist; ein substituiertes oder unsubstituiertes Benzophenon; ein substituiertes oder unsubstituiertes, unverzweigtes oder verzweigtes oder cyclischer Phenylalkohol; ein unverzweigtes oder verzweigtes Alken; eine Piperidylgruppe; eine Phenylcycloalkylgruppe; eine polycyclische Gruppe, insbesondere eine Fluorenylgruppe, eine Naphthyl- oder Polyhydronaphthylgruppe oder eine Indanylgruppe; eine Phenolgruppe; ein Keton oder Ketoderivat; eine Diphenylgruppe; eine Phenoxyphenylgruppe; oder eine Benzyloxyphenylgruppe darstellt.

**[0075]** Im Einklang mit der Erfindung ist selbstverständlich, daß die Gruppe X<sup>II</sup>, welche ein Amin darstellt, ein sekundäres oder tertiäres Amin bedeutet.

**[0076]** Die Alkyl-, Alken-, Alkin-, Keto-, Aldehyd-, Cycloalkyl-, S-Alkyl-, O-Alkyl-, Phenylalkohol- und Phenylcycloalkylgruppen, welche vorstehend sowie in der restlichen Beschreibung und in den Ansprüchen des vorliegenden Patents erwähnt werden, umfassen 1 bis 8 und vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome.

**[0077]** Desgleichen ist selbstverständlich, daß Ketoderivate irgendwelche Oxim-, Alkyloxim-, Hydrazon-, Acetal-, Aminal-, Ketal-, Thion-, Carbazon- oder Semicarbazongruppen und die Thioanaloga dieser Derivate bedeuten.

**[0078]** Ebenso ist selbstverständlich; daß substituierte Phenyl- und/oder Benzophenongruppen bedeutet, daß diese Gruppen mit einem oder mehreren identischen oder voneinander verschiedenen Substituenten, gewählt aus Halogenatomen, OCF<sub>3</sub>, CHO, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(Alkyl)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, S(Alkyl), S(Aryl), SCH<sub>2</sub>(Phenyl), einem unverzweigten oder verzweigten Alken, einem unverzweigten oder verzweigten Alkin, wahlweise substituiert mit einem Trialkylsilylrest, -O(Alkyl), -O(Aryl), -CH<sub>2</sub>CN, einem Keton, einem Aldehyd, einem Sulfon, einem Acetal, einem Alkohol, einem Niederalkyl, -CH=CH-CHO, -C(Alkyl)=N-OH, -C(Alkyl)=N-O(Alkyl) oder einem anderen

Ketoderivat,  $-\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $-\text{CH}=\text{NO}(\text{Alkyl})$  oder einem anderen Aldehydderivat,  $-\text{C}(\text{Alkyl})=\text{NH}-\text{NH}-\text{CONH}_2$ , einer O-Phenyl- oder  $-\text{OCH}_2(\text{Phenyl})$ -Gruppe,  $-\text{C}(\text{Cycloalkyl})=\text{NOH}$ ,  $-\text{C}(\text{Cycloalkyl})=\text{N}-\text{O}(\text{Alkyl})$ , und einem wahlweise substituierten Heterocyclus, substituiert sind.

**[0079]** Der Ketosubstituent ist vorzugsweise aus einem linearen oder verzweigt-kettigen, aliphatischen Keton, wobei es möglich ist, daß die Kette 1 bis 8 Kohlenstoffatome umfaßt und wahlweise eine Hydroxylgruppe trägt; einem Cycloalkylketon; einem Arylalkylketon oder Arylalkenylketon, worin die Arylgruppe unsubstituiert oder mono- oder polysubstituiert ist; oder einem Heteroarylketon, worin die Heteroaryleinheit vorzugsweise monocyclisch ist, ausgewählt.

**[0080]** Der Acetalsubstituent besteht vorzugsweise aus einem aliphatischen Acetal, welches 1 bis 8 Kohlenstoffatome umfaßt und wahlweise einen Hydroxylrest trägt.

**[0081]** Falls die Gruppe  $\text{Y}^{\text{II}}$  ein Keton darstellt, ist selbstverständlich, daß insbesondere ein Keton gemeint ist, welches mit einer Alkyl- oder Arylgruppe substituiert ist, wobei diese Gruppen substituiert oder unsubstituiert sein können.

**[0082]** Die Heterocyclusen umfassen 1 bis 3 Heteroatome, vorzugsweise Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatome.

**[0083]** Der Heterocyclus-Substituent ist vorzugsweise aus einem Oxadiazol oder einem Imidazol ausgewählt.

**[0084]** Bevorzugte Verbindungen (IIa) sind solche, worin  $\text{X}^{\text{II}}$  aus  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{OCONH}-$ ,  $-\text{NHCO}-$  oder  $-\text{NHCONH}-$  ausgewählt ist.  $\text{X}^{\text{II}}$  bedeutet mehr bevorzugt ein Sauerstoffatom.

**[0085]** Bevorzugte Verbindungen (IIa) sind auch solche, worin  $\text{Y}^{\text{II}}$  aus einer linearen oder verzweigten Alkylgruppe, wie oben definiert; einer Cycloalkylgruppe, wie oben definiert, insbesondere einer Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe; einer Phenylgruppe, welche unsubstituiert oder monosubstituiert ist, wobei ein bevorzugter Substituent ein Halogenatom ist, insbesondere Chlor; einem heterocyclischen Rest, insbesondere Pyridyl-N-oxid- oder Pyrazinylresten; oder einem bicyclischen Rest, wie ein Benzothiazolylrest, ausgewählt ist.

**[0086]**  $\text{Y}^{\text{II}}$  ist vorzugsweise eine Phenylgruppe, welche mit  $-\text{CHO}$ , einem Keton, einem Aldehyd,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ ,  $-\text{C}(\text{Alkyl})=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{Alkyl})=\text{N}-\text{O}(\text{Alkyl})$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}=\text{NO}(\text{Alkyl})$ ,  $-\text{C}(\text{Cycloalkyl})=\text{NOH}$  oder  $-\text{C}(\text{Cycloalkyl})=\text{N}-\text{O}(\text{Alkyl})$  substituiert ist.

**[0087]** Im Einklang mit der Erfindung bedeutet  $\text{Y}^{\text{II}}$  insbesondere eine Phenylgruppe, welche mindestens mit einem Ketosubstituenten oder einem Oxims substituenten oder einem Halogenatom monosubstituiert ist.

**[0088]** Ein besonders bevorzugter Ketosubstituent ist ein Cycloalkylketon.

**[0089]** Andere bevorzugte Verbindungen sind solche, worin  $\text{Y}^{\text{II}}$  eine Phenylgruppe darstellt, welche an einen Carbocyclus anneliert ist, der eine Keto-Funktion trägt.

**[0090]** Eine noch andere bevorzugte  $\text{Y}^{\text{II}}$ -Gruppe ist ein Phenylalkylketon, worin die Alkylgruppe verzweigt oder unverzweigt oder cyclisch ist; ein wahlweise substituiertes Benzophenon; oder ein Keton.

**[0091]** Eine besonders bevorzugte  $\text{Y}^{\text{II}}$ -Gruppe ist eine Phenylgruppe, welche, wie oben definiert, substituiert oder monosubstituiert ist.

**[0092]** Die Kette  $\text{A}^{\text{II}}$  ist vorzugsweise eine Kette  $-(\text{CH}_2)_{n_{\text{II}}}$ , worin  $n_{\text{II}}$  von 1 bis 6, vorzugsweise von 1 bis 4, variiert. Die Kette  $\text{A}^{\text{II}}$  bedeutet insbesondere  $-(\text{CH}_2)_3-$ .

**[0093]** Eine bevorzugte Kette  $\text{B}^{\text{II}}$  ist  $-(\text{CH}_2)_2$  oder  $-(\text{CH}_2)_3-$ .

**[0094]** Unter den Verbindungen (IIa) sind besonders bevorzugte Verbindungen solche, worin  $\text{X}^{\text{II}}$  ein Sauerstoffatom ist, die Kette  $\text{A}^{\text{II}}$   $-(\text{CH}_2)_3-$  bedeutet, und die Kette  $\text{B}^{\text{II}}$   $-(\text{CH}_2)_3-$  darstellt.

**[0095]** In dieser Gruppe ist  $\text{Y}^{\text{II}}$  vorzugsweise eine Arylgruppe.

**[0096]** Bevorzugte Gruppen  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  sind wie oben unter Bezugnahme auf die Formel (A) definiert.

[0097] Beispiele für die Verbindungen (IIa) sind:

- 3,3-Dimethylbutyl-3-piperidinopropylether
- 3-Phenylpropyl-3-piperidinopropylether
- 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether
- 2-Benzothiazolyl-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
- 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propylether
- 3-Phenylpropyl-3-(N,N-diethylamino)propylether
- N-Phenyl-3-piperidinopropylcarbammat
- N-Pentyl-3-piperidinopropylcarbammat
- (S)-(+)-N-[2-(3,3-Dimethyl)butyl]-3-piperidinopropylcarbammat
- 3-Cyclopentyl-N-(3-(1-pyrrolidinyl)propyl)propanamid
- N-Cyclohexyl-N'-(1-pyrrolidinyl-3-propyl)harnstoff
- 2-((2-Piperidinoethyl)amino)benzothiazol
- 5-Piperidinopentylamin
- 5-Nitro-2-(6-piperidinohexyl)pyridin
- 3-Nitro-2-(6-piperidinohexylamino)pyridin
- 2-(6-Piperidinohexylamino)pyrimidin
- N-6-(Phenylhexyl)piperidin
- N-(3-(N,N-Diethylamino)propyl)-N'-phenylharnstoff
- N-Cyclohexylmethyl-N'-(3-piperidinopropyl)guanidin

[0098] Im Einklang mit der Erfindung enthalten die Verbindungen der Formeln (I) und (IIa) vorzugsweise keine Imidazoleinheit, welche in der 4(5)-Position gebunden ist, und mehr bevorzugt enthalten sie keine Imidazoleinheit.

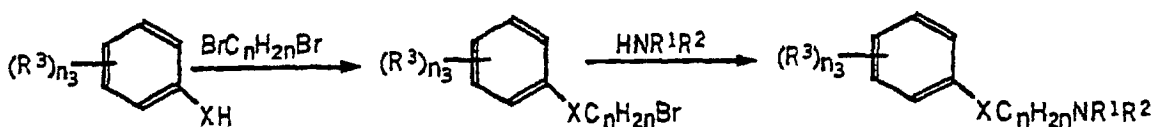
[0099] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gemäß einem der folgenden Schemata hergestellt werden.

[0100] Genauer können die Verbindungen der Formel (I) durch die Schemata 1 bis 5 erhalten werden.

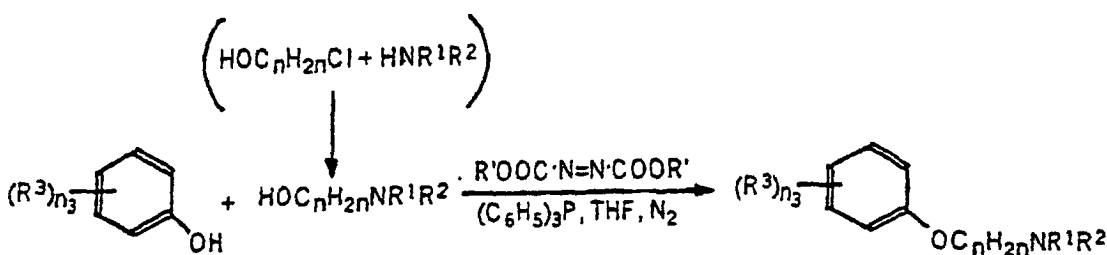
[0101] In diesen Schemata sind  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X und n wie in der allgemeinen Formel (I) definiert.

[0102] Me und Et sollen Methyl und Ethyl bedeuten.

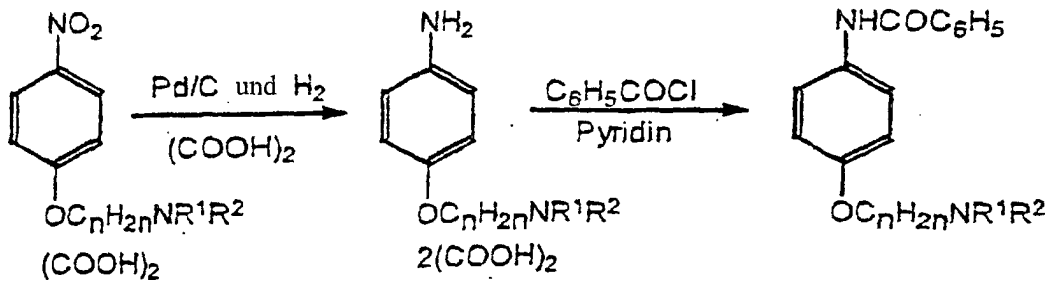
Schema 1 (Verfahren A, B, C, D, H und K):



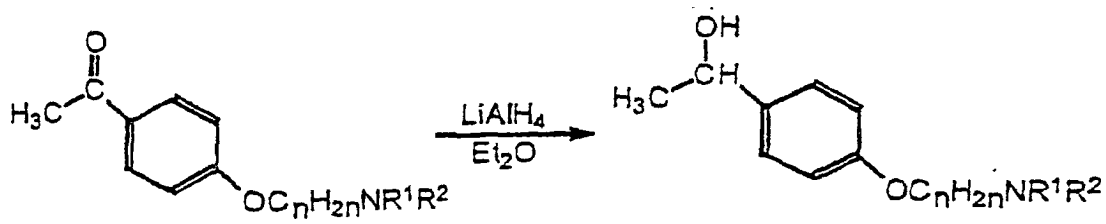
Schema 2 (Verfahren F und L)



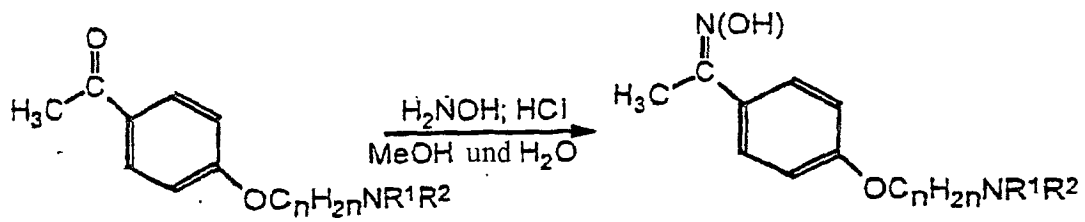
Schema 3 (Verfahren E):



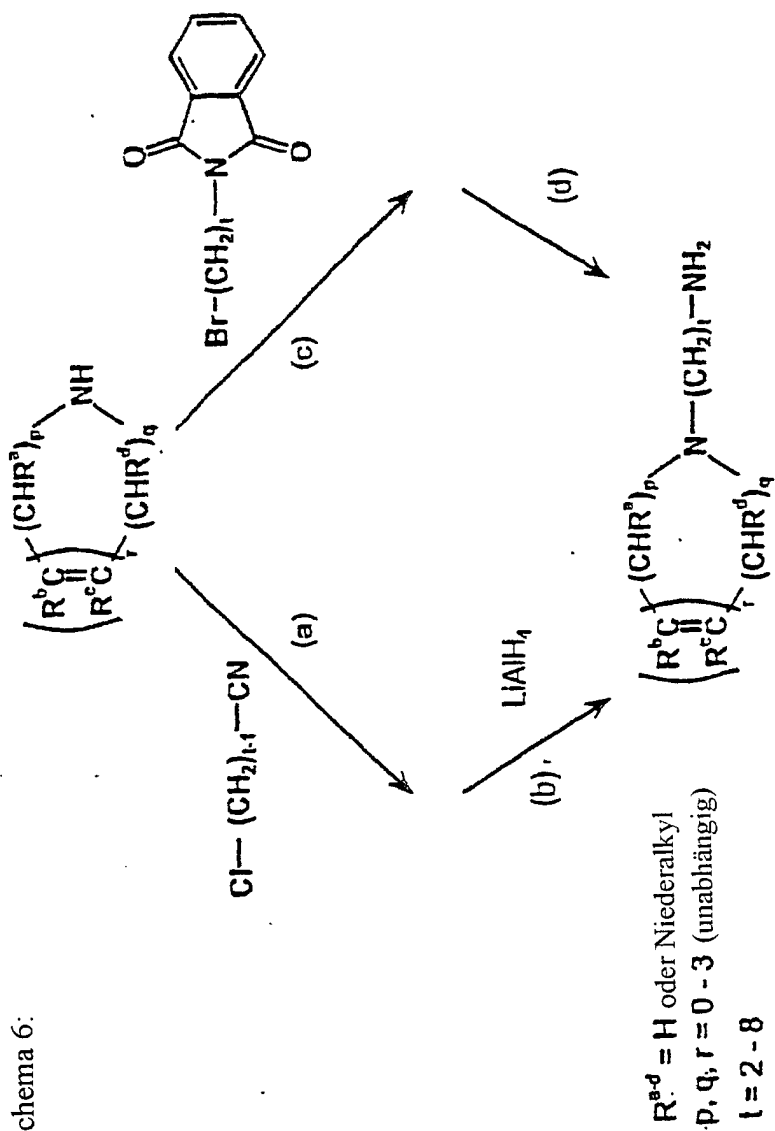
Schema 4 (Verfahren G):



Schema 5 (Verfahren I):



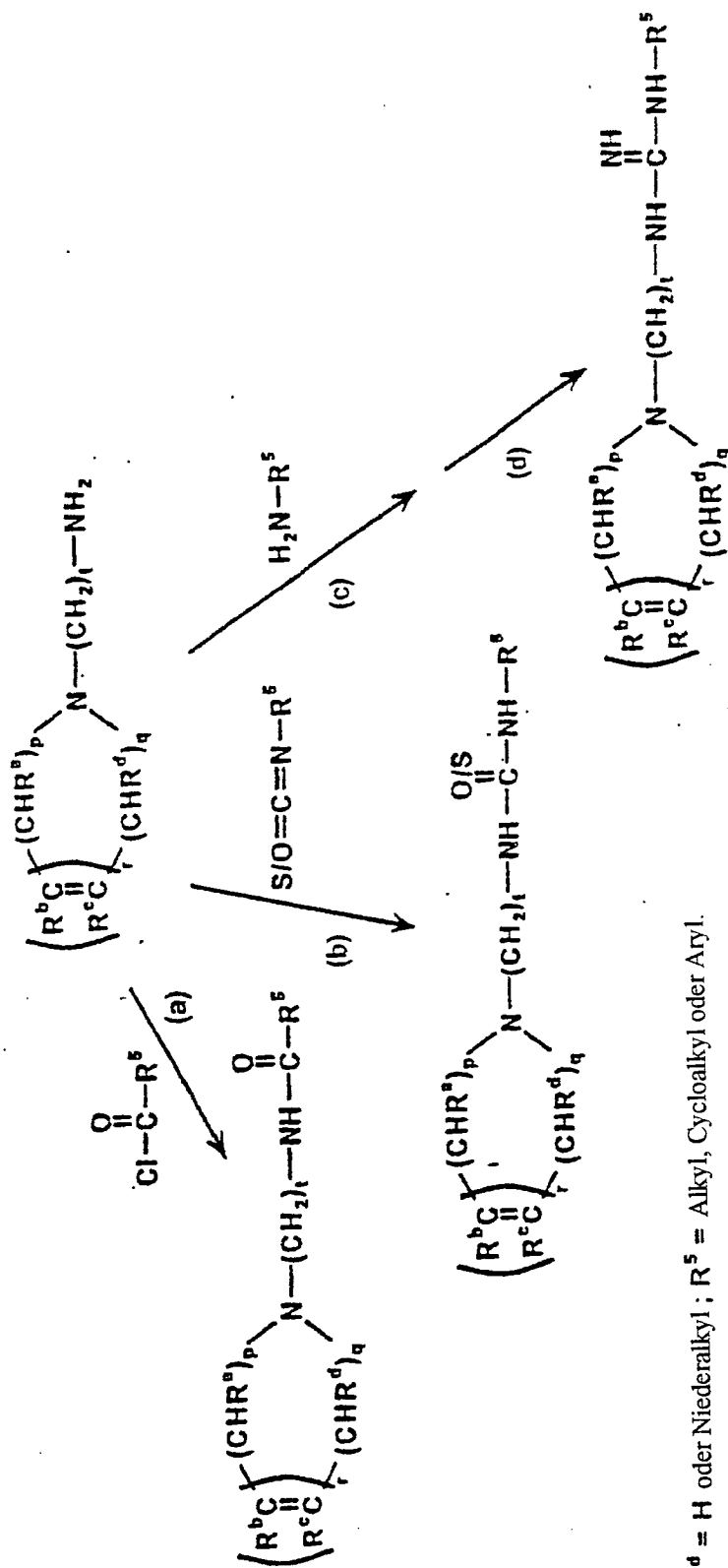
Schema 6:



$R^{a-d} = \text{H}$  oder Niederalkyl  
 $p, q, r = 0 - 3$  (unabhängig)  
 $l = 2 - 8$

Zum Beispiel: (a) KI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH, 6 h, Rückfluß; (b) THF, 3 h, Rückfluß.  
(c) KI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH, 3 h, 60 °C; (d) 6N HCl, 2 h, 100 °C.

Schema 7:

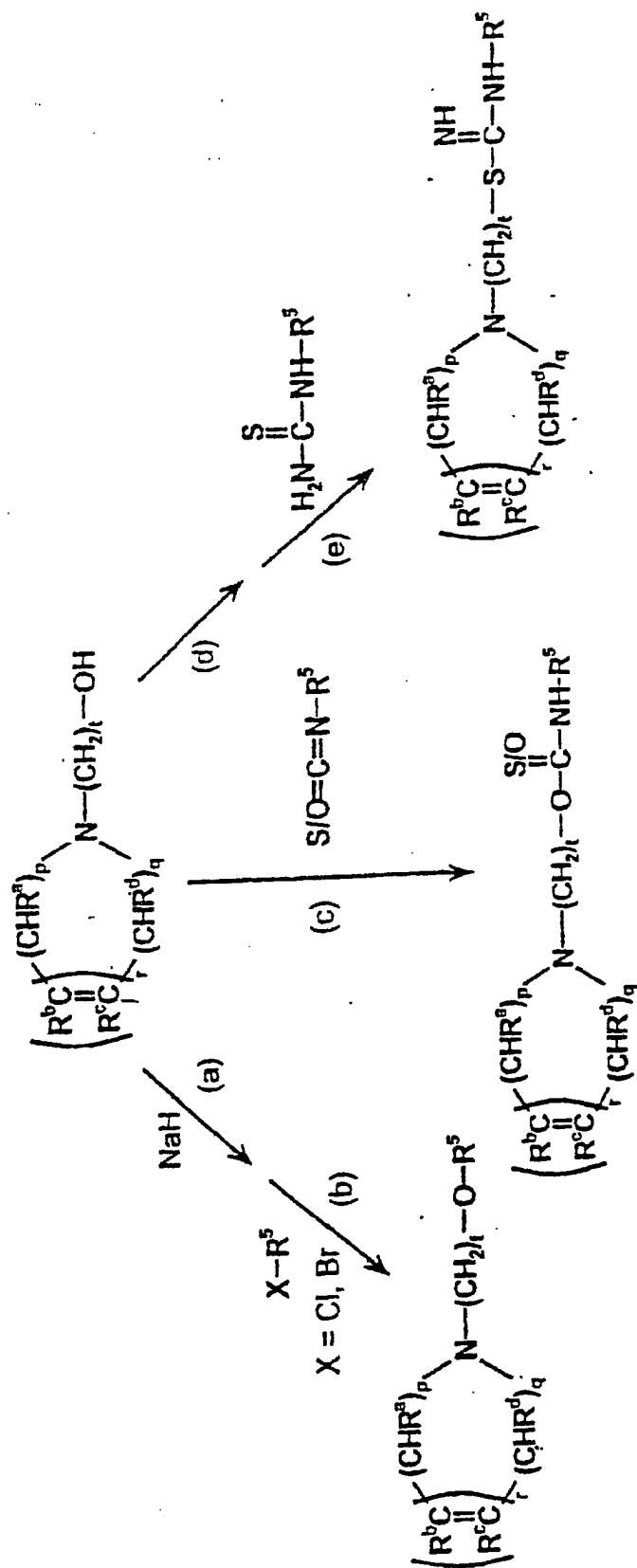


$\text{R}^{b-d}$  = H oder Niederalkyl;  $\text{R}^5$  = Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl.

$p, q, r = 0 - 3$  (unabhängig);  $l = 2 - 5$ .

Zm Beispiel: (a) Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$  (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:



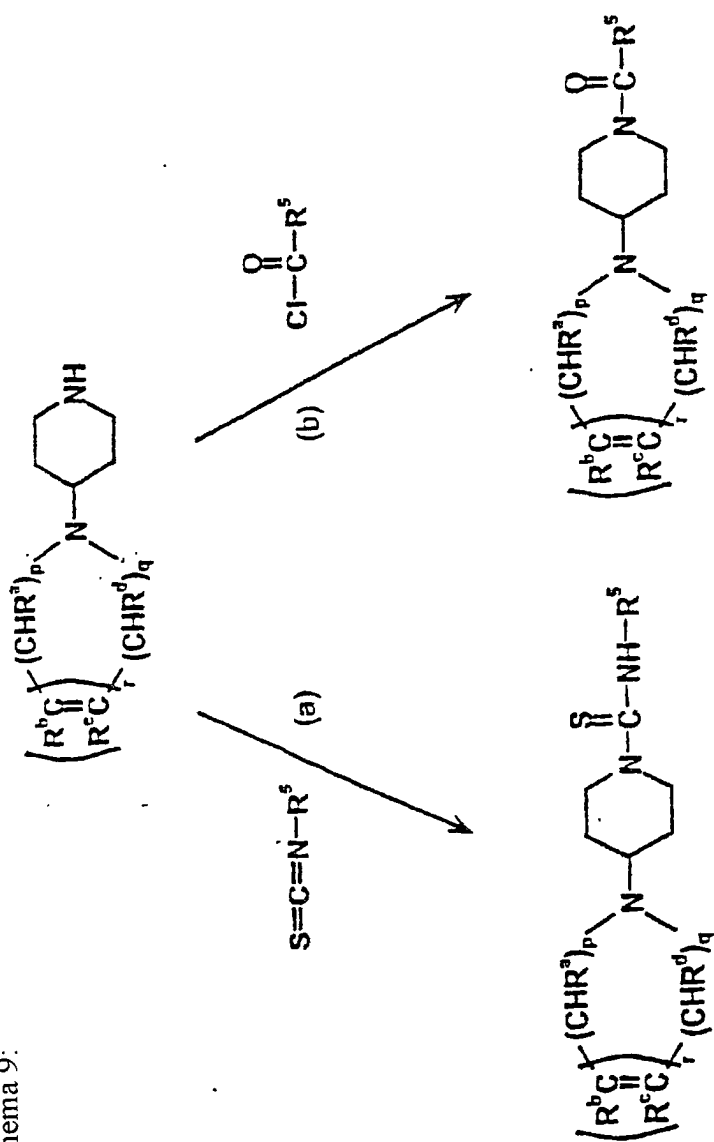
$R^{a,d} = \text{H}$  oder Niederalkyl;  $R^5 = \text{Alkyl, Cycloalkyl}$  oder Aryl.

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

Zum Beispiel: (a) Toluol, 12 h, RT; (b) Toluol, Tetraethylammoniumiodid, 15-Crown-5, 12 h, 80 °C; (c) Acetonitril, 4

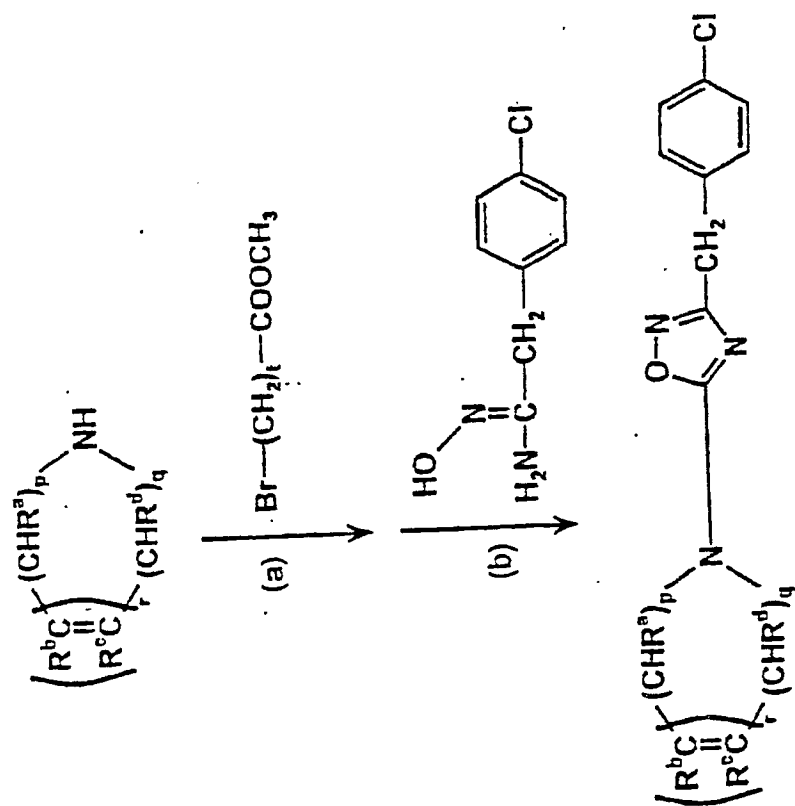
(d) Thionylchlorid, THF, 12 h, 50 °C; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH, 2 Tage, Rückfluß.

Schema 9:



Zum Beispiel: (a) Diethylether, 2 h, RT; (b) Dioxan/H<sub>2</sub>O (1+1), 4 h, 0 °C.

Schema 10:

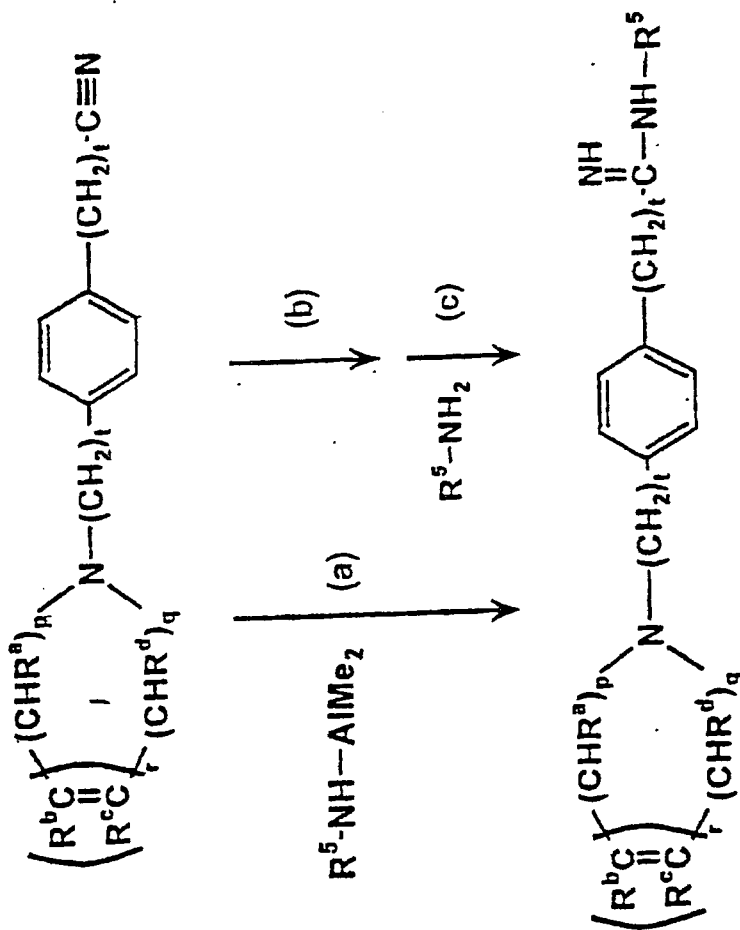


$\text{R}^a\text{-d} = \text{H}$  oder Niederalkyl.

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

Zum Beispiel: (a) Aceton, Triethylamin, 8 h, 50 °C; (b) NaH, MeOH, DMF, 6 h, 80 °C

Schema 11:

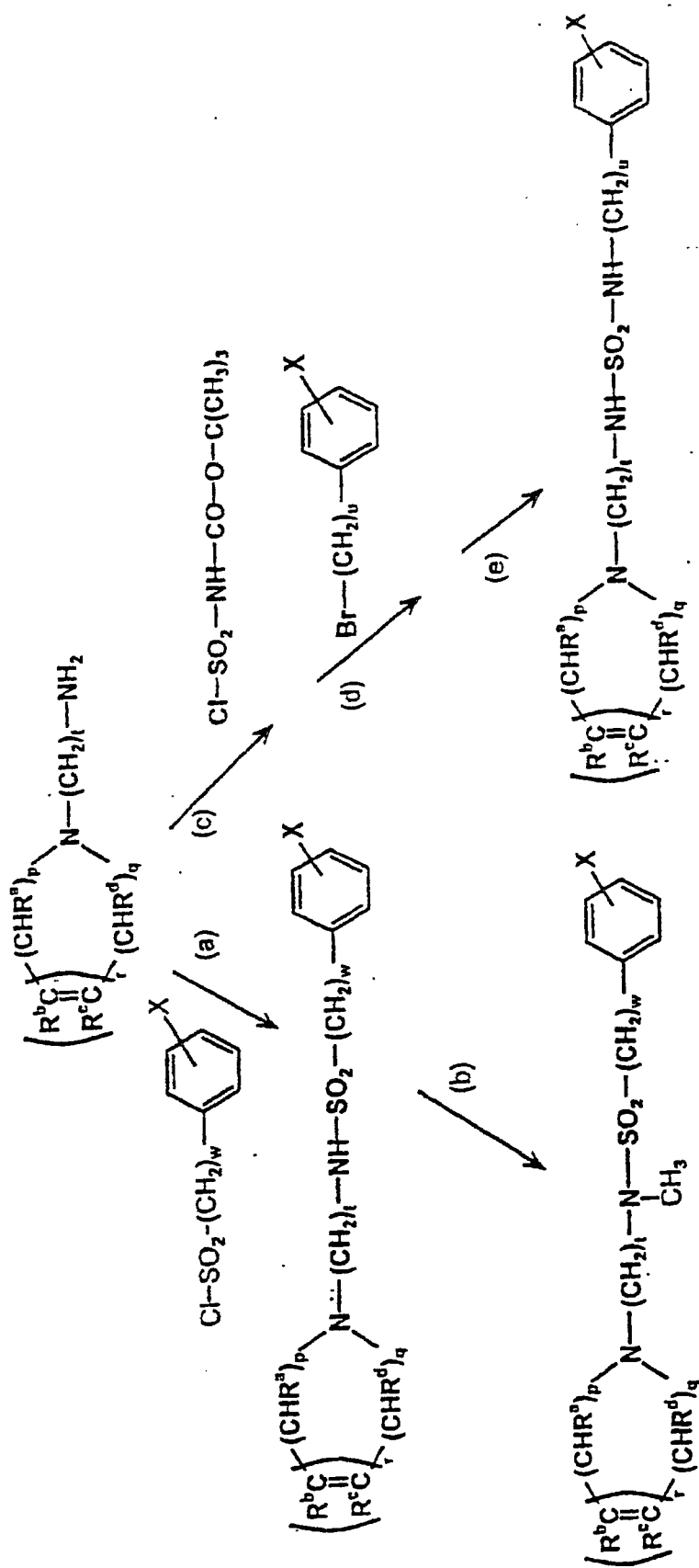


$\text{R}^{a-d}$  = H oder Niederalkyl ;  $\text{R}^5$  = Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl.

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

Zum Beispiel: (a) Toluol, 100 °C, Stickstoff-Atmosphäre, 12 h; (b) MeOH, SOCl<sub>2</sub>; (c) Triethylamin, MeOH.

Schema 12:

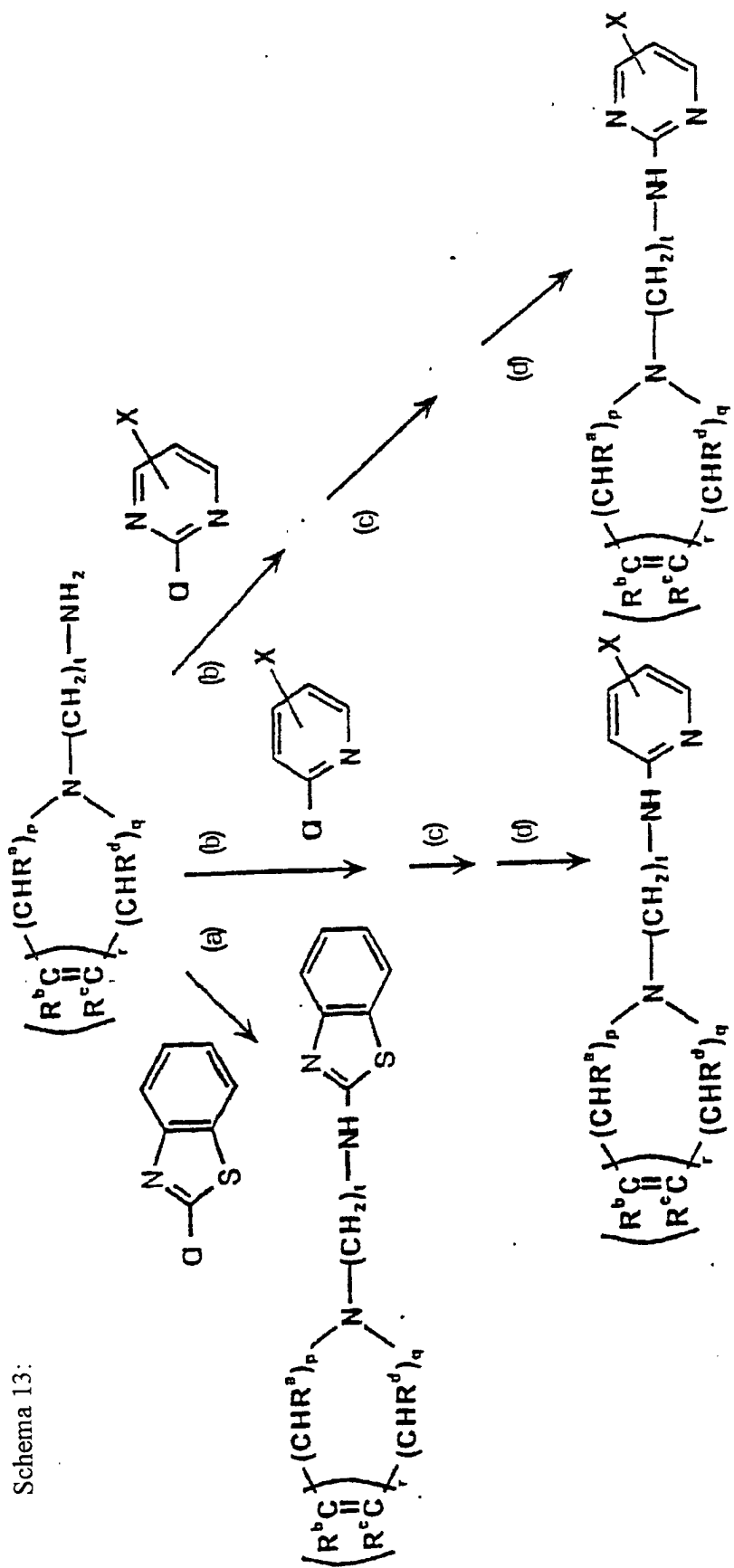


$\text{R}^a\text{-d} = \text{H}$  oder Niederalkyl;  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{etc.}$

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

Zum Beispiel: (a) Triethylamin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24 h, RT.; (b)  $\text{N,N,N',N'}$ -Tetramethylazodicarboxamid, Tributylphosphin, MeOH, Benzol, 24 h, RT.; (c) Triethylamin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Argon-Atmosphäre,  $0^\circ\text{C}$ , 18 h; (d) NaH, DMF, Argon-Atmosphäre,  $-15^\circ\text{C}$ ; (e) 1N HCl, MeOH, 18 h, Rückfluß.

Schema 13:



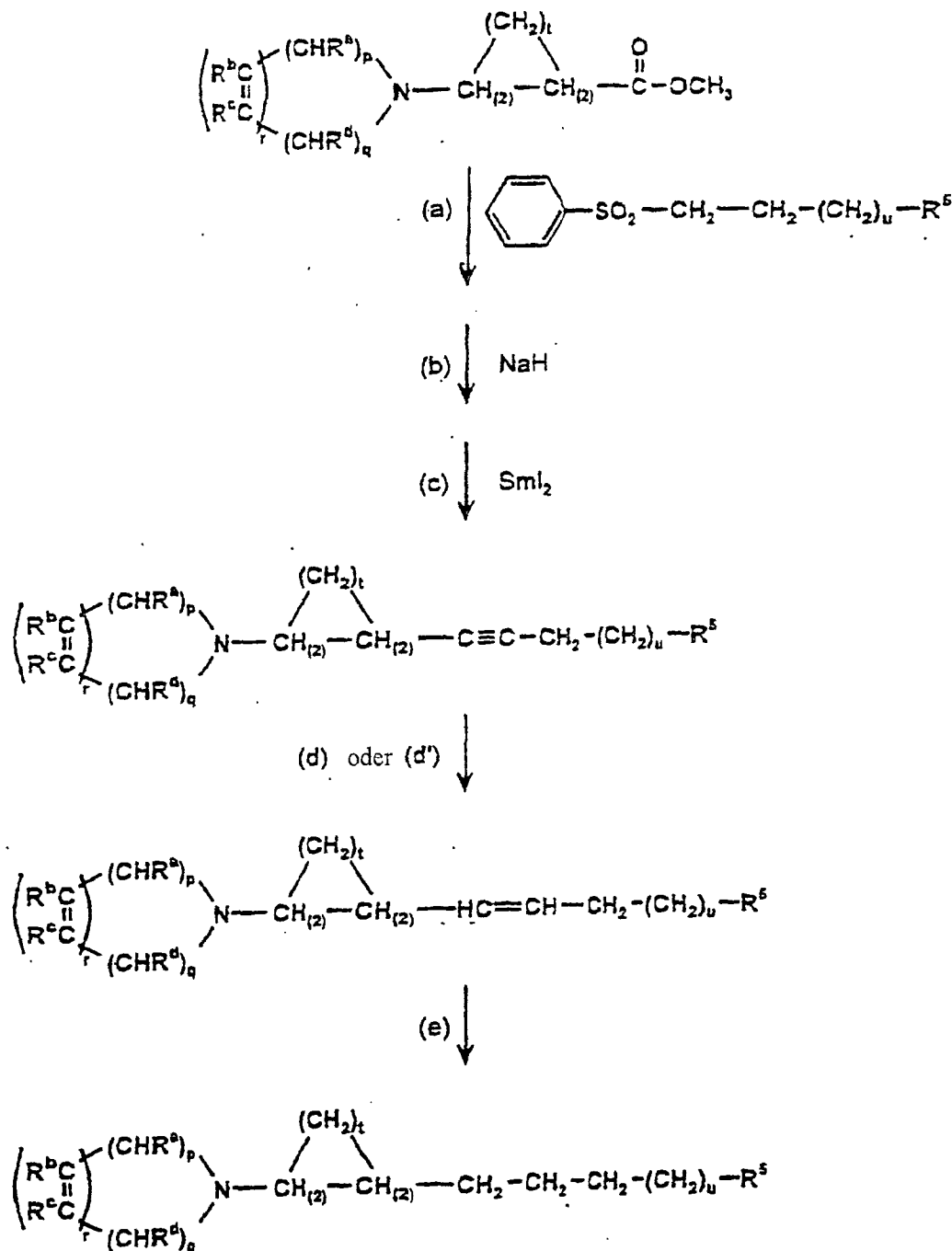
$R^{a-d} = \text{H}$  oder Niederalkyl;  $X = \text{NO}_2, \text{NH}_2, \text{OCH}_3, \text{etc.}$

$p, q, r = 0-3$  (unabhängig);  $t = 2-6$

Zum Beispiel: (a) Triethylamin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24 h, 50 °C; (b) Triethylamin, KI, EtOH, 6 h, Rückfluß;

(c) Thionylchlorid, THF, 2 h, 0 °C; (d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , KI, EtOH, 6 h, Rückfluß.

Schema 14:



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

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

Zum Beispiel: (a) n-BuLi, -78 °C; (b) THF, ClP(O)OEt<sub>2</sub>; (c) THF, 4 Mol-% HMPA;

(d) H<sub>2</sub>, Chinolin, Ethylacetat (cis); (d') Na/NH<sub>3</sub> (trans); (e) H<sub>2</sub>, Pd (schwarz), MeOH.

[0103] Die ausführlichen Syntheseverfahren werden in den Beispielen angegeben.

[0104] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (IIa) besitzen im Hinblick auf die Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren antagonistische und/oder agonistische Eigenschaften. Sie beeinflussen die Synthese und die Freisetzung von Histamin, Monoaminen oder Neuropeptiden im Gehirn und in peripheren Geweben.

[0105] Diese Eigenschaft macht die erfindungsgemäßen Verbindungen zu nützlichen Derivaten in der Hu-

man- und Veterinärmedizin.

**[0106]** Ihre therapeutischen Anwendungen entsprechen solchen, welche für Verbindungen mit einer Aktivität als ein H<sub>3</sub>-Antagonist und/oder -Agonist bekannt sind, und betreffen insbesondere Erkrankungen des Zentralnervensystems.

**[0107]** Im Hinblick auf eine antagonistische Aktivität können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit, von Stimmungs- und Bewußtseinsänderungen, kognitiven Ausfällen bei psychiatrischen Erkrankungen, Fettleibigkeit, Schwindel und Bewegungsübelkeit verwendet werden.

**[0108]** Im Hinblick auf eine agonistische Aktivität können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von verschiedenen allergischen und entzündlichen Erkrankungen und als ein Beruhigungsmittel verwendet werden.

**[0109]** Daher werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (IIa) vorteilhafterweise als ein Wirkstoffbestandteil von Medikamenten verwendet, welche als ein Ligand für H<sub>3</sub>-Rezeptoren von Histamin und insbesondere als ein Antagonist und/oder Agonist für H<sub>3</sub>-Rezeptoren von Histamin wirksam sind.

**[0110]** Die Antagonisten werden vorteilhafterweise insbesondere als ein Wirkstoffbestandteil von Medikamenten, welche psychotrope Wirkungen besitzen, die Wachheit, Aufmerksamkeit und Erinnerung fördern sowie die Stimmung verbessern, und bei der Behandlung von Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit und anderen kognitiven Erkrankungen bei älteren Menschen, depressiven oder ausschließlich asthenischen Zuständen verwendet.

**[0111]** Ihre nootropen Wirkungen können nützlich sein, um die Aufmerksamkeit und die Erinnerungsfähigkeit bei gesunden Menschen zu stimulieren.

**[0112]** Zusätzlich können diese Mittel bei der Behandlung von Fettleibigkeit, Schwindel und Bewegungsübelkeit nützlich sein.

**[0113]** Es kann auch nützlich sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen psychiatrischen Mitteln wie Neuroleptika zu kombinieren, um deren Wirksamkeit zu erhöhen und ihre Nebenwirkungen zu verringern.

**[0114]** Die Anwendung bei einer bestimmten Form der Epilepsie ist auch denkbar.

**[0115]** Die therapeutischen Anwendungen hiervon schließen auch periphere Organe ein, und zwar hauptsächlich als ein Stimulans der Sekretion oder der Magen-Darm-Tätigkeit. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere zur Behandlung von CNS-Störungen bei älteren Menschen nützlich.

**[0116]** Die Verbindungen können auch als ein Wirkstoff mit einer agonistischen oder partiellen agonistischen Aktivität auf die Histamin-Rezeptoren verwendet werden.

**[0117]** Agonisten und partielle Agonisten des H<sub>3</sub>-Rezeptors üben durch ihre cerebralen Wirkungen hauptsächlich eine beruhigende, sedierende, streßabbauende und schmerzstillende Aktivität aus, was ihre Verwendung als milde, beruhigende Psychotropika, insbesondere bei verschiedenen psychosomatischen Erkrankungen, zeigt.

**[0118]** Agonisten und partielle Agonisten des H<sub>3</sub>-Rezeptors sind auch bei der Behandlung von Migränezuständen und anderen Formen des Kopfschmerzes indiziert.

**[0119]** Durch ihre peripheren Wirkungen sind Agonisten und partielle Agonisten des H<sub>3</sub>-Rezeptors vorwiegend bei der Behandlung von respiratorischen, allergischen oder entzündlichen Zuständen (Asthma, Bronchitis, Rhinitis, Tracheitis und dergleichen), kardialen Zuständen (myocardiale Dysfunktion und Infarkt), gastrointestinalen Zuständen als ein Ergebnis ihrer antisekretorischen und entzündungshemmenden Wirkungen (Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, ulzerative Kolitis, Crohn-Krankheit, Reizkolon, Stuhlinkontinenz und dergleichen), Zuständen des Urogenitaltrakts (Blasenentzündung, Uterusentzündung, prämenstruelles Syndrom, Prostataentzündungen, Harninkontinenz, Geschlechtskrankheiten) und Zuständen des Hautsystems (Nessel-sucht, Juckreiz) indiziert. Diese entzündungshemmende und schmerzstillende Wirkung kann auch bei der Behandlung von Arthritis und anderen rheumatischen Zuständen, einer Bindehautentzündung und anderen Augenentzündungen sowie Speichelfluß einen nützlichen Beitrag leisten.

**[0120]** Verbindungen, welche Agonisten oder partielle Agonisten des Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptors sind, werden vorteilhafterweise als ein Wirkstoffbestandteil von medizinischen Produkten verwendet, welche insbesondere milde, beruhigende, antisekretorische, entzündungshemmende, den Salzgehalt regulierende und krampflösende Wirkungen, regulatorische Wirkungen auf die hypothalamohypophysäre Sekretion, antidepressive Wirkungen, modulatorische Wirkungen auf die Gehirndurchblutung, modulatorische Wirkungen auf das Immunsystem sowie antiallergische und anti-Migräne-Wirkungen besitzen.

**[0121]** Die erfindungsgemäßen Medikamente oder pharmazeutischen Zusammensetzungen können über orale, parenterale oder topische Wege verabreicht werden, wobei der Wirkstoffbestandteil mit einem therapeutisch geeigneten Excipienten oder Vehikel kombiniert ist.

**[0122]** Erfindungsgemäß wird vorteilhafterweise die orale Verabreichung verwendet. Für jede der obigen Indikationen hängt die Menge des Wirkstoffbestandteils von dem Zustand des Patienten ab.

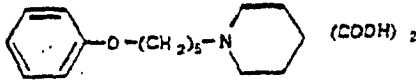
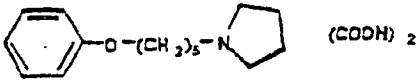
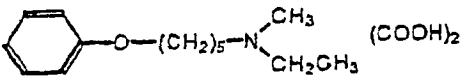
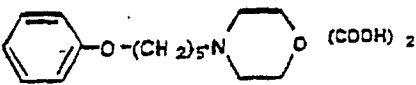
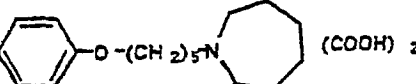
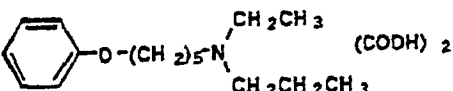
**[0123]** Jedoch liegt eine geeignete wirksame Dosis im allgemeinen im Bereich von 10 bis 500 mg pro Tag und von 1 bis 10 mg/Tag für besonders wirksame Verbindungen. Diese Dosen sind bezogen auf die Verbindung angegeben und sollten für die Salze, Hydrate oder hydratisierten Salze hiervon angepaßt werden.

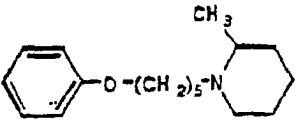

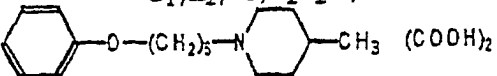
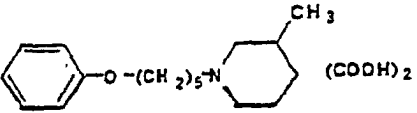
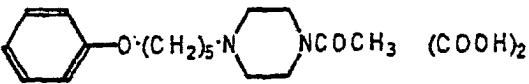
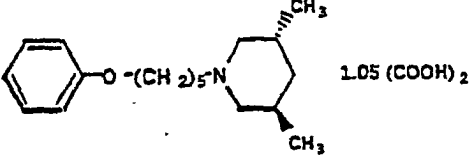
**[0124]** Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

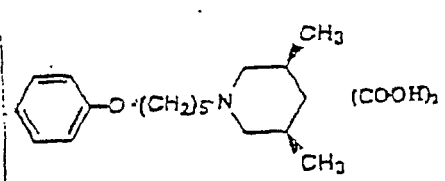
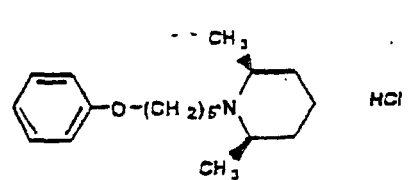
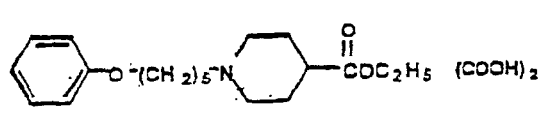
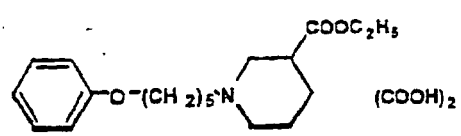
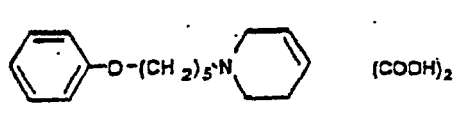
#### Beispiele

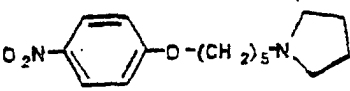
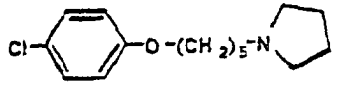
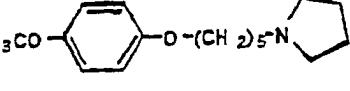
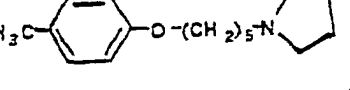
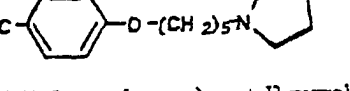
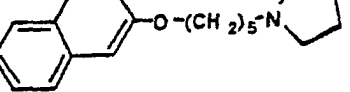
**[0125]** Die Struktur der synthetisierten Verbindungen und das Herstellungsverfahren hiervon sowie der Schmelzpunkt, das Umkristallisierungssolvens und die Elementaranalyse hiervon sind in der folgenden Tabelle I zusammengefaßt:

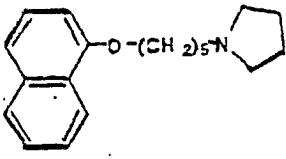
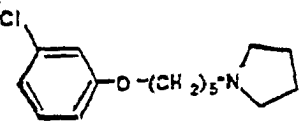
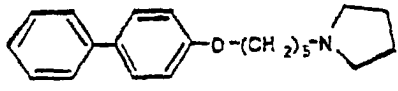
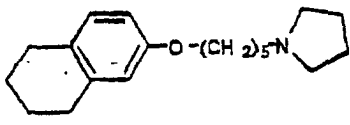
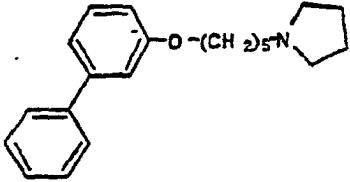
Tabelle 1:

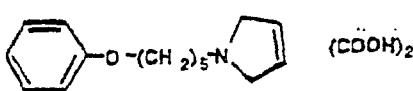
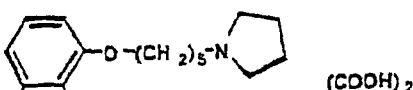
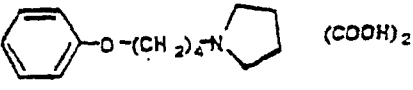
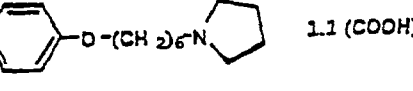
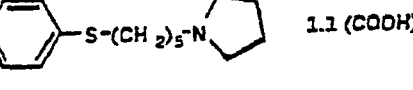
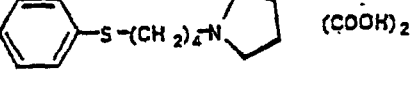
Nr.	Formel Struktur Bezeichnung	Smp. (Umkristallisierungs- solvens)	Analyse (Berechnet)	Ver- fahren
1	$C_{16}H_{25}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-Phenoxypropyl)-piperidinhydrogenoxalat	143-145°C (absolutes Ethanol)	C: 64.06 (64.07) H: 8.09 (8.16) N: 4.14 (4.15)	A
2	$C_{15}H_{23}NO; C_2H_2O_4$  1-(5-Phenoxypropyl)-pyrrolidinhydrogenoxalat	153-155°C (absolutes Ethanol)	C: 63.06 (63.14) H: 7.78 (7.79) N: 4.42 (4.33)	A
3	$C_{14}H_{23}NO; C_2H_2O_4$  N-Methyl-N-(5-phenoxypropyl)-ethylaminhydrogenoxalat	122-124°C (absolutes Ethanol)	C: 61.74 (61.72) H: 8.24 (8.09) N: 4.52 (4.50)	A
4	$C_{15}H_{23}NO_2; C_2H_2O_4$  1-(5-Phenoxypropyl)-morpholinhydrogenoxalat	166-168°C (absolutes Ethanol)	C: 60.10 (60.16) H: 7.45 (7.31) N: 4.08 (4.13)	A
5	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  N-(5-Phenoxypropyl)-hexamethyleniminhydrogenoxalat	132-134°C (absolutes Ethanol)	C: 64.70 (64.93) H: 8.34 (8.32) N: 3.85 (3.99)	A
6	$C_{16}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  N-Ethyl-N-(5-phenoxypropyl)-propylaminhydrogenoxalat	90-91°C (Isopropylalkohol)	C: 63.60 (63.69) H: 8.81 (8.61) N: 3.97 (4.13)	B

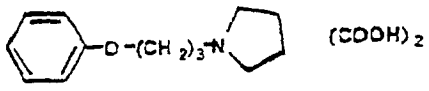
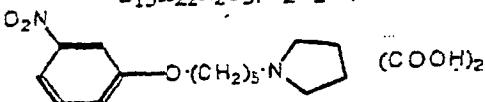
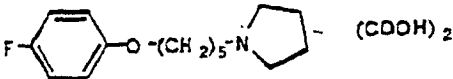
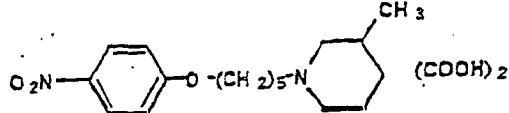
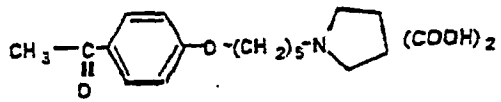
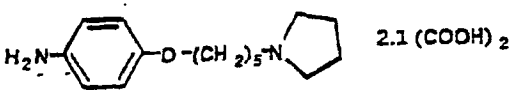
7	$C_{17}H_{27}NO; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-(5-Phenoxypropyl)-2-methyl-piperidin-hydrogen-oxalat	80-83°C (Isopropylalkohol)	C: 64.15 (63.98) H: 8.42 (8.17) N: 3.97 (3.89)	B
8	$C_{19}H_{31}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-(5-Phenoxypropyl)-4-propyl-piperidin-hydrogen-oxalat	165-166°C (absolutes Ethanol)	C: 66.27 (66.46) H: 8.94 (8.76) N: 3.72 (3.69)	B
9	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-(5-Phenoxypropyl)-4-methyl-piperidin-hydrogen-oxalat	151-152°C (absolutes Ethanol)	C: 64.87 (64.93) H: 8.41 (8.32) N: 4.01 (3.99)	B
10	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-(5-Phenoxypropyl)-3-methyl-piperidin-hydrogen-oxalat	140-141°C (Isopropylalkohol)	C: 65.35 (64.93) H: 8.49 (8.32) N: 4.00 (3.99)	B
11	$C_{17}H_{26}N_2O_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-Acetyl-4-(5-phenoxypropyl)-piperazin-hydrogen-oxalat	186-188°C (absolutes Ethanol)	C: 59.78 (59.99) H: 7.47 (7.42) N: 7.35 (7.36)	B
12	$C_{18}H_{29}NO; 1.05 C_2H_2O_4$  $1.05 (COOH)_2$ 1-(5-Phenoxypropyl)-3,5-trans-dimethyl-piperidin-hydrogenoxalat	154-155°C (absolutes Ethanol)	C: 65.16 (65.25) H: 8.61 (8.47) N: 3.66 (3.79)	B

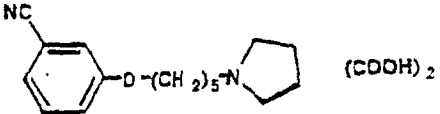
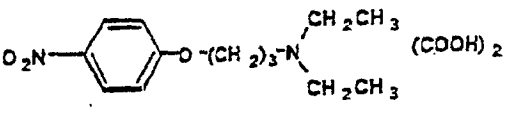
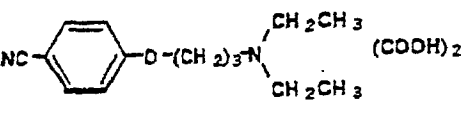
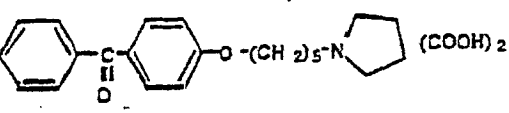
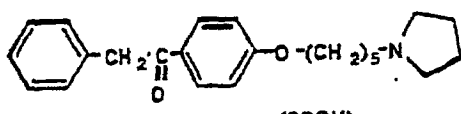
13	$C_{18}H_{29}NO$ ; $C_2H_2O_4$  1-(5-Phenoxypropyl)-3,5-cis-dimethyl-piperidin- hydrogenoxalat	154-155°C (Isopropylalkohol)	C: 65.62 (65.73) H: 8.64 (8.55) N: 3.63 (3.83)	B
14	$C_{18}H_{29}NO$ ; HCl  1-(5-Phenoxypropyl)-2,6-cis-dimethyl-piperidin- hydrochlorid	135-136°C (Aceton)	C: 69.18 (69.32) H: 9.79 (9.70) N: 4.28 (4.49)	B
15	$C_{19}H_{29}NO_3$ ; $C_2H_2O_4$  4-Carboethoxy-1-(5-phenoxypropyl)-piperidin- hydrogenoxalat	149-150°C (absolutes Ethanol)	C: 61.16 (61.60) H: 7.76 (7.63) N: 3.40 (3.42)	B
16	$C_{19}H_{29}NO_3$ ; $C_2H_2O_4$  3-Carboethoxy-1-(5-phenoxypropyl)-piperidin- hydrogenoxalat	117-118°C (Isopropylalkohol)	C: 61.54 (61.60) H: 7.87 (7.63) N: 3.29 (3.42)	B
17	$C_{16}H_{23}NO$ ; $C_2H_2O_4$  1-(5-Phenoxypropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin- hydrogenoxalat	177-179°C (Methanol)	C: 64.19 (64.46) H: 7.49 (7.51) N: 4.25 (4.18)	B

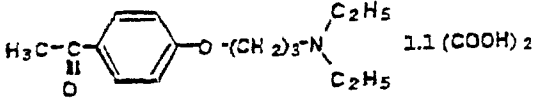
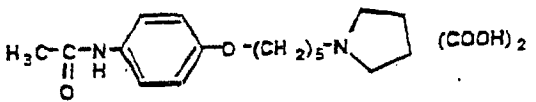
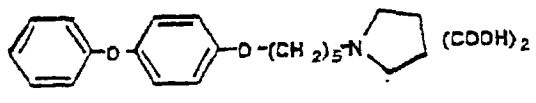
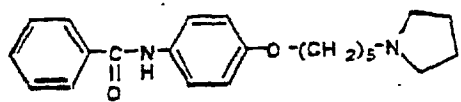
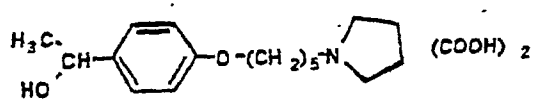
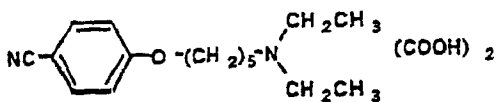
18	$C_{15}H_{22}N_2O_3; C_2H_2O_4; 0.2 H_2O$  $(COOH)_2$ $0.2 H_2O$ 1-[5-(4-Nitrophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	145-147°C (absolutes Ethanol)	C: 54.89 (54.89) H: 6.68 (6.61) N: 7.41 (7.53)	C
19	$C_{15}H_{22}ClNO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(4-Chlorphenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	139-141°C (absolutes Ethanol)	C: 57.00 (57.06) H: 6.63 (6.76) N: 3.79 (3.91) Cl: 10.24 (9.91)	C
20	$C_{16}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(4-Methoxyphenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	115-116°C (absolutes Ethanol)	C: 61.22 (61.17) H: 7.72 (7.70) N: 4.03 (3.96)	C
21	$C_{16}H_{25}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(4-Methylphenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	138-140°C (absolutes Ethanol)	C: 64.05 (64.07) H: 8.00 (8.07) N: 4.10 (4.15)	C
22	$C_{16}H_{22}N_2O; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[5-(4-Cyanophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	129-130°C (absolutes Ethanol)	C: 61.24 (61.16) H: 6.81 (6.82) N: 7.95 (7.84)	C
23	$C_{19}H_{25}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[5-(2-Naphthoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	166-167°C (Methanol)	C: 67.42 (67.54) H: 7.26 (7.29) N: 3.66 (3.75)	C

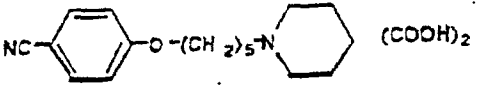
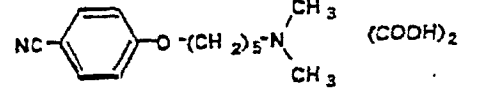
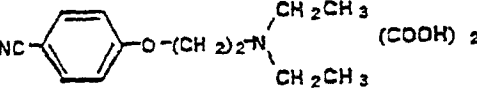
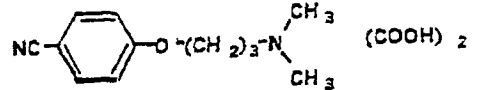
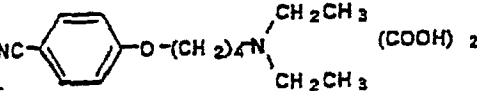
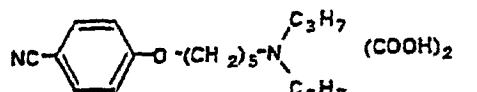
24	$C_{19}H_{25}NO$ ; 1.25 $C_2H_2O_4$  1-[5-(1-Naphthoxy)pentyl]-pyrrolidin-hydrogen-oxalat	160-163°C (Methanol)	C: 65.12 (65.22) H: 7.17 (7.00) N: 3.52 (3.54)	C
25	$C_{15}H_{22}ClNO$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-(3-Chlorphenoxy)pentyl]-pyrrolidin-hydrogen-oxalat	131-132°C (absolutes Ethanol)	C: 56.94 (57.06) H: 6.67 (6.76) N: 3.74 (3.91) Cl: 9.64 (9.91)	C
26	$C_{21}H_{27}NO$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-(4-Phenylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin-hydrogen-oxalat	189-190°C (Methanol)	C: 69.16 (69.15) H: 7.39 (7.32) N: 3.39 (3.51)	C
27	$C_{19}H_{29}NO$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-[2-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl)-oxy]pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	131-132°C (absolutes Ethanol)	C: 66.73 (66.82) H: 8.37 (8.28) N: 3.68 (3.71)	C
28	$C_{21}H_{27}NO$ ; 1.1 $C_2H_2O_4$  1-[5-(3-Phenylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin-hydrogen-oxalat	155-157°C (absolutes Ethanol)	C: 68.40 (68.22) H: 7.04 (7.21) N: 3.45 (3.43)	C

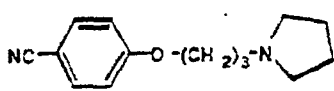
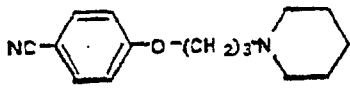
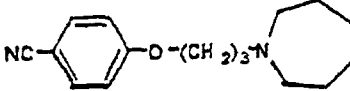
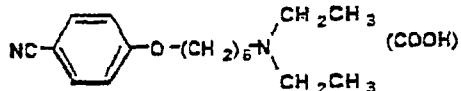
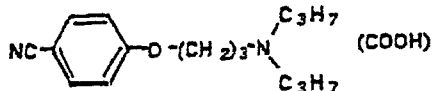
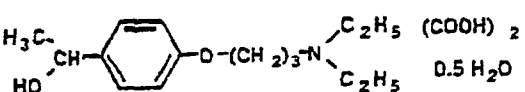
29	$C_{15}H_{21}NO$ ; $C_2H_2O_4$  1-(5-Phenoxypropyl)-2,5-dihydropyrrolid-yl-hydrogenoxalat	140-141°C (absolutes Ethanol)	C: 63.45 (63.54) H: 7.26 (7.21) N: 4.26 (4.36)	B
30	$C_{19}H_{29}NO$ ; $C_2H_2O_4$  1-{5-[1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl)-oxy]-propyl}-pyrrolidin-yl-hydrogenoxalat	148-149°C (absolutes Ethanol)	C: 66.99 (66.82) H: 8.47 (8.28) N: 3.72 (3.71)	C
31	$C_{14}H_{21}NO$ ; $C_2H_2O_4$  1-(4-Phenoxybutyl)-pyrrolidin-yl-hydrogenoxalat	143-144°C (absolutes Ethanol)	C: 62.25 (62.12) H: 7.46 (7.49) N: 4.49 (4.53)	C
32	$C_{16}H_{25}NO$ ; 1.1 $C_2H_2O_4$  1-(6-Phenoxyhexyl)-pyrrolidin-yl-hydrogenoxalat	146-147°C (absolutes Ethanol)	C: 63.06 (63.10) H: 8.03 (7.91) N: 4.32 (4.04)	C
33	$C_{15}H_{23}NS$ ; 1.1 $C_2H_2O_4$  1-(5-Phenylthiopentyl)-pyrrolidin-yl-hydrogenoxalat	150-152°C (absolutes Ethanol)	C: 59.52 (59.29) H: 7.44 (7.29) N: 4.06 (4.02)	C
34	$C_{14}H_{21}NS$ ; $C_2H_2O_4$  1-(4-Phenylthiobutyl)-pyrrolidin-yl-hydrogenoxalat	114-116°C (absolutes Ethanol)	C: 59.24 (59.05) H: 7.16 (7.12) N: 4.16 (4.30) S: 9.79 (9.85)	C

35	$C_{13}H_{19}NO; C_2H_2O_4$  1-(3-Phenoxypropyl)-pyrrolidin-hydrogenoxalat	169-170°C (absolutes Ethanol)	C: 60.98 (61.00) H: 7.14 (7.17) N: 4.64 (4.74)	C
36	$C_{15}H_{22}N_2O_3; C_2H_2O_4$  1-[5-(3-Nitrophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	130-131°C (absolutes Ethanol)	C: 55.30 (55.43) H: 6.55 (6.57) N: 7.49 (7.60)	C
37	$C_{15}H_{22}FNO; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-Fluorophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	149-150°C (absolutes Ethanol)	C: 59.52 (59.81) H: 7.12 (7.09) N: 4.05 (4.10)	C
38	$C_{17}H_{26}N_2O_3; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-Nitrophenoxy)-pentyl]-3-methyl-piperidin-hydrogenoxalat	148-149°C (absolutes Ethanol)	C: 57.32 (57.55) H: 7.19 (7.12) N: 6.89 (7.07)	C
39	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-Acetyphenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	130-134°C (absolutes Ethanol)	C: 62.43 (62.45) H: 7.41 (7.45) N: 3.75 (3.83)	D
40	$C_{15}H_{24}N_2O; 2.1 C_2H_2O_4$  1-[5-(4-Aminophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-di-(hydrogenoxalat)	120-122°C (absolutes Ethanol)	C: 52.49 (52.72) H: 6.74 (6.50) N: 6.32 (6.40)	E1

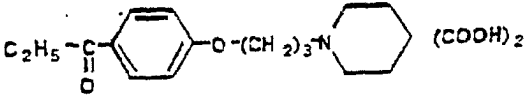
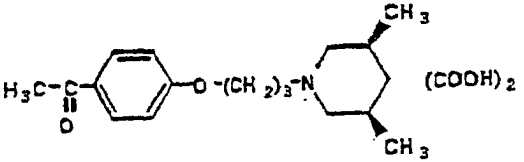
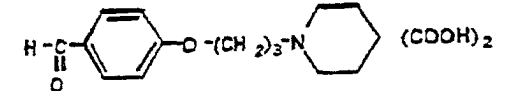
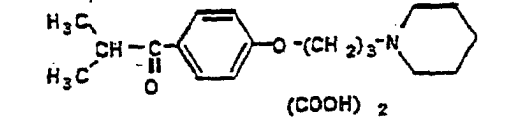
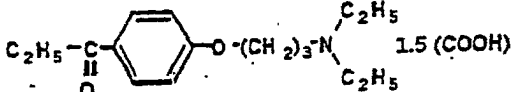
41	$C_{16}H_{22}N_2O_4$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-(3-Cyanophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	119-120°C (absolutes Ethanol)	C: 61.95 (62.05) H: 6.88 (6.94) N: 8.00 (8.04)	C
42	$C_{13}H_{20}N_2O_3$ ; $C_2H_2O_4$  N-[3-(4-Nitrophenoxy)-propyl]-diethylamin-hydrogenoxalat	160-161°C (absolutes Ethanol/ Methanol 1:1)	C: 52.46 (52.63) H: 6.49 (6.48) N: 8.10 (8.12)	F
43	$C_{14}H_{20}N_2O_4$ ; $C_2H_2O_4$  N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-diethylamin-hydrogenoxalat	148-150°C (absolutes Ethanol)	C: 59.40 (59.62) H: 6.82 (6.88) N: 8.60 (8.69)	F
44	$C_{22}H_{27}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-(4-Benzoylphenoxy)-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	141-142°C (absolutes Ethanol)	C: 67.17 (67.43) H: 6.80 (6.84) N: 3.18 (3.28)	D
45	$C_{23}H_{29}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-[4-(Phenylacetyl)-phenoxy]-pentyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	177-178°C (absolutes Ethanol)	C: 67.77 (68.01) H: 7.09 (7.08) N: 3.26 (3.17)	D

46	$C_{15}H_{23}NO_2$ ; 1.1 $C_2H_2O_4$  N-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-diethylamin- hydrogenoxalat	108-110°C (absolutes Ethanol)	C: 59.30 (59.30) H: 7.47 (7.29) N: 4.18 (4.02)	F
47	$C_{17}H_{26}N_2O_2$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-(4-Acetamidophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin- hydrogenoxalat	142-144°C (absolutes Ethanol)	C: 59.67 (59.99) H: 7.55 (7.42) N: 7.25 (7.36)	C
48	$C_{21}H_{27}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-(4-Phenoxyphenoxy)-pentyl]-pyrrolidin- hydrogenoxalat	135-136°C (absolutes Ethanol)	C: 66.49 (66.49) H: 7.05 (7.04) N: 3.24 (3.37)	D
49	$C_{22}H_{28}N_2O_2$ ; 1.1 $C_2H_2O_4$  1.1 (COOH) <sub>2</sub> 1-[5-(4-N-Benzamidophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin- hydrogenoxalat	176-178°C (absolutes Ethanol)	C: 64.56 (64.38) H: 6.89 (6.74) N: 6.26 (6.20)	E2
50	$C_{17}H_{27}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  1-[5-[4-(1-Hydroxyethyl)-phenoxy]-pentyl]- pyrrolidin-hydrogenoxalat	102-104°C (absolutes Ethanol)	C: 61.89 (62.11) H: 7.94 (7.96) N: 3.77 (3.81)	G
51	$C_{16}H_{24}N_2O$ ; $C_2H_2O_4$  N-[5-(4-Cyanophenoxy)-pentyl]-diethylamin- hydrogenoxalat	120-122°C (absolutes Ethanol)	C: 61.56 (61.70) H: 7.54 (7.48) N: 7.87 (7.99)	H

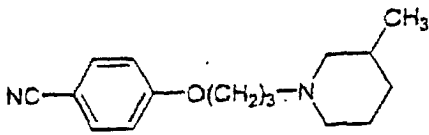
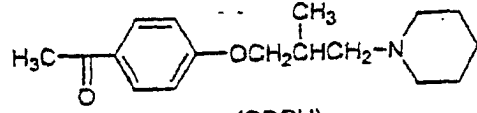
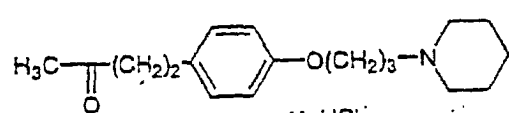
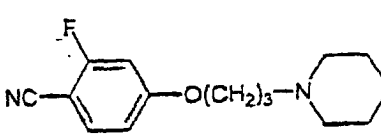
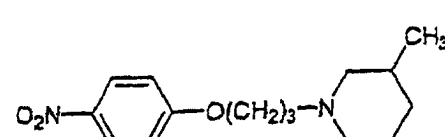
52	$C_{17}H_{24}N_2O; C_2H_2O_4$  1-[5-(4-Cyanophenoxy)-pentyl]-piperidin-hydrogenoxalat	115-116°C (absolutes Ethanol)	C: 62.62 (62.97) H: 7.20 (7.23) N: 7.76 (7.73)	H
53	$C_{14}H_{20}N_2O; C_2H_2O_4$  N-[5-(4-Cyanophenoxy)-pentyl]-dimethylamin-hydrogenoxalat	148-149°C (absolutes Ethanol)	C: 59.68 (59.62) H: 6.76 (6.88) N: 8.57 (8.69)	H
54	$C_{13}H_{18}N_2O; C_2H_2O_4$  N-[2-(4-Cyanophenoxy)-ethyl]-diethylamin-hydrogenoxalat	124-125°C (absolutes Ethanol)	C: 58.15 (58.43) H: 6.30 (6.54) N: 8.95 (9.09)	H
55	$C_{12}H_{16}N_2O; C_2H_2O_4$  N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-dimethylamin-hydrogenoxalat	166-167°C (absolutes Ethanol/ Methanol 1:1)	C: 57.01 (57.14) H: 6.02 (6.16) N: 9.46 (9.52)	H
56	$C_{15}H_{22}N_2O; C_2H_2O_4$  N-[4-(4-Cyanophenoxy)-butyl]-diethylamin-hydrogenoxalat	143-145°C (absolutes Ethanol)	C: 60.80 (60.70) H: 7.11 (7.19) N: 8.22 (8.33)	H
57	$C_{18}H_{28}N_2O; C_2H_2O_4$  N-[5-(4-Cyanophenoxy)-pentyl]-dipropylamin-hydrogenoxalat	134-136°C (absolute ethanol)	C: 63.38 (63.47) H: 8.11 (7.99) N: 7.29 (7.40)	H

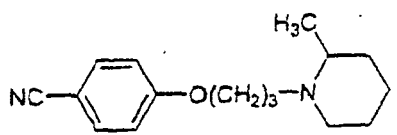
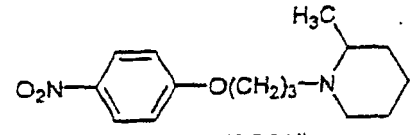
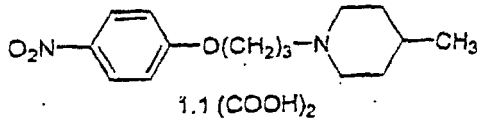
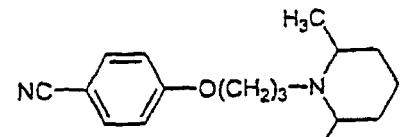
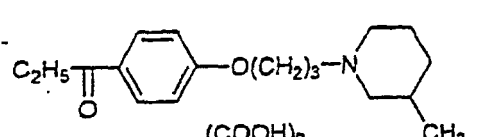
58	$C_{14}H_{18}N_2O$ ; 1.1 $C_2H_2O_4$  1.1 (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-pyrrolidin-hydrogenoxalat	163-165°C (absolutes Ethanol)	C: 58.95 (59.08) H: 6.23 (6.18) N: 8.43 (8.51)	H
59	$C_{15}H_{20}N_2O$ ; 1.05 $C_2H_2O_4$  1.05 (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-piperidin-hydrogenoxalat	151-153°C (absolutes Ethanol)	C: 60.62 (60.61) H: 6.66 (6.57) N: 8.25 (8.27)	H
60	$C_{16}H_{22}N_2O$ ; 1.05 $C_2H_2O_4$  1.05 (COOH) <sub>2</sub> N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-hexamethylenimin-hydrogenoxalat	124-125°C (absolutes Ethanol)	C: 61.62 (61.60) H: 6.94 (6.88) N: 7.87 (7.94)	H
61	$C_{17}H_{26}N_2O$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> N-[6-(4-Cyanophenoxy)-hexyl]-diethylamin-hydrogenoxalat	110-112°C (absolutes Ethanol)	C: 62.90 (62.62) H: 7.76 (7.74) N: 7.61 (7.69)	H
62	$C_{16}H_{24}N_2O$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-dipropylamin-hydrogenoxalat	127-128°C (absolutes Ethanol)	C: 61.57 (61.70) H: 7.57 (7.48) N: 7.91 (7.99)	H
63	$C_{15}H_{25}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$ ; 0.5 $H_2O$  (COOH) <sub>2</sub> 0.5 $H_2O$ N-3-[4-(1-Hydroxyethyl)-phenoxy]-propyl-diethylamin-hydrogenoxalat-hemihydrat	33-36°C (Isopropylalkohol)	C: 58.15 (58.27) H: 8.15 (8.05) N: 4.21 (4.00)	G

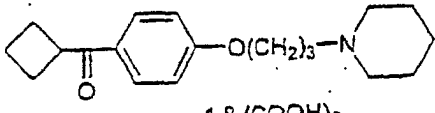
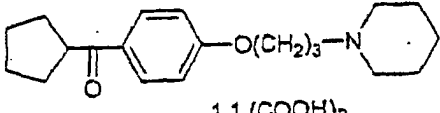
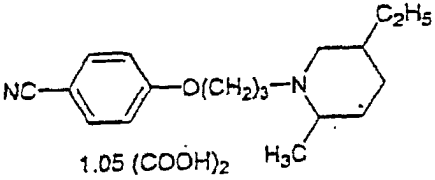
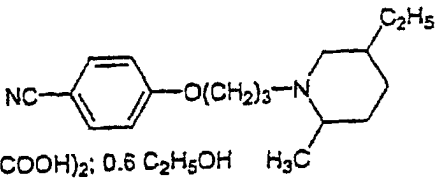
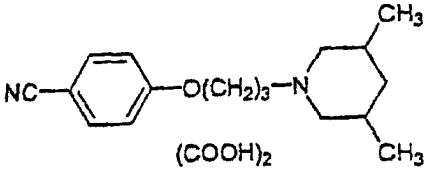
64	$C_{15}H_{24}N_2O_2; C_2H_2O_4$  4-(3-Diethylaminopropoxy)-acetophenon-oxim- hydrogenoxalat	99-100°C (absolutes Ethanol)	C: 57.26 (57.61) H: 7.47 (7.39) N: 7.72 (7.90)	J
65	$C_{16}H_{23}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-piperidin-hydrogen- oxalat	159-160°C (absolutes Ethanol)	C: 61.18 (61.52) H: 7.11 (7.17) N: 3.96 (3.99)	K
66	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-3-methyl-piperidin- hydrogenoxalat	143-144°C (absolutes Ethanol)	C: 62.11 (62.45) H: 7.41 (7.45) N: 3.79 (3.83)	K
67	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-3,5-trans-dimethyl- piperidin - hydrogenoxalat	171-172°C (absolutes Ethanol)	C: 63.06 (63.31) H: 7.44 (7.70) N: 3.64 (3.69)	K
68	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-4-methyl-piperidin- hydrogenoxalat	160-161°C (absolutes Ethanol)	C: 62.47 (62.45) H: 7.46 (7.45) N: 3.77 (3.83)	K

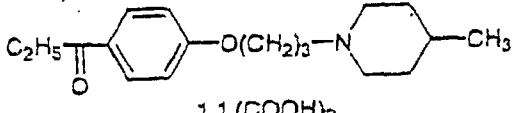
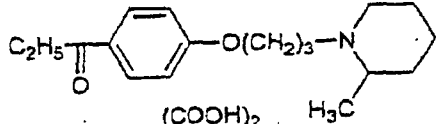
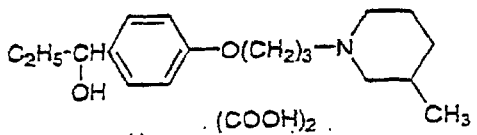
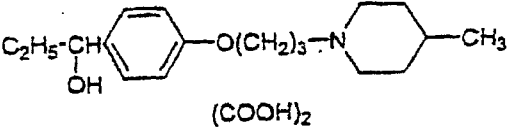
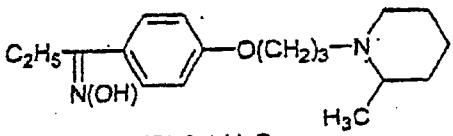
69	$C_{17}H_{25}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-Propionylphenoxy)-propyl]-piperidin- hydrogenoxalat	148-149°C (absolutes Ethanol)	C: 62.54 (62.45) H: 7.51 (7.45) N: 3.79 (3.83)	L
70	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-3,5-cis-dimethyl- piperidin-hydrogenoxalat	174-175°C (absolutes Ethanol)	C: 63.22 (63.31) H: 7.60 (7.70) N: 3.64 (3.69)	K
71	$C_{15}H_{21}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-Formylphenoxy)-propyl]-piperidin-hydrogen- oxalat	152-153°C (absolutes Ethanol)	C: 60.23 (60.52) H: 6.81 (6.87) N: 4.15 (4.15)	L
72	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  1-[3-(4-Isobutyrylphenoxy)-propyl]-piperidin- hydrogenoxalat	121-122°C (absolutes Ethanol)	C: 63.02 (63.31) H: 7.73 (7.70) N: 3.66 (3.69)	L
73	$C_{16}H_{25}NO_2; 1.5 C_2H_2O_4$  N-[3-(4-Propionylphenoxy)-propyl]-diethylamin- hydrogenoxalat	118-120°C (absolutes Ethanol)	C: 57.27 (57.28) H: 7.00 (7.08) N: 3.47 (3.52)	L

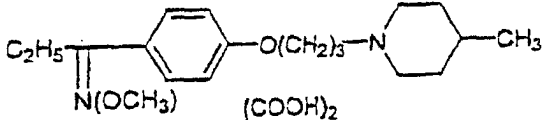
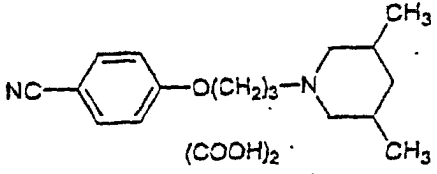
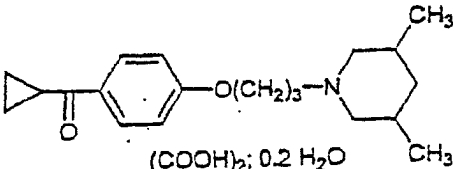
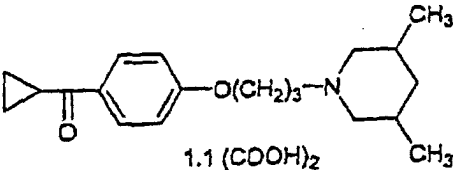
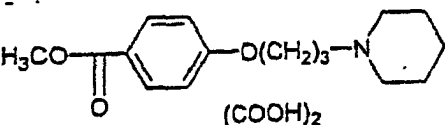
74	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  $C_3H_7-C(=O)-C_6H_4-O-(CH_2)_3-N$ (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-Butyryloxyphenyl)-propyl]-piperidin-hydrogenoxalat	138-139°C (absolutes Ethanol)	C: 63.09 (63.31) H: 7.78 (7.70) N: 3.75 (3.69)	L
75	$C_{16}H_{21}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$  $H_3C-C(=O)-C_6H_4-O-(CH_2)_3-N$ 1.1 (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrogenoxalat	143-144°C (absolutes Ethanol)	C: 61.21 (61.00) H: 6.25 (6.52) N: 4.00 (3.91)	K
76	$C_{18}H_{25}NO_2; 1.05 C_2H_2O_4$  $Cyclopropyl-C(=O)-C_6H_4-O-(CH_2)_3-N$ 1.05 (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-Cyclopropanecarbonyloxy)propyl]-piperidin-hydrogenoxalat	177-179°C (absolutes Ethanol)	C: 63.10 (63.21) H: 7.28 (7.15) N: 3.61 (3.67)	L
77	$C_{17}H_{25}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$  $H_3C-C(=O)-C_6H_4-O-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N$ 1.1 (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-2-R-methylpropyl]piperidin-hydrogenoxalat	149-151°C (absolutes Ethanol)	C: 61.72 (61.59) H: 7.59 (7.32) N: 3.74 (3.74)	M
78	$C_{16}H_{22}N_2O; HCl; 0.1 H_2O$  $NC-C_6H_4-O-(CH_2)_3-N-CH_3$ HCl; 0.1 H <sub>2</sub> O 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-4-methylpiperidin-hydrochlorid	200-202°C (absolutes Ethanol / Diethyl-ether 1:1)	C: 64.57 (64.79) H: 8.02 (7.88) N: 9.30 (9.44)	N

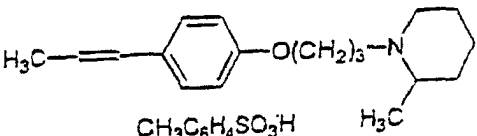
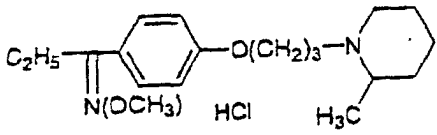
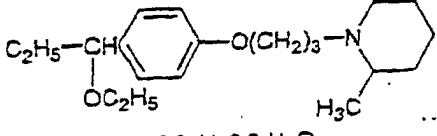
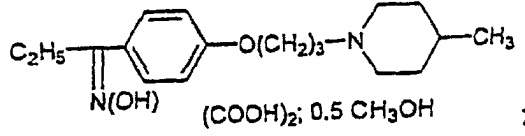
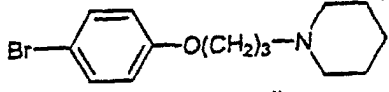
79	$C_{16}H_{22}N_2O$ ; HCl  HCl 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-3-methylpiperidin- hydrochlorid	171-173°C (absolutes Ethanol /Diethyl- ether 1:1)	C: 64.87 (65.18) H: 8.01 (7.86) N: 9.40 (9.50)	N
80	$C_{17}H_{25}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-2-S-methylpropyl] piperidin- hydrogenoxalat	148-150°C (absolutes Ethanol)	C: 62.20 (62.45) H: 7.46 (7.45) N: 3.73 (3.83)	M
81	$C_{18}H_{27}NO_2$ ; HCl  HCl 1-[3-(4-(3-Oxobutyl)phenoxy)propyl] piperidin- hydrochlorid	148-150°C (Aceton)	C: 66.10 (66.34) H: 8.92 (8.66) N: 4.16 (4.30)	O
82	$C_{15}H_{19}FN_2O$ ; HCl; 0.25 H <sub>2</sub> O  HCl; 0.25 H <sub>2</sub> O 1-[3-(4-Cyano-3-fluorophenoxy)propyl] piperidin- hydrochlorid	157-159°C (absolutes Ethanol /Diethyl- ether 1:4)	C: 59.13 (59.40) H: 6.60 (6.81) N: 8.94 (9.24)	L
83	$C_{15}H_{22}N_2O_3$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-3-methylpiperidin- hydrogenoxalat	172-174°C (absolutes Ethanol)	C: 55.45 (55.43) H: 6.53 (6.57) N: 7.58 (7.60)	N

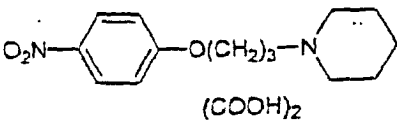
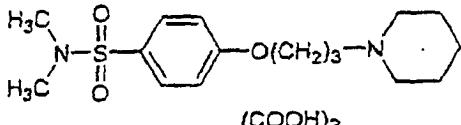
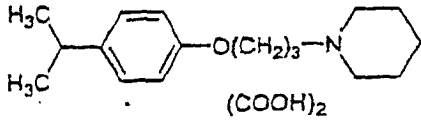
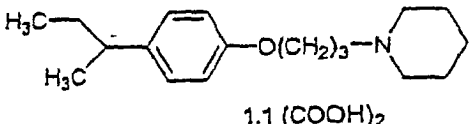
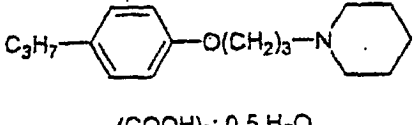
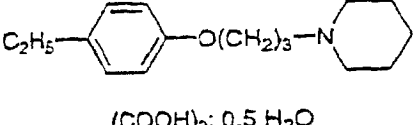
84	$C_{16}H_{22}N_2O; HCl$  $HCl$ 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-2-methylpiperidin- hydrochlorid	177-180°C (absolutes Ethanol /Diethyl- ether 1:5)	C: 64.96 (65.18) H: 7.79 (7.86) N: 9.44 (9.50)	N
85	$C_{15}H_{22}N_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-2-methylpiperidin- hydrogenoxalat	151-153°C (absolutes Ethanol)	C: 55.38 (55.43) H: 6.57 (6.57) N: 7.40 (7.60)	N
86	$C_{15}H_{22}N_2O_3; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-4-methylpiperidin- hydrogenoxalat	119-121°C (absolutes Ethanol)	C: 54.52 (54.74) H: 6.55 (6.46) N: 7.19 (7.42)	N
87	$C_{16}H_{22}N_2O; 1.4 HCl; 1.5 H_2O$  $1.4 HCl; 1.5 H_2O$ 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-2,6-dimethylpiperidin- hydrochlorid	180-1825°C (absolutes Ethanol /Diethyl- ether 1:5)	C: 58.52 (58.26) H: 8.20 (8.17) N: 7.90 (7.99)	N
88	$C_{18}H_{27}NO_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-3-methylpiperidin- hydrogenoxalat	135-136°C (Methanol/ absolutes Ethanol 1:1)	C: 63.34 (63.31) H: 7.63 (7.70) N: 3.65 (3.69)	N


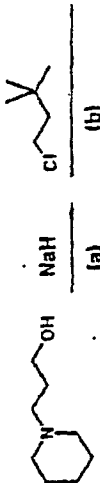

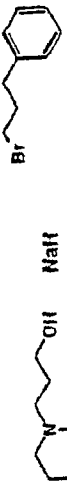


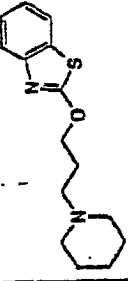
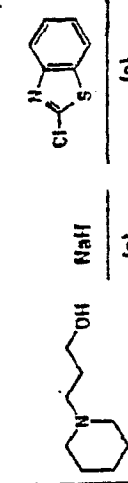

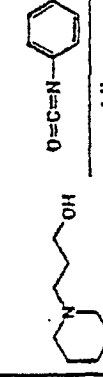
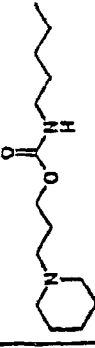
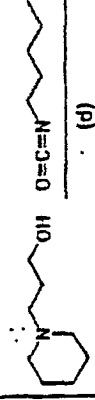


89	<p><math>C_{19}H_{27}NO_2</math>; 1.8 <math>C_2H_2O_4</math></p>  <p>1.8 <math>(COOH)_2</math></p> <p>1-[3-(4-Cyclobutancarbonylphenoxy)propyl]- piperidin - hydrogenoxalat</p>	<p>80-82°C (absolutes Ethanol)</p>	<p>C: 58.54 (58.57) H: 6.57 (6.65) N: 2.97 (3.02)</p>	L
90	<p><math>C_{20}H_{29}NO_2</math>; 1.1 <math>C_2H_2O_4</math></p>  <p>1.1 <math>(COOH)_2</math></p> <p>1-[3-(4-Cyclopentancarbonylphenoxy)- propyl]piperidin - hydrogenoxalat</p>	<p>143-145°C (absolutes Ethanol / Diethyl- ether 1:1)</p>	<p>C: 64.39 (64.33) H: 7.78 (7.59) N: 3.36 (3.38)</p>	L
91	<p><math>C_{18}H_{26}N_2O</math>; 1.05 <math>C_2H_2O_4</math></p>  <p>1.05 <math>(COOH)_2</math></p> <p>1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-cis-2-methyl-5- ethylpiperidin - hydrogenoxalat</p>	<p>158-159°C (absolutes Ethanol)</p>	<p>C: 63.38 (63.37) H: 7.19 (7.43) N: 7.22 (7.35)</p>	N
92	<p><math>C_{18}H_{26}N_2O</math>; 1.4 <math>C_2H_2O_4</math>; 0.6 <math>C_2H_5OH</math></p>  <p>1.4 <math>(COOH)_2</math>; 0.6 <math>C_2H_5OH</math></p> <p>1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-trans-2-methyl-5- ethylpiperidin - hydrogenoxalat</p>	<p>klebriges Öl (nach der Entfernung des absoluten Ethanol)</p>	<p>C: 59.89 (60.04) H: 7.39 (7.42) N: 6.31 (6.37)</p>	N
93	<p><math>C_{17}H_{24}N_2O</math>; <math>C_2H_2O_4</math></p>  <p><math>(COOH)_2</math></p> <p>1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-cis-3,5- dimethylpiperidin - hydrogenoxalat</p>	<p>161-163°C (absolutes Ethanol)</p>	<p>C: 62.73 (62.97) H: 7.28 (7.23) N: 7.64 (7.73)</p>	N

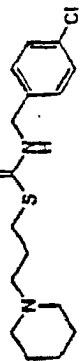
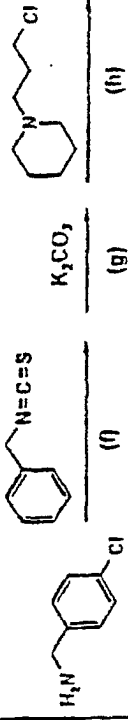
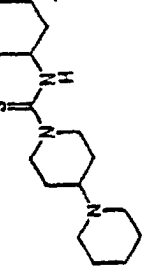
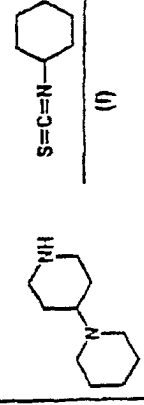
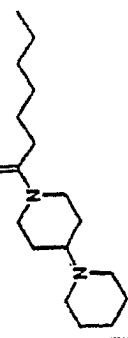
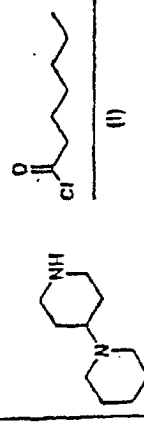

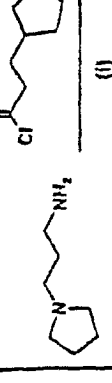

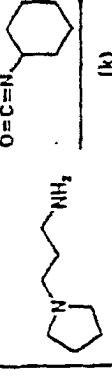
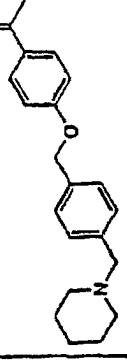
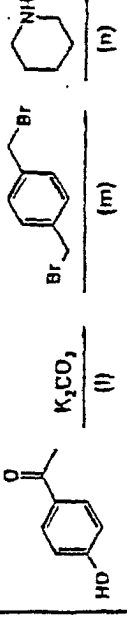
94	$C_{18}H_{27}NO_2$ ; 1.1 $C_2H_2O_4$  1.1 (COOH) <sub>2</sub> 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-4-methylpiperidin- hydrogenoxalat	163-165°C (Methanol/ absolutes Ethanol 1:1)	C: 62.43 (62.46) H: 7.67 (7.58) N: 3.53 (3.61)	N
95	$C_{18}H_{27}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> H <sub>3</sub> C 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-2-methylpiperidin- hydrogenoxalat	92-94°C (Methanol/ absolutes Ethanol 1:1)	C: 63.01 (63.31) H: 7.79 (7.70) N: 3.61 (3.69)	N
96	$C_{18}H_{29}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 1-[3-[4-(1-Hydroxypropyl)phenoxy]propyl]-3- methylpiperidin - hydrogenoxalat	144-145°C (Methanol/ absolutes Ethanol 1:1)	C: 62.95 (62.97) H: 8.13 (8.19) N: 3.54 (3.67)	P
97	$C_{18}H_{29}NO_2$ ; $C_2H_2O_4$  (COOH) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 1-[3-[4-(1-Hydroxypropyl)phenoxy]propyl]-4- methylpiperidin - hydrogenoxalat	182-183°C (Methanol/ absolutes Ethanol 1:1)	C: 62.64 (62.97) H: 8.31 (8.19) N: 3.62 (3.67)	P
98	$C_{18}H_{28}N_2O_2$ ; HCl; 0.1 H <sub>2</sub> O  HCl; 0.1 H <sub>2</sub> O H <sub>3</sub> C 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-2-methylpiperidin- oxim - hydrochlorid	151-153°C (absolutes Ethanol /Diethyl- ether 1:1)	C: 62.91 (63.09) H: 8.64 (8.59) N: 8.28 (8.17)	J

99	$C_{19}H_{30}N_2O_2; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-4-methylpiperidin-methoxim - hydrogenoxalat	179-181°C (Methanol/ absolutes Ethanol 1:1)	C: 61.86 (61.75) H: 7.81 (7.90) N: 6.82 (6.86)	Q
100	$C_{17}H_{24}N_2O; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-trans-3,5-dimethylpiperidin - hydrogenoxalat	163-165°C (absolutes Ethanol)	C: 63.04 (62.97) H: 7.10 (7.23) N: 7.53 (7.73)	N
101	$C_{20}H_{29}NO_2; C_2H_2O_4; 0.2 H_2O$  $(COOH)_2; 0.2 H_2O$ 1-[3-(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)propyl] -trans-3,5-dimethylpiperidin - hydrogenoxalat	136-138°C (absolutes Ethanol /Diethyl- ether 1:1)	C: 64.54 (64.59) H: 7.70 (7.74) N: 3.44 (3.42)	N
102	$C_{20}H_{29}NO_2; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)propyl] -cis-3,5-dimethylpiperidin - hydrogenoxalat	130-132°C (absolutes Ethanol /Diethyl- ether 1:1)	C: 64.50 (64.33) H: 7.82 (7.59) N: 3.33 (3.38)	N
103	$C_{16}H_{23}NO_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-Carbomethoxyphenoxy)propyl]-piperidin - hydrogenoxalat	156-158°C (Methanol)	C: 59.03 (58.85) H: 6.76 (6.86) N: 3.77 (3.81)	L


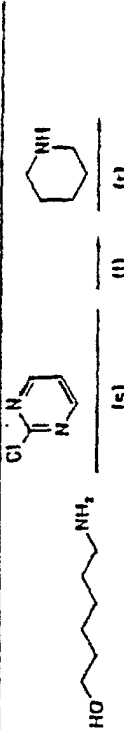

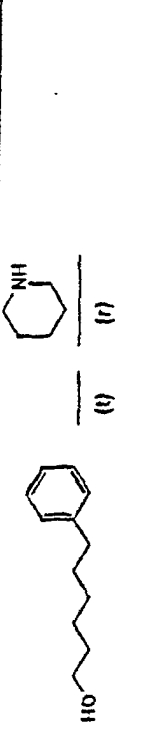
104	$C_{18}H_{27}NO; C_7H_8SO_3$  $CH_3C_6H_4SO_3H$	118-120°C (absolutes Ethanol/Diethyl- ether 1:3)	C: 67.26 (67.38) H: 7.83 (7.92) N: 3.08 (3.14)	R
105	$C_{19}H_{30}N_2O_2; HCl$  $HCl$	185-187°C (absolutes Ethanol/Diethyl- ether 1:3)	C: 64.28 (64.30) H: 8.77 (8.80) N: 7.80 (7.89)	Q
106	$C_{20}H_{33}NO_2; C_7H_8SO_3; 0.3 H_2O$  $CH_3C_6H_4SO_3H; 0.3 H_2O$	105-107°C (absolutes Ethanol/Diethyl- ether 1:3)	C: 65.25 (65.24) H: 8.44 (8.44) N: 2.80 (2.82)	S
107	$C_{18}H_{28}N_2O_2; C_2H_2O_4; 0.5 CH_3OH$  $(COOH)_2; 0.5 CH_3OH$	157-160°C (Methanol)	C: 59.92 (59.98) H: 8.00 (7.86) N: 6.74 (6.82)	J
108	$C_{14}H_{20}BrNO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$	175-177°C (absolutes Ethanol)	C: 49.52 (49.50) H: 5.62 (5.71) N: 3.50 (3.61)	L

109	$C_{14}H_{20}N_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]piperidin - hydrogen-oxalat	148-151°C (absolutes Ethanol)	C: 54.14 (54.23) H: 6.26 (6.26) N: 7.88 (7.91)	L
110	$C_{16}H_{26}SN_2O_3; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-N,N- Dimethylsulfonamidophenoxy)propyl]piperidin - hydrogenoxalat	149-153°C (absolutes Ethanol)	C: 51.58 (51.91) H: 6.80 (6.78) N: 6.84 (6.73)	L
111	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4$  $(COOH)_2$ 1-[3-(4-Isopropylphenoxy)propyl]piperidin - hydrogen-oxalat	131-134°C (absolutes Ethanol)	C: 64.68 (64.93) H: 8.50 (8.32) N: 3.96 (3.99)	L
112	$C_{18}H_{29}NO; 1.1 C_2H_2O_4$  $1.1 (COOH)_2$ 1-[3-(4-sec- Butylphenoxy)propyl]piperidin - hydrogen-oxalat	133-136°C (absolutes Ethanol)	C: 64.67 (64.79) H: 8.47 (8.40) N: 3.76 (3.74)	L
113	$C_{17}H_{27}NO; C_2H_2O_4; 0.5 H_2O$  $(COOH)_2; 0.5 H_2O$ 1-[3-(4-Propylphenoxy)propyl]piperidin - hydrogen-oxalat	121-124°C (absolutes Ethanol)	C: 63.46 (63.31) H: 8.36 (8.39) N: 3.92 (3.89)	L
114	$C_{16}H_{25}NO; C_2H_2O_4; 0.5 H_2O$  $(COOH)_2; 0.5 H_2O$ 1-[3-(4-Ethylphenoxy)propyl]piperidin - hydrogen-oxalat	148-151°C (absolutes Ethanol)	C: 62.65 (62.41) H: 7.88 (8.15) N: 4.42 (4.04)	L

Nr.	Struktur	Synthese
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		

Nr.	Struktur	Synthese
122		
123		
124		
125		
126		
127		



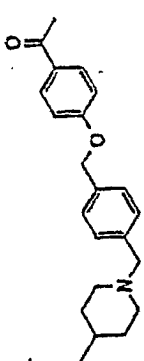
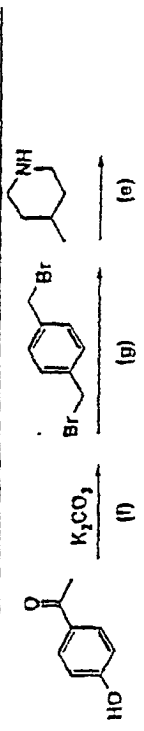
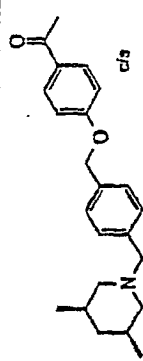
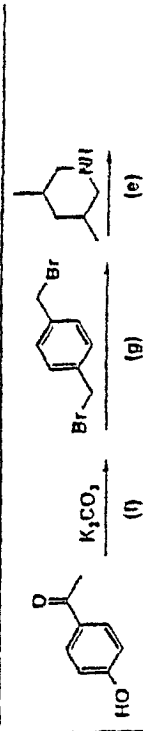
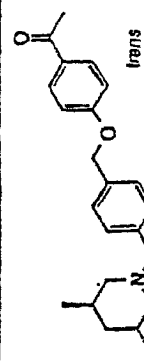
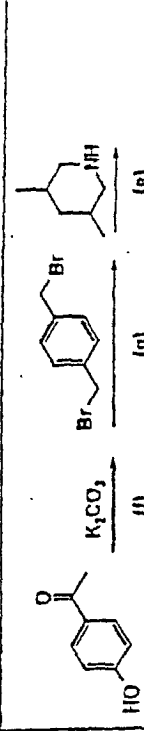
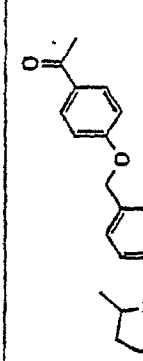
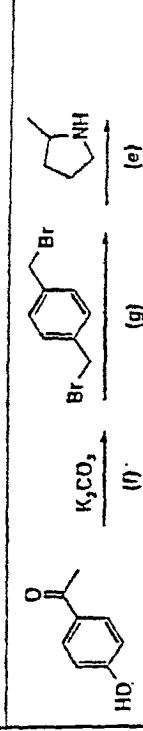
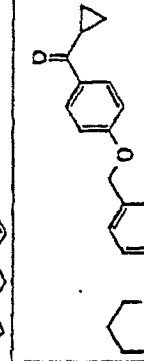
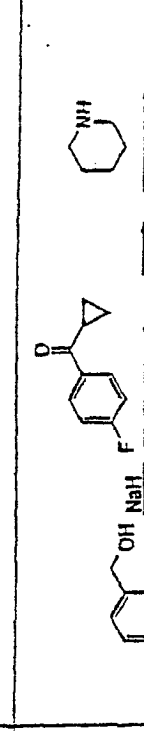
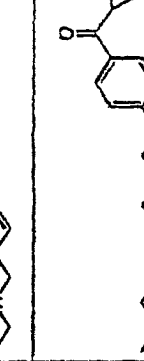
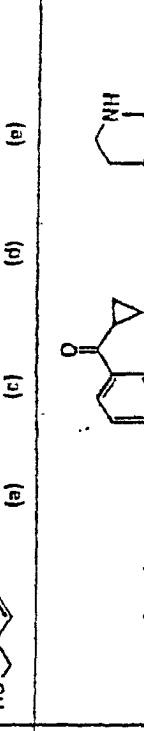
Nr.	Struktur	Synthese
135		
136		

- (a) Toluol, 12 h RT.  
 (b) Toluol, Tetrabutylammoniumiodid, 15-Crown-5, 12 80°C.  
 (c) THF, 12 h, Rückfluß.  
 (d) Acetonitril, 4 h, 60°C.  
 (e) Ethylacetat, 3 h, 60°C.  
 (f) Diethylether, 2 h, RT.  
 (g) H<sub>2</sub>O/EtOH, 2 h, Rückfluß.  
 (h) KI, EtOH, 2 T, Rückfluß.  
 (i) Dioxan/H<sub>2</sub>O (1+1), 4 h, 0°C.  
 (k) Acetonitril, 5 min, RT.  
 (l) Aceton/DMF (10:1), 10 min, RT.  
 (m) 12 h, RT.  
 (n) 1 h, Rückfluß.  
 (o) Triethylamin, Aceton, 8 h, 50°C.  
 (p) Na, MeOH, DMF, 6 h, 80°C.  
 (q) Triethylamin, MeOH, 24 h, 50°C.

(r)  $K_2CO_3$ , KI, EtOH, 6 h, Rückfluß.

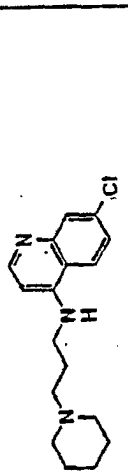
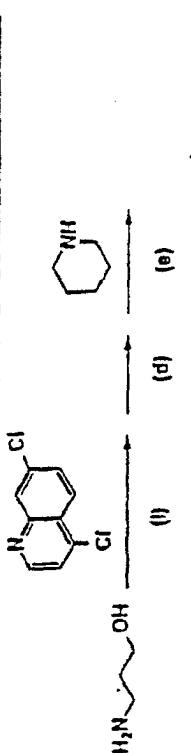
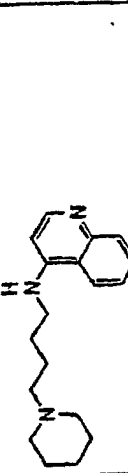
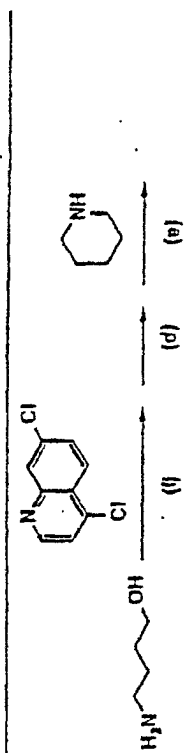

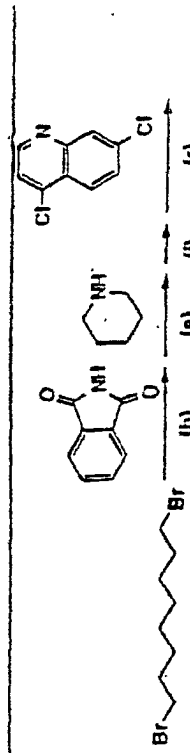
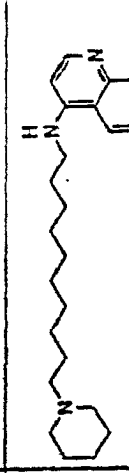
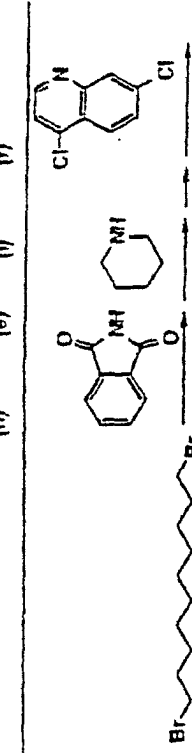
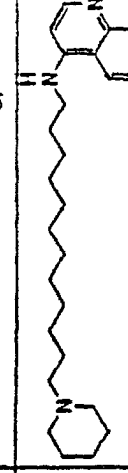
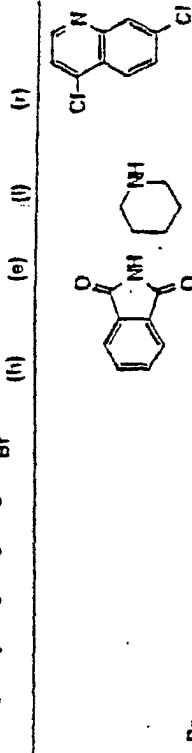
(s) Triethylamin, KI, EtOH, 12 h, Rückfluß.

(t) Thionylchlorid, THF, 2 h, 0°C.

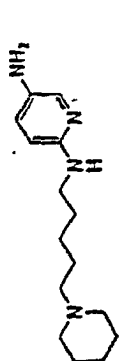

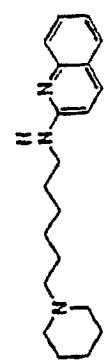
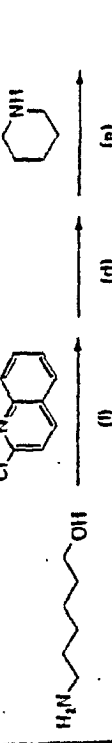
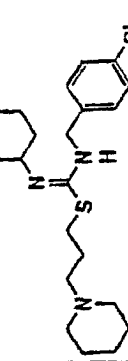
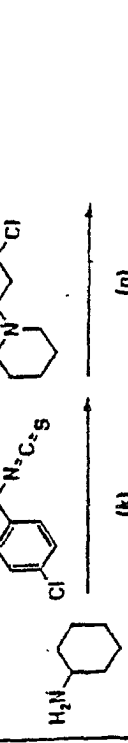

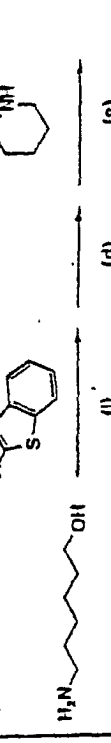

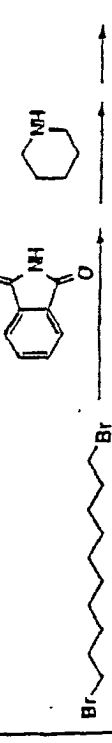

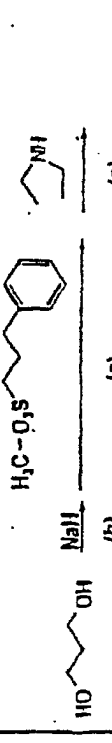
Nr.	Struktur	Synthese
137		
138		
139		
140		
141		
142		



Nr.	Struktur	Synthese
149		$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{NaH}} \text{H}_3\text{C-O}_2\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl} \xrightarrow{\text{(c)}} \text{H}_3\text{C-O}_2\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH} \xrightarrow{\text{(e)}}$
150		$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{NaH}} \text{H}_3\text{C-O}_2\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl} \xrightarrow{\text{(c)}} \text{H}_3\text{C-O}_2\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH} \xrightarrow{\text{(e)}}$
151		$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{NaH}} \text{H}_3\text{C-O}_2\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl} \xrightarrow{\text{(c)}} \text{H}_3\text{C-O}_2\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH} \xrightarrow{\text{(e)}}$
152		$\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{(l)}} \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{(d)}} \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH} \xrightarrow{\text{(e)}}$
153		$\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{(l)}} \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{(d)}} \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH} \xrightarrow{\text{(e)}}$
154		$\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{(l)}} \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{\text{(d)}} \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH} \xrightarrow{\text{(e)}}$

Nr.	Struktur	Synthese
155		
156		
157		
158		
159		

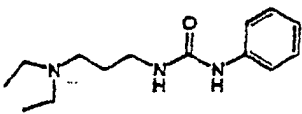
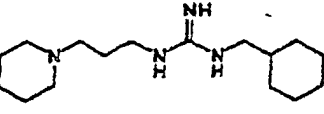
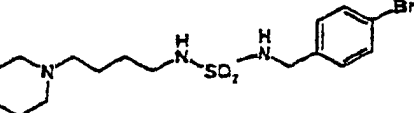
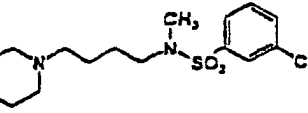
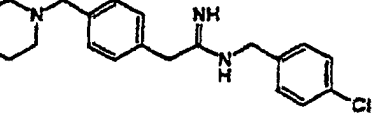
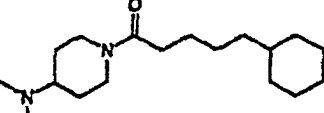


Nr.	Struktur	Synthese
165		
166		
167		
168		
169		
170		

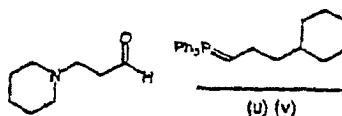
- a) THF, 10 h, RT.  
 b) THF, 10 h, Rückfluß.  
 c) THF, Tetrabutylammoniumiodid, 15-Crown-5, 24 h, Rückfluß.  
 d) Thionylchlorid, 3 h, 0°C-70°C.  
 e) Aceton, KI, 12 h, Rückfluß.  
 f) Aceton, 10 min, RT.  
 g) Aceton, 12 h, Rückfluß.  
 h) Aceton, KI, 3 T, Rückfluß.  
 i) 6N HCl, 12 h, Rückfluß.  
 k) Ether, 2 h, RT.  
 l) Ethanol, KI, Triethylamin, 12 h, Rückfluß.  
 m) Nitrobenzol, AlCl<sub>3</sub>, 3 T., RT.  
 n) DMF, KI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 22 h, Rückfluß.  
 o) Aceton, KI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 22 h, Rückfluß.  
 p) Ethanol, KI, 6 T, Rückfluß.  
 q) THF, Pd/C, 1 bar, 12 h.

r) Phenol, KI, 12 h, 150°C.

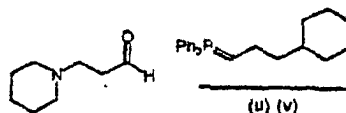
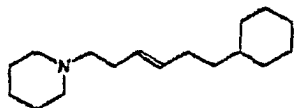
**[0126]** Die folgenden Verbindungen können gemäß den Syntheschemata hergestellt werden.

Nr.	Struktur	Synthese
171		Schema 7
	N-(3-(N,N-Diethylamino)propyl)N'-phenylharnstoff	
172		Schema 7
	N-Cyclohexylmethyl-N'-(3-piperidinopropyl)guanidin	
173		Schema 12
	N-(4-Brombenzyl)-N'-(4-piperidinobutyl)sulfamid	
174		Schema 12
	3-Chlor-N-(4-piperidinobutyl)-N-methyl-benzolsulfonamid	
175		Schema 11
	N-(4-Chlorbenzyl)-2-(4-piperidinomethyl)phenylethanamidin	
176		Schema 9
	1-(5-Cyclohexylpentanoyl)-1,4-bipiperidin	

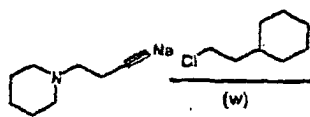
177

*cis*-1-(6-Cyclohexyl-3-hexen-1-yl)piperidin

178

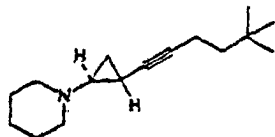
*trans*-1-(6-Cyclohexyl-3-hexen-1-yl)piperidin

179



1-(6-Cyclohexyl-3-hexin-1-yl)piperidin

180



Schema 14

1-(2-(5,5-Dimethyl-1-hexin-1-yl)cyclopropyl)piperidin

(u) Kalium-tert-butanolat, THF, 24 h, 0-50°C; (v) Chromatographische Trennung; (w) NH<sub>3</sub> (fl.), MeOH, -78-0°C.**[0127]** Die Verbindungen 1 bis 114 werden gemäß den folgenden Verfahren hergestellt.

## Verfahren A:

**[0128]** Eine Lösung von 1-Brom-5-phenoxyptan (1,4 bis 3,5 mmol) in 10 Äquivalenten des geeigneten sekundären Amins wurde unter Rühren für 48 Stunden (Verbindungen 1, 3 und 4), 24 Stunden (Verbindung 2) oder 4 Stunden (Verbindung 5) auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die überschüssige Base unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumhydroxid verdünnt. Das Produkt wurde mit Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das zurückbleibende Öl wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugeben einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Der gebildete Niederschlag wurde mit Diethylether gewaschen und aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

## Verfahren B:

**[0129]** Eine Lösung aus 1-Brom-5-phenoxyptan (0,9 bis 1,7 mmol) und einem Überschuß des geeigneten sekundären Amins (2,3 bis in 10 Äquivalente) in 10 ml absolutem Ethanol wurde unter Rühren für 48 Stunden (Verbindung 6) oder 24 Stunden (Verbindungen 7, 8, 9, 10, 11, 12 & 13, 14, 15, 16, 17 und 29) auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumhydroxid verdünnt. Das Produkt wurde mit Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die *cis*- und *trans*-Isomeren 12 und 13 wurden mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einem Lösungsmittelgemisch aus Lösungsbenzin (Siedepunkt 60-80°C), Diethylether und Triethylamin im Verhältnis von 66:33:1 getrennt, und das Elutionsmittel wurde unter vermindertem

Druck entfernt, wobei ein Öl zurückblieb. Die Verbindungen 14 und 16 wurden mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit Diethylether und Triethylamin im Verhältnis von 99:1 gereinigt, und das Elutionsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein Öl zurückblieb. Das Öl wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugeben einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt (Verbindungen 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17 und 29). Falls sich kein Niederschlag zeigte, wurde Diethylether zugegeben, um einen Niederschlag zu bilden. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und aus Isopropylalkohol (Verbindungen 6, 7, 10, 13 und 16), absolutem Ethanol (Verbindungen 8, 9, 11, 12, 15 und 29) oder Methanol (Verbindung 17) umkristallisiert. Das Öl wurde durch Zugabe von 2 N HCl in das Hydrochloridsalz umgewandelt (Verbindung 14). Der Niederschlag wurde in einer Mischung aus Chloroform und Diethylether (1:1) gebildet und aus Aceton umkristallisiert.

#### Verfahren C:

**[0130]** Eine Lösung von dem geeigneten  $\alpha$ -Brom- $\omega$ -aryloxyalkan (0,4 bis 1,4 mmol) oder  $\omega$ -Bromalkylphenylsulfid (1 mmol, Verbindungen 33 und 34) und einem Überschuß an Pyrrolidin (10 bis 15 Äquivalente) oder 3-Methylpiperidin (10 Äquivalente, Verbindung 38) in 10 ml absolutem Ethanol wurde unter Rühren für 24 Stunden oder 16 Stunden (Verbindung 47) auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumhydroxid verdünnt. Das Produkt wurde mit Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugeben einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Falls sich kein Niederschlag zeigte, wurde Diethylether zugegeben, um einen Niederschlag zu bilden. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

#### Verfahren D:

**[0131]** Eine Lösung von dem geeigneten 4'-(S-Brompentoxy)phenylketon (0,7 bis 1 mmol, Verbindungen 39, 44 und 45) oder 1-Brom-5-(4-phenoxyphenoxy)pentan (0,6 mmol, Verbindung 48) und einem Überschuß an Pyrrolidin (10 bis 15 Äquivalente) in 10 ml absolutem Ethanol wurde unter Rühren für 16 Stunden (Verbindungen 39, 44 und 48) oder 24 Stunden (Verbindung 45) auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumhydroxid verdünnt. Das Produkt wurde mit Chloroform (Verbindungen 39, 45 und 48) oder Dichlormethan (Verbindung 44) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugeben einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Der Niederschlag wurde mit Diethylether gewaschen und aus absolutem Ethanol umkristallisiert (im Falle der Verbindung 39 wurde zweimal aus absolutem Ethanol umkristallisiert).

#### Verfahren E:

1. Das Oxalat 18 wurde gemäß dem Verfahren C hergestellt. Eine Lösung von Verbindung 18 (0,57 mmol) in 10 ml Methanol und 10 ml absolutem Ethanol wurde zusammen mit 100 mg Palladium (5%) auf einem Kohlenstoffkatalysator in einen Zweihalsrundkolben, ausgestattet mit einer Gaszelle, welche mit Wasserstoff gefüllt ist, eingebracht. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur stark gerührt, und der Kolben wurde von Luft gereinigt und mit Wasserstoff gefüllt. Nach 3 Stunden wurde der Katalysator auf Celit abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wurde durch das Lösen in Methanol und das Zugeben einer Lösung von Oxalsäure (2 Äquivalente) an in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Diethylether wurde zugegeben, um einen Niederschlag zu bilden. Das Produkt wurde aus absolutem Ethanol umkristallisiert.
2. Zu einer Lösung von Verbindung 40 (0,35 mmol) in Pyridin, welche bei 0°C stark gerührt wurde, wurde ein leichter Überschuß an Benzoylchlorid (0,4 mmol) zugetropft. Das Rühren wurde nach Beendigung der Zugabe für 20 Minuten fortgesetzt. Danach wurde die Mischung über Nacht (16 Stunden) in den Kühlschrank gestellt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumhydroxid verdünnt. Das Produkt wurde mit Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugeben einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Der Niederschlag wurde in Methanol gelöst, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Feststoff wurde aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

## Verfahren F:

**[0132]** In einem unter Stickstoff gehaltenen Dreihalsrundkolben wurde eine Lösung von dem geeigneten Phenol (1,6 mmol), 3-(Diethylamino)propanol (1,5 mmol) und Triphenylphosphin (1,9 mmol) in 10 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran eingebracht. Die Mischung wurde gerührt und mit einem Eis-Salz-Bad auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von Diisopropylazodicarboxylat (2 mmol) in 10 ml Tetrahydrofuran wurde sehr langsam zugegeben (typischerweise über 40 Minuten), und man ließ die Mischung sich auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht (16 Stunden) gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (20 ml) gelöst, und das Produkt wurde mit 2 N HCl (2 × 10 ml) extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde mit Natriumhydroxid neutralisiert, und das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und einer Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugabe einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Falls sich kein Niederschlag zeigte, wurde Diethylether zugegeben, um einen Niederschlag zu bilden. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und aus absolutem Ethanol (Verbindungen 43 und 46) oder aus einer 1:1-Mischung von Methanol und absolutem Ethanol (Verbindung 42) unkristallisiert.

## Verfahren G:

**[0133]** Eine Lösung der freien Base von Verbindung 39 (0,6 mmol) oder Verbindung 46 (0,8 mmol) in 20 ml trockenem Diethylether wurde zu einer unter Stickstoff gehaltenen gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0,6 oder 0,8 mmol) in 20 ml trockenem Diethylether zugetropft. Die Mischung wurde Raumtemperatur unter Stickstoff für 2 Stunden gerührt. Eiskaltes Wasser wurde vorsichtig zugegeben, und die organische Schicht wurde dekantiert. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei ein gelbes Öl zurückblieb. Das Öl wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugabe einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Der Niederschlag wurde mit Diethylether gewaschen und aus absolutem Ethanol (Verbindung 50) oder aus Isopropylalkohol, wobei ein sehr hygroskopischer Feststoff erhalten wurde (Verbindung 63), unkristallisiert.

## Verfahren H:

**[0134]** Eine Lösung von dem geeigneten  $\alpha$ -Brom- $\omega$ -(4-cyanophenoxy)alkan (0,5 bis 0,7 mmol) und einem Überschuß des geeigneten sekundären Amins (8 bis 12 Äquivalente) in 10 ml absolutem Ethanol wurde unter Rühren für 24 Stunden (Verbindungen 54, 55, 57 und 60), 20 Stunden (Verbindung 52), 16 Stunden (Verbindungen 56, 58, 59 und 61) oder 8 Stunden (Verbindung 51) auf Rückflußtemperatur erhitzt oder wurde bei Raumtemperatur für 48 Stunden (Verbindung 53) oder 24 Stunden (Verbindung 60) gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumhydroxid verdünnt. Das Produkt wurde mit Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Verbindung 62 wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit Ethylacetat gereinigt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Für alle Verbindungen von Verfahren H wurde das zurückbleibende Öl durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugabe einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Falls sich kein Niederschlag zeigte, wurde Diethylether zugegeben, um einen Niederschlag zu bilden. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und aus absolutem Ethanol (für die Verbindungen 58 und 59 waren zwei Umkristallisierungen erforderlich) oder aus einer 1:1-Mischung von Methanol und absolutem Ethanol (Verbindung 55) unkristallisiert.

## Verfahren J:

**[0135]** Eine Lösung von Verbindung 46 (1 mmol) in 10 ml Methanol wurde bei Raumtemperatur gerührt, und eine Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (2 Äquivalente) in 2 ml Wasser wurde zugegeben. Die Mischung wurde bei 50-70°C in einem Wasserbad für 20 Minuten gerührt. Das Methanol wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumhydroxid verdünnt. Das Produkt wurde mit Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Verbindung 64 wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit Ethylacetat gereinigt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugabe einer Lösung

von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Diethylether wurde zugegeben, um einen Niederschlag zu bilden. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

**[0136]** Für Beispiel 98 wurde das Produkt durch Zugabe von 2 N HCl in das Hydrochloridsalz umgewandelt. Das Salz wurde aus absolutem Ethanol/Diethylether (1:1) umkristallisiert.

#### Verfahren K:

**[0137]** Eine Lösung von 4'-(3-Brompropoxy)acetophenon (0,8 bis 1,9 mmol) und einem Überschuß des geeigneten Piperidins (3 bis 10 Äquivalente) in 10 ml absolutem Ethanol wurden unter Rühren für 16 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumhydroxid verdünnt. Das Produkt wurde mit Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Die cis- und trans-Isomeren 67 und 70 wurden mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einem Lösungsmittelgemisch aus Diethylether, Lösungsbenzin (Siedepunkt 60-80°C) und Triethylamin im Verhältnis von 66:33:1 getrennt, und das Elutionsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein Öl zurückbleibt. Die Verbindung 75 wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit Chloroform und Methanol (1:1) gereinigt und unter vermindertem Druck eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugeben einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Falls sich kein Niederschlag zeigte, wurde Diethylether zugegeben, um einen Niederschlag zu bilden. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

#### Verfahren L:

**[0138]** In einem unter Stickstoff gehaltenen Dreihalsrundkolben wurde eine Lösung aus dem geeigneten 4'-Hydroxyphenylketon (0,9 bis 3 mmol), 3-(1-Piperidiny)propanol (0,9 bis 3 mmol) und Triphenylphosphin (1 bis 3,5 mmol) in 10 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran eingebracht. Die Mischung wurde gerührt und mit einem Eis-Salz-Bad auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von Diethylazodicarboxylat (1 bis 3,6 mmol) in 10 ml Tetrahydrofuran wurde sehr langsam zugegeben (typischerweise über 40 Minuten), und die Mischung ließ man sich auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht (16 Stunden) gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Ethylacetat (20 ml) gelöst, und das Produkt wurde mit 2 N HCl (2 × 10 ml) extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde mit Natriumhydroxid neutralisiert, und das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und einer Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit Diethylether, enthaltend 1 % Triethylamin, gereinigt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde durch das Lösen in einer kleinen Menge an absolutem Ethanol und das Zugeben einer Lösung von 2 Äquivalenten an Oxalsäure in absolutem Ethanol in das Oxalatsalz umgewandelt. Falls sich kein Niederschlag zeigte, wurde Diethylether zugegeben, um einen Niederschlag zu bilden. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

**[0139]** Für Beispiel 82 wurde das Amin durch Zugabe von 2 N HCl in das Hydrochloridsalz umgewandelt. Das Salz wurde aus absolutem Ethanol/Diethylether (1:14) umkristallisiert.

#### Verfahren M:

**[0140]** Eine Lösung von 3-(4-(Acetylphenoxy)-2-(R oder S)-methylpropyl-para-toluolsulfonat (0,55 bis 0,66 mmol) und Piperidin (5 bis 6 mmol) in 10 ml absolutem Ethanol wurde gerührt und für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde mit wäßrigem NaOH (10 ml) verdünnt, und das Öl wurde mit Diethylether (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einer 1:1-Mischung von Chloroform und absolutem Ethanol gereinigt (Beispiel 80). Nach dem Einengen wurde das Öl in etwa 2 ml absolutem Ethanol gelöst, und eine Lösung von Oxalsäure (1 bis 1,1 mmol) in 2 ml absolutem Ethanol wurde zugegeben. Der Niederschlag wurde aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

## Verfahren N:

**[0141]** Eine Lösung von 1-Brom-3-(4-substituiertes phenoxy)propan (0,4 bis 2 mmol) und dem geeignet substituierten Piperidin (2,5 bis 8 mmol) in 10 ml absolutem Ethanol wurde gerührt und für 6 bis 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde mit wäßrigem NaOH (10 ml) verdünnt, und das Öl wurde mit Diethylether (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde in etwa 5 ml Diethylether gelöst, und eine Lösung von HCl in 10 ml Diethylether wurde zugegeben. Der Niederschlag wurde aus einer 1:1- oder 1:5-Mischung aus absolutem Ethanol und Diethylether umkristallisiert (Beispiele 78, 79, 84, 87). Das Öl wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einer Mischung aus 33% Petrolether (60-80°C), 66% Diethylether und 1 % Triethylamin (Beispiele 101 und 102) oder mit 99% Diethylether und 1% Triethylamin (Beispiele 88, 94 und 95) gereinigt und eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde in etwa 5 ml absolutem Ethanol gelöst, und eine Lösung von Oxalsäure (1 bis 1,6 mmol) in 5 ml absolutem Ethanol wurde zugegeben. Der Niederschlag wurde aus absolutem Ethanol oder aus einer 1:1-Mischung von Methanol und absolutem Ethanol umkristallisiert (Beispiele 83, 85, 86, 91, 93, 100, 101 und 102). Das Produkt wurde nach der Entfernung des absoluten Ethanols in Form eines klebrigen Öls erhalten (Beispiel 92).

## Verfahren O:

**[0142]** Eine Mischung von 4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanon (200 mg, 1,2 mmol), 3-Chlorpropylpiperidinhydrochlorid (200 mg, 1 mmol) und Kaliumcarbonat (630 mg, 6 mmol) in 10 ml absolutem Ethanol wurde gerührt und für 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumhydroxid verdünnt und mit Diethylether (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die freie Base wurde in Diethylether gelöst, und eine Lösung von HCl in Diethylether wurde zugegeben. Der Niederschlag wurde aus Aceton umkristallisiert.

## Verfahren P:

**[0143]** Eine Lösung des Ketons (0,4 mmol) in 10 ml Methanol wurde bei 0°C in einem Eisbad gerührt. Zu dieser Lösung wurde NaBH<sub>4</sub> (1 mmol) portionsweise zugegeben. Die Mischung ließ man bei Raumtemperatur für 16 Stunden rühren. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Zu dem Rückstand wurde Wasser (10 ml) zugegeben, und das Produkt wurde mit Chloroform (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die freie Base wurde in absolutem Ethanol (5 ml) gelöst, und eine Lösung von Oxalsäure (1 mmol) in 5 ml absolutem Ethanol wurde zugegeben. Der Niederschlag wurde aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

## Verfahren Q:

**[0144]** Ähnlich wie Verfahren J, außer daß Methoxylamin anstelle von Hydroxylamin verwendet wurde. Für Beispiel 105 wurde das Produkt durch Zugabe von 2 N HCl in das Hydrochloridsalz umgewandelt. Das Salz wurde aus absolutem Ethanol/Diethylether (1:3) umkristallisiert.

## Verfahren R:

**[0145]** Ähnlich wie Verfahren P. Das reduzierte Produkt wurde durch Zugabe von 2 N HCl in das Hydrochloridsalz umgewandelt. Anschließend wurde das Produkt durch Zugabe von 10% wäßrigem NaOH in die freie Base umgewandelt. Im Anschluß daran wurde das Produkt durch Zugabe einer Lösung von para-Toluolsulfonsäure (1 mmol) in 5 ml absolutem Ethanol in das para-Toluolsulfonat umgewandelt. Der Niederschlag wurde aus absolutem Ethanol/Diethylether (1:3) umkristallisiert.

## Verfahren S:

**[0146]** Ähnlich wie Verfahren P. Das reduzierte Produkt wurde durch Zugabe einer Lösung von para-Toluolsulfonsäure (1 mmol) in 5 ml absolutem Ethanol in das para-Toluolsulfonat umgewandelt. Der Niederschlag wurde aus absolutem Ethanol/Diethylether (1:3) umkristallisiert.

## Zwischenverbindungen:

**[0147]** (4-Hydroxyphenyl)cyclopropylketon, Zwischenverbindung für Beispiele 76, 101 und 102. Rastogi S.N. et al., J. Med. Chem. 15 (1972), 286-291.

**[0148]** 4'-(3-Hydroxy-2-(R)-methylpropoxy)acetophenon und 4'-(3-Hydroxy-2-(S)-methylpropoxy)acetophenon, Zwischenverbindungen für Beispiele 77 und 80.

**[0149]** Eine Mischung von 4'-Hydroxyacetophenon (1,3 bis 2,8 mmol), 3-Brom-2-(R oder S)-methyl-1-propanol (1,3 bis 2,6 mmol) und Kaliumcarbonat (1,7 bis 3,6 mmol) in Aceton (20 ml) wurde gerührt und für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wurde heiß filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein Öl zurückbleibt, welches mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einer Mischung von Diethylether und Petrolether (60-80°C) gereinigt wurde. Nach dem Einengen wurde ein farbloses Öl erhalten.

NMR: 7,91 (m, 2H); 6,92 (m, 2H); 4,01 (m, 2H); 3,71 (br, 2H); 2,54 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 2,10 (br, 1H); 1,06 (d, 3H)

NMR: 7,91 (m, 2H); 6,93 (m, 2H); 4,01 (m, 2H); 3,71 (br, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,23 (m, 1H); 2,09 (br, 1H); 1,06 (d, 3H)

**[0150]** 3-(4-Acetylphenoxy)-2-(S)-methylpropyl-para-toluolsulfonat und 3-(4-Acetylphenoxy)-2-(R)-methylpropyl-para-toluolsulfonat, Zwischenverbindungen für Beispiele 77 und 80.

**[0151]** Eine Lösung von 4'-(3-Hydroxy-2-(R oder S)-methylpropoxy)acetophenon (0,7 bis 1,2 mmol) in Pyridin (5 ml) wurde bei 0°C gerührt, und para-Toluolsulfonylchlorid (1 bis 1,6 mmol) wurde portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde anschließend über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einer Mischung von 50% Diethylether und 50% Petrolether (60-80°C) gereinigt. Nach dem Einengen wurde ein farbloses Öl erhalten. Im Falle des R-Isomeren bildete das Öl eine weißen Feststoff, welcher aus absolutem Ethanol umkristallisiert wurde.

NMR: 7,91 (m, 2H); 7,74 (m, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,79 (m, 2H); 4,11 (m, 2H); 3,87 (m, 2H); 2,57 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,33 (m, 1H); 1,07 (d, 3H)

NMR: 7,88 (m, 2H); 7,71 (m, 2H); 7,21 (m, 2H); 6,75 (m, 2H); 4,07 (m, 2H); 3,83 (m, 2H); 2,53 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,30 (m, 1H); 1,04 (d, 3H)

**[0152]** 1-Brom-3-(4-nitrophenoxy)propan, Zwischenverbindung für Beispiele 83, 85 und 86. Ashley J.N. et al., J. Chem. Soc. (1958), 3298-3304.

**[0153]** 1-Brom-3-(4-propionylphenoxy)propan, Zwischenverbindung für Beispiele 88, 94 und 95.

**[0154]** Zu einer gerührten und erhitzten Mischung von 1,3-Dibrompropan (80 mmol) und Kaliumcarbonat (50 mmol) in Aceton (200 ml) wurde eine Lösung des Hydroalketons (40 mmol) in Aceton (80 ml) zugetropft. Die Umsetzung ließ über Nacht voranschreiten. Die Mischung wurde heiß filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein Öl zurückbleibt, welches in Ethylacetat gelöst wurde. Durch die Zugabe von Lösungsbenzin (60-80°C) bildete sich ein Niederschlag. Der Feststoff wurde abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

NMR: 7,96 (m, 2H); 6,93 (m, 2H); 4,18 (t, 2H); 3,62 (t, 2H); 2,96 (q, 2H); 2,34 (m, 2H); 1,22 (t, 2H)

**[0155]** (4-Hydroxyphenyl)cyclobutylketon und (4-Hydroxyphenyl)cyclopentylketon, Zwischenverbindungen für Beispiele 89 und 90.

**[0156]** Eine Mischung von Cyclobutylcarbonylchlorid (5 mmol) oder Cyclopentylcarbonylchlorid (7 mmol) und Aluminiumchlorid (15 mmol) in trockenem Dichlormethan (40 ml) wurde bei 0°C gerührt, und eine Lösung von Phenol (8 mmol) in trockenem Dichlormethan (20 ml) wurde zugetropft. Die Mischung wurde dann gerührt und unter Rückfluß für 3 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wurde Wasser unter starkem Rühren zugegeben. Die organische Schicht wurde dekantiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit Petrolether/Diethylether (2:1) gereinigt.

NMR: 7,72 (m, 2H); 6,80 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 2,45 (m, 2H); 2,15 (m, 4H)

NMR: 7,92 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 6,92 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 2,00 (m, 4H); 1,75 (m, 4H)

**[0157]** 1-Brom-3-(4-cyclopropancarbonylphenoxy)propan, Zwischenverbindung für Beispiele 101 und 102.

**[0158]** Zu einer gerührten und erhitzten Mischung von 1,3-Dibrompropan (5 mmol) und Kaliumcarbonat (3,4 mmol) in Aceton (40 ml) wurde eine Lösung von 4-Cyclopropancarbonylphenol (5 mmol) in Aceton (20 ml) zugegeben. Die Umsetzung ließ man über Nacht voranschreiten. Die Mischung wurde heiß filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein Öl zurückbleibt. Das Öl wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit Petrolether/Ethylacetat (15:1) gereinigt.

**[0159]** 4-(N,N-Dimethylsulfonamido)phenol, Zwischenverbindung für Beispiel 110. Eiel N., J. Org. Chem. 20 (1955), 1657-1660.

**[0160]** Die Verbindungen 115 bis 170 wurden gemäß den folgenden Verfahren hergestellt:

#### Beispiel 115

##### 3,3-Dimethylbutyl-3-piperidinopropylether

**[0161]** Natrium-3-piperidinopropanolat (5 mmol), 5 mmol 3,3-Dimethylbutylchlorid, eine katalytische Menge an Tetrabutylammoniumiodid und 0,5 mmol 15-Crown-5 in 10 ml trockenem Dimethylsulfoxid wurden für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Wasser wurde zugegeben, und die Mischung wurde mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (90/10), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{14}H_{29}NO \times 1,1 C_2H_2O_4$  (326,4)

Smp.: 143°C

#### CHN-Analyse

Berechnet:	C: 59,6	H: 9,63	N: 4,29
Festgestellt:	C: 59,7	H: 9,61	N: 4,30

#### Beispiel 116

##### 3-Phenylpropyl-3-piperidinopropylether

**[0162]** Natrium-3-piperidinopropanolat (20 mmol), 20 mmol 3-Phenylpropylbromid und 0,5 mmol 15-Crown-5 in 30 ml trockenem Toluol wurden für 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/wäßriges Ammoniak (90/10/0,5)). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{17}H_{27}NO \times C_2H_2O_4$  (351,4)

Smp.: 125°C

#### CHN-Analyse

Berechnet:	C: 64,9	H: 8,32	N: 3,99
Festgestellt:	C: 64,9	H: 8,13	N: 4,02

#### Beispiel 117

##### 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether

**[0163]** Natrium-3-piperidinopropanolat (20 mmol), 7 mmol 3-(4-Chlorphenyl)propylmesylat und 0,5 mmol 15-Crown-5 in 30 ml trockenem Toluol wurden für 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (90/10)). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{17}H_{26}NOCl \times C_2H_2O_4$  (385,9)

Smp.: 147°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 59,1	H: 7,31	N: 3,63
Festgestellt:	C: 59,0	H: 7,34	N: 3,60

## Beispiel 118

## 2-Benzothiazolyl-3-piperidinopropylether

**[0164]** Natrium-3-piperidinopropanolat (5 mmol) und 5 mmol 2-Chlorbenzothiazol in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Suspension wurde filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{15}H_{20}N_2OS \times C_2H_2O_4$  (366,4)

Smp.: 178,2-178,8°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 55,7	H: 6,05	N: 7,64
Festgestellt:	C: 55,6	H: 6,03	N: 7,51

## Beispiel 119

## N-Phenyl-3-piperidinopropylcarbamat

**[0165]** 3-Piperidinopropanolhydrochlorid (10 mmol) und 10 mmol Phenylisocyanat in 40 ml trockenem Acetonitril wurden für 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und anschließend wurde der Rückstand in trockenem Ethanol umkristallisiert.

SF:  $C_{15}H_{22}N_2O_2 \times HCl \times 0,1 H_2O$  (300,6)

Smp.: 169-170°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 59,9	H: 7,78	N: 9,32
Festgestellt:	C: 59,9	H: 7,64	N: 9,05

## Beispiel 120

## N-Pentyl-3-piperidinopropylcarbamat

**[0166]** 3-Piperidinopropanolhydrochlorid (4 mmol) und 4 mmol Pentylisocyanat in 20 ml trockenem Acetonitril wurden für 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/wäßriges Ammoniak (90/10/0,5)). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Salzsäure in 2-Propanol auskristallisiert.

SF:  $C_{14}H_{28}N_2O_2 \times HCl \times 0,5 H_2O$  (301,9)

Smp.: 88-89°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 55,7	H: 10,0	N: 9,28
Festgestellt:	C: 55,7	H: 9,84	N: 9,18

## Beispiel 121

## (S)-(+)-N-[2-(3,3-Dimethyl)butyl]-3-piperidinopropylcarbamat

**[0167]** 3-Piperidinopropanolhydrochlorid (5 mmol) und 5 mmol (S)-2-(3,3-Dimethyl)-butylisocyanat in 10 ml trockenem Acetonitril wurden für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (90/10), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxasäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{15}H_{30}N_2O_2 \times C_2H_2O_4 \times 0,25 H_2O$  (365,0)

Smp.: 148°C

$[\alpha]_D^{23} = +10,4^\circ$  (c = 0,495, Methanol)

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 56,0	H: 8,98	N: 7,68
Festgestellt:	C: 56,0	H: 9,01	N: 7,64

## Beispiel 122

## N-(4-Chlorbenzyl)-S-(3-piperidinopropyl)isothioharnstoff

**[0168]** 4-Chlorbenzylamin (10 mmol) wurde zu 10 mmol Benzoylisothiocyanat, gelöst in 20 ml trockenem Ether, zugetropft, gefolgt durch Rühren für 2 Stunden. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und aus Ethylacetat auskristallisiert (Ausbeute: 60%). Kaliumcarbonat (10 mmol) in 30 ml Wasser wurde zu 5 mmol des Produkts in 20 ml Ethanol zugetropft, und die Mischung wurde für 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und aus Ethylacetat/Petrolether auskristallisiert (Ausbeute: 65%). 3-Piperidinopropylchlorid-Hydrochlorid (3 mmol), 3 mmol des Produkts und eine katalytische Menge an Kaliumiodid wurden in 20 ml Ethanol für 2 Tage unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Ethanol abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Methanol/Ethylacetat (2/8) als Elutionsmittel gereinigt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mit Salzsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{16}H_{24}ClN_3S \times 2 HCl \times H_2O$  (416,8)

Smp.: 104-107,5°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 46,1	H: 6,77	N: 10,1
Festgestellt:	C: 45,9	H: 6,87	N: 9,69

## Beispiel 123

## N'-Cyclohexylthiocarbamoyl-N-1,4'-bipiperidin

**[0169]** 1,4'-Bipiperidin (5 mmol) in 10 ml trockenem Ether wurde zu 5 mmol Cyclohexylisothiocyanat in 30 ml trockenem Ether zugetropft, gefolgt durch Rühren für 2 Stunden. Die Filtration ergab einen Rückstand, welcher in Ethanol gelöst und mit Oxalsäure auskristallisiert wurde. Eine Umkristallisierung ergab das reine Produkt.

SF:  $C_{17}H_{31}N_3S \times H_2C_2O_4 \times 0,25 H_2O$  (404,1)

Smp.: 225-226°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 56,5	H: 8,35	N: 10,39
Festgestellt:	C: 56,2	H: 8,25	N: 10,33

## Beispiel 124

## N-Heptanoyl-1,4'-bipiperidin

**[0170]** 1,4'-Bipiperidin (10 mmol) in 5 ml Wasser wurde zu einer Lösung von 5 mmol n-Heptanoylchlorid in 20 ml Dioxan zugetropft. Nach Rühren für 15 Minuten wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/wäßriges Ammoniak (90/10/0,5)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxalsäure auskristallisiert.

SF:  $C_{17}H_{32}N_2O \times H_2C_2O_4$  (370,5)

Smp.: 131-132°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 61,6	H: 9,25	N: 7,56
Festgestellt:	C: 61,6	H: 9,36	N: 7,50

## Beispiel 125

## 3-Cyclopentyl-N-(3-(1-pyrrolidiny)propyl)propanamid

**[0171]** 3-Cyclopentylpropionylchlorid (5 mmol) in 10 ml Dioxan wurde zu einer Lösung von 10 mmol 1-(3-Aminopropyl)pyrrolidin in Wasser zugetropft. Nach Rühren für 4 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/wäßriges Ammoniak (90/10/1)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{17}H_{28}N_2O \times H_2C_2O_4 \times 0,5 H_2O$  (351,2)

Smp.: 89,5°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 58,1	H: 8,83	N: 7,97
Festgestellt:	C: 58,1	H: 8,76	N: 7,87

## Beispiel 126

## N-Cyclohexyl-N'-(1-pyrrolidiny-3-propyl)harnstoff

**[0172]** Unter einer Argon-Atmosphäre wurden 10 mmol Cyclohexylisocyanat langsam zu 10 mmol 1-(3-Aminopropyl)pyrrolidin in 10 ml Acetonitril zugegeben. Das Produkt fiel sofort als ein reinweißer Feststoff aus. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{14}H_{27}N_3O \times C_2H_2O_4 \times 0,25 H_2O$  (347,7)

Smp.: 113,3°C

Ausbeute: 83%

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 56,0	H: 8,45	N: 12,2
Festgestellt:	C: 55,6	H: 8,27	N: 12,0

## Beispiel 127

 $\alpha$ -(4-Acetylphenoxy)- $\alpha'$ -piperidino-p-xylo

**[0173]** Hydroxyacetophenon (2 mmol) und 5 mmol  $K_2CO_3$  wurden in 20 ml Aceton mit 2 ml DMF für 10 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde nach Zugabe von 3,5 mmol  $\alpha, \alpha'$ -Dibromxylo bei Umgebungstemperatur für 12 Stunden gerührt und nach Zugabe von 7 mmol Piperidin für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Oxalsäure auskristallisiert. Eine Um-

kristallisierung ergab das reine Produkt.

SF:  $C_{21}H_{25}NO_2 \times C_2H_2O_4$  (413,5)

Smp.: 136-137°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 66,8	H: 6,58	N: 3,39
Festgestellt:	C: 66,7	H: 6,70	N: 3,40

Beispiel 128

$\alpha$ -(4-Acetylphenoxy)- $\alpha'$ -(1-pyrrolidiny)-p-xylol

**[0174]** Hydroxyacetophenon (2 mmol) und 5 mmol  $K_2CO_3$  wurden in 20 ml Aceton mit 2 ml DMF für 10 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde nach Zugabe von 3,5 mmol  $\alpha, \alpha'$ -Dibromxylo bei Umgebungstemperatur für 12 Stunden gerührt und nach Zugabe von 7 mmol Pyrrolidin für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Oxalsäure auskristallisiert. Eine Umkristallisierung ergab das reine Produkt.

SF:  $C_{20}H_{23}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0,25 H_2O$  (404,0)

Smp.: 136-137°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 65,4	H: 6,36	N: 3,47
Festgestellt:	C: 65,6	H: 6,29	N: 3,47

Beispiel 129

$\alpha$ -(3-Phenylpropoxy)- $\alpha'$ -piperidino-p-xylol

**[0175]** 4-(Piperidinomethyl)benzoesäuremethylester (22 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran wurde zu einer Suspension von 44 mmol Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C zugetropft. Nach dem Kochen unter Rückfluß für 2 Stunden wurde eine gesättigte Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser zugetropft. Nach Rühren für 12 Stunden bei Umgebungstemperatur wurde die organische Schicht isoliert, und die wäßrige Schicht wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit Maleinsäure aus Diethylether/2-Propanol auskristallisiert (Ausbeute: 91 %). Natrium-4-(piperidinomethyl)benzylalkoholat (5 mmol) und 6 mmol 3-Phenylpropylbromid in 10 ml trockenem Toluol wurden für 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Rotationschromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid/Ammoniak-Atmosphäre als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{22}H_{29}NO \times C_2H_2O_4 \times 0,5 H_2O$  (422,5)

Smp.: 104-105°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 68,2	H: 7,63	N: 3,32
Festgestellt:	C: 68,3	H: 7,26	N: 3,36

Beispiel 130

3-(4-Chlorbenzyl)-5-(2-piperidinoethyl)-1,2,4-oxadiazol

**[0176]** Hydroxylaminhydrochlorid (20 mmol) wurde zu einer Lösung von 20 mmol Natrium in 50 ml Methanol bei 0°C zugetropft. Nach Rühren für 30 Minuten bei Umgebungstemperatur wurden 10 mmol 4-Chlorbenzylcyanid bei 0°C zugetropft. Nach dem Kochen unter Rückfluß für 6 Stunden wurde die Suspension filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde aus Diethylether auskristallisiert (Ausbeute: 41 %). Zu einer Lösung von 4 mmol des Produkts und 6 mmol 3-Piperidinopropionsäu-

remethylester in 15 ml trockenem Methanol wurden 5 mmol Natrium in 20 ml Methanol bei 0°C zugetropft. Nach Rühren für 1 Stunde unter einer Argon-Atmosphäre, gefolgt durch das Kochen unter Rückfluß für 18 Stunden, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in DMF suspendiert und für 6 Stunden bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand der organischen Schicht wurde mittels Rotationschromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid/Ammoniak-Atmosphäre als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde mit Oxasäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{16}H_{20}ClN_3O \times C_2H_2O_4$  (395,8)

Smp.: 152-154°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 54,6	H: 5,60	N: 10,6
Festgestellt:	C: 54,3	H: 5,60	N: 10,5

## Beispiel 131

## 2-((-Piperidinoethyl)amino)benzothiazol

**[0177]** 2-Chlorbenzothiazol (10 mmol), 10 mmol 2-Piperidinoethanamin und 30 mmol Triethylamin in 50 ml trockenem Ethanol wurden für 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Produkt wurde mit Salzsäure in 2-Propanol auskristallisiert und in Methanol umkristallisiert.

SF:  $C_{14}H_{19}N_3S \times 2 HCl \times 0,25 H_2O$  (338,8)

Smp.: 225°C

Ausbeute: 95%

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 49,6	H: 6,40	N: 12,4
Festgestellt:	C: 49,5	H: 6,49	N: 12,3

## Beispiel 132

## 5-Piperidinopentylamin

**[0178]** 5-Chlorvaleronitril (10 mmol), 20 mmol Piperidin, 20 mmol Kaliumcarbonat und eine katalytische Menge an Kaliumiodid in 50 ml Ethanol wurden für 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid/Methanol/wäßriges Ammoniak (90/10/1) als Elutionsmittel gereinigt (Ausbeute: 59%). Das Produkt wurde zu einer Suspension von 25 mmol Lithiumaluminiumhydrid in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C zugetropft. Nach dem Kochen unter Rückfluß für 1 Stunde wurden 10 ml einer gesättigten Lösung von Natrium/Kaliumtartrat in Wasser zugetropft. Der Rückstand wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid/Methanol/wäßriges Ammoniak (90/10/1) als Elutionsmittel gereinigt. Der Rückstand wurde mit Salzsäure aus Diethylether/2-Propanol auskristallisiert.

SF:  $C_{10}H_{22}N_2 \times 2 HCl \times 0,5 H_2O$  (252,2)

Smp.: 187°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 47,6	H: 9,99	N: 11,1
Festgestellt:	C: 47,8	H: 9,70	N: 11,0

## Beispiel 133

## 5-Nitro-2-(6-piperidinohexyl)pyridin

**[0179]** 6-Aminohexanol (15 mmol), 15 mmol 2-Chlor-5-nitropyridin, 5 ml Triethylamin und eine katalytische Menge an Kaliumiodid wurden in 30 ml Ethanol für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wur-

de abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (95/5), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (Ausbeute: 66%). Das Produkt (5 mmol) wurde in Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C gerührt, und 10 mmol Thionylchlorid wurden zugetropft. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Mischung für 2 Stunden auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel und der Überschuß an Thionylchlorid wurden abgedampft. Der ölige Rückstand wurde mit Salzsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert (Ausbeute: 95%). Das Produkt (5 mmol), 10 mmol Piperidin, 15 mmol Kaliumcarbonat und eine katalytische Menge an Kaliumiodid wurden in 30 ml Ethanol für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (95/5), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxasäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{16}H_{26}N_4O_2 \times C_2H_2O_4$  (396,4)

Smp.: 118,6-119,7°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 54,5	H: 7,12	N: 14,1
Festgestellt:	C: 54,4	H: 7,18	N: 14,2

## Beispiel 134

## 3-Nitro-2-(6-piperidinohexylamino)pyridin

**[0180]** 6-Aminohexanol (15 mmol), 15 mmol 2-Chlor-3-nitropyridin, 5 ml Triethylamin und eine katalytische Menge an Kaliumiodid wurden in 30 ml Ethanol für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (98/2), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (Ausbeute: 55%). Das Produkt (5 mmol) wurde in Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C gerührt, und 10 mmol Thionylchlorid wurden zugetropft. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Mischung für 2 Stunden auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel und der Überschuß an Thionylchlorid wurden abgedampft. Der ölige Rückstand wurde mit Salzsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert (Ausbeute: 95%). Das Produkt (5 mmol), 10 mmol Piperidin, 15 mmol Kaliumcarbonat und eine katalytische Menge an Kaliumiodid wurden in 30 ml Ethanol für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (95/5), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{16}H_{26}N_4O_2 \times C_2H_2O_4$  (396,4)

Smp.: 130,3-130,7°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 54,5	H: 7,12	N: 14,1
Festgestellt:	C: 54,3	H: 7,14	N: 13,9

## Beispiel 135

## 2-(6-Piperidinohexylamino)pyrimidin

**[0181]** 6-Aminohexanol (15 mmol), 15 mmol 2-Chlorpyrimidin, 5 ml Triethylamin und eine katalytische Menge an Kaliumiodid wurden in 30 ml Ethanol für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (98/2), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (Ausbeute: 40%). Das Produkt (5 mmol) wurde in Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C gerührt, und 10 mmol Thionylchlorid wurden zugetropft. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Mischung für 2 Stunden auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel und der Überschuß an Thionylchlorid wurden abgedampft. Der ölige Rückstand wurde mit Salzsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert (Ausbeute: 95%). Das Produkt (5 mmol), 10 mmol Piperidin, 15 mmol Kaliumcarbonat und eine katalytische Menge an Kaliumiodid wurden in 30 ml Ethanol für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (95/5), Am-

moniak-Atmosphäre}. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxasäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{15}H_{26}N_4 \times C_2H_2O_4$  (352,4)

Smp.: 150,3-150,9°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 57,9	H: 8,00	N: 15,9
Festgestellt:	C: 58,0	H: 8,14	N: 15,8

Beispiel 136

N-(6-Phenylhexyl)piperidin

**[0182]** 6-Phenylhexanol (5 mmol) wurde bei 0°C gerührt, und Thionylchlorid (10 mmol) wurde zugetropft. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur wurde die Mischung für 2 Stunden auf 60°C erwärmt. Der Überschuss an Thionylchlorid wurden abgedampft. Der ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid)(Ausbeute: 98%). Das Produkt wurde in 50 ml Ethanol gelöst, und 10 mmol  $K_2CO_3$ , 1 mmol KI und 10 mmol Piperidin wurden zugegeben. Nach dem Kochen unter Rückfluß für 6 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt und mit  $MgSO_4$  getrocknet, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/wäßriges Ammoniak (90/10/1)). Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Methanol auskristallisiert.

SF:  $C_{17}H_{27}N \times C_2H_2O_4$  (335,5)

Smp.: 152°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 68,0	H: 8,71	N: 4,18
Festgestellt:	C: 68,0	H: 8,67	N: 4,05

Beispiel 137

$\alpha$ -(4-Acetylphenoxy)- $\alpha'$ -(4-methylpiperidino)-p-xylo

**[0183]**  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-para-xylo (30 mmol), 4-Hydroxyacetophenon (20 mmol) und Kaliumcarbonat (50 mmol) wurden in 50 ml Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Petroether/Methanol (60/38/2)). Das Produkt (2 mmol), 4-Methylpiperidin (6 mmol), Kaliumcarbonat (8 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{22}H_{27}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0,75 H_2O$  (440,7)

Smp.: 145°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 65,41	H: 6,92	N: 3,18
Festgestellt:	C: 65,12	H: 6,69	N: 3,17

Beispiel 138

$\alpha$ -(4-Acetylphenoxy)- $\alpha'$ -(3,5-cis-dimethylpiperidino)-p-xylo

**[0184]** Gemäß dem in Beispiel 137 beschriebenen Verfahren wurden der erhaltene Ether (2 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (Mischung von cis und trans, 8 mmol), Kaliumcarbonat (8 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt und auf diese Weise von dem korres-

pondierenden Diastereomer getrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{23}H_{29}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0,5 H_2O$  (450,2)

Smp.: 148°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 66,69	H: 7,11	N: 3,11
Festgestellt:	C: 66,95	H: 7,30	N: 3,20

Beispiel 139

$\alpha$ -(4-Acetylphenoxy)- $\alpha'$ -(3,5-trans-dimethylpiperidino)-p-xylo

**[0185]** Gemäß dem in Beispiel 137 beschriebenen Verfahren wurden der erhaltene Ether (2 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (Mischung von cis und trans, 8 mmol), Kaliumcarbonat (8 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt und auf diese Weise von dem korrespondierenden Diastereomer getrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{23}H_{29}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0,5 H_2O$  (450,2)

Smp.: 141°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 66,69	H: 7,11	N: 3,11
Festgestellt:	C: 66,94	H: 7,17	N: 3,19

Beispiel 140

$\alpha$ -(4-Acetylphenoxy)- $\alpha'$ -(2-methylpyrrolidino)-p-xylo

**[0186]** Gemäß dem in Beispiel 137 beschriebenen Verfahren wurden der erhaltene Ether (2 mmol), 2-Methylpyrrolidin (6 mmol), Kaliumcarbonat (8 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde mit Salzsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert. Eine Umkristallisierung ergab das reine Produkt.

SF:  $C_{21}H_{25}NO_2 \times HCl \times 0,25 H_2O$  (361,1)

Smp.: 324°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 69,26	H: 7,00	N: 3,85
Festgestellt:	C: 69,52	H: 7,12	N: 3,85

Beispiel 141

$\alpha$ -(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)- $\alpha'$ -piperidino-p-xylo

**[0187]** Eine Lösung, enthaltend 1,4-Benzoldimethanol (30 mmol), Natriumhydrid (25, mmol), katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumiodid und 15-Crown-5 (0,5 mmol) in Tetrahydrofuran, wurde für 10 Minuten gerührt. Cyclopropyl-4-fluorphenylketon (20 mmol) wurde zugegeben, und die Lösung wurde für 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenechlorid/Methanol (98/2)). Das Produkt (4 mmol) wurde bei 0°C zu Thionylchlorid (8 mmol) zugegeben. Die Temperatur wurde für 3 Stunden auf 70°C erhöht. Überschüssiges Thionylchlorid wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenechlorid/Methanol (95/5)). Das Produkt (2 mmol),

Piperidin (4 mmol), katalytische Mengen an Kaliumiodid und Kaliumcarbonat (6 mmol), gelöst in Aceton, wurden für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Das Rohprodukt wurde mit Wasser gewaschen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{23}H_{27}NO_2 \times C_2H_2O_4$  (439,2)

Smp.: 194°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 68,33	H: 6,61	N: 3,19
Festgestellt:	C: 68,38	H: 6,78	N: 3,29

## Beispiel 142

 $\alpha$ -(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)- $\alpha'$ -(4-methylpiperidino)-p-xylo

**[0188]** Gemäß dem in Beispiel 141 beschriebenen Verfahren wurden das erhaltene Chlorid (2 mmol), 4-Methylpiperidin (4 mmol), Kaliumcarbonat (6 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Das Rohprodukt wurde mit Wasser gewaschen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{24}H_{29}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0,75 H_2O$  (466,7)

Smp.: 169-170°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 66,91	H: 6,96	N: 2,99
Festgestellt:	C: 66,85	H: 6,83	N: 2,96

## Beispiel 143

 $\alpha$ -(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)- $\alpha'$ -pyrrolidino-p-xylo

**[0189]** Gemäß dem in Beispiel 141 beschriebenen Verfahren wurden das erhaltene Chlorid (2 mmol), Pyrrolidin (4 mmol), katalytische Mengen an Kaliumiodid und Kaliumcarbonat (6 mmol) in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Das Rohprodukt wurde mit Wasser gewaschen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{22}H_{25}NO_2 \times C_2H_2O_4 \times 0,5 H_2O$  (434,2)

Smp.: 179°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 66,38	H: 6,45	N: 3,22
Festgestellt:	C: 66,61	H: 6,45	N: 3,22

## Beispiel 144

## 3-Phenylpropyl-3-(4-methylpiperidino)propylether

**[0190]** 3-Phenylpropylmesilat (18 mmol), katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumiodid und 15-Crown-5 (0,5 mmol) wurden unter einer Argon-Atmosphäre zu einer Lösung von 1,3-Propandiol (25 mmol) und Natriumhydrid (25 mmol) in Tetrahydrofuran, welches über Nacht gerührt worden war, zugegeben. Die Mischung wurde für 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylchlorid/Methanol (95/5)). Das Produkt (8 mmol) wurde bei 0°C zu Thionylchlorid (16 mmol) zugegeben. Die Temperatur wurde für 3 Stunden auf 70°C erhöht. Überschüssiges Thionylchlorid wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylchlorid), und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem

Druck abgedampft. Das erhaltene Chlorid (5 mmol), 4-Methylpiperidin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin (66/33/1) und mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{18}H_{29}NO \times C_2H_2O_4$  (365,4)

Smp.: 119-120°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 65,73	H: 8,55	N: 3,83
Festgestellt:	C: 65,44	H: 8,83	N: 3,79

## Beispiel 145

## 3-Phenylpropyl-3-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propylether

**[0191]** Gemäß dem in Beispiel 144 beschriebenen Verfahren wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (Mischung von cis und trans, 10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt und auf diese Weise von dem korrespondierenden Diastereomer getrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{19}H_{31}NO \times C_2H_2O_4$  (379,5)

Smp.: 107-108°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 66,46	H: 8,76	N: 3,69
Festgestellt:	C: 66,42	H: 8,54	N: 3,67

## Beispiel 146

## 3-Phenylpropyl-3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propylether

**[0192]** Gemäß dem in Beispiel 143 beschriebenen Verfahren wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (Mischung von cis und trans, 10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt und auf diese Weise von dem korrespondierenden Diastereomer getrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{19}H_{31}NO \times C_2H_2O_4$  (379,5)

Smp.: 123,5°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 66,46	H: 8,76	N: 3,69
Festgestellt:	C: 66,35	H: 8,72	N: 3,75

## Beispiel 147

## 3-Phenylpropyl-3-(3-methylpiperidino)propylether

**[0193]** Gemäß dem in Beispiel 143 beschriebenen Verfahren wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3-Methylpiperidin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO x C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (365,4)

Smp.: 123°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 65,73	H: 8,55	N: 3,83
Festgestellt:	C: 65,39	H: 8,72	N: 3,79

## Beispiel 148

## 3-Phenylpropyl-3-pyrrolidinopropylether

**[0194]** Gemäß dem in Beispiel 143 beschriebenen Verfahren wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), Pyrrolidin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO x C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (337,4)

Smp.: 105,5°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 64,07	H: 8,07	N: 4,15
Festgestellt:	C: 63,85	H: 7,84	N: 4,13

## Beispiel 149

## 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(4-methylpiperidino)propylether

**[0195]** 3-(4-Chlorphenyl)propylmesilat (18 mmol), katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumiodid und 15-Crown-5 (0,5 mmol) wurden unter einer Argon-Atmosphäre zu einer Lösung von 1,3-Propanediol (25 mmol) und Natriumhydrid (25 mmol) in Tetrahydrofuran, welches über Nacht gerührt worden war, zugegeben. Die Mischung wurde für 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (95/5)). Das Produkt (8 mmol) wurde bei 0°C zu Thionylchlorid (16 mmol) zugegeben. Die Temperatur wurde für 3 Stunden auf 70°C erhöht. Überschüssiges Thionylchlorid wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid), und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft. Das erhaltene Chlorid (5 mmol), 4-Methylpiperidin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin (66/33/1) und mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NOCl x C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (399,9)

Smp.: 116°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 60,08	H: 7,56	N: 3,50
Festgestellt:	C: 59,78	H: 7,33	N: 3,49

## Beispiel 150

## 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(3,5-cis-dimethylpiperidino)propylether

**[0196]** Gemäß dem in Beispiel 149 beschriebenen Verfahren wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (Mischung von cis und trans, 10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt und auf diese Weise von dem korrespondierenden Diastereomer getrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin

(66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{19}H_{30}NOCl \times C_2H_2O_4 \times 0,25 H_2O$  (418,5)

Smp.: 117,5°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 66,46	H: 8,76	N: 3,69
Festgestellt:	C: 66,42	H: 8,54	N: 3,67

Beispiel 151

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

**[0197]** Gemäß dem in Beispiel 149 beschriebenen Verfahren wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), 3,5-Dimethylpiperidin (Mischung von cis und trans, 10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt und auf diese Weise von dem korrespondierenden Diastereomer getrennt (Elutionsmittel: Diethylether/Petrolether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{19}H_{30}NOCl \times C_2H_2O_4$  (413,4)

Smp.: 150°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 60,93	H: 7,79	N: 3,38
Festgestellt:	C: 60,95	H: 7,39	N: 3,34

Beispiel 152

4-(6-Piperidinohexylamino)chinolin

**[0198]** 6-Aminohexanol (15 mmol), 4-Chlorchinolin (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Ethanol für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (98/2), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (5 mmol) wurde bei 0°C zu Thionylchlorid (10 mmol) zugegeben. Die Temperatur wurde für 3 Stunden auf 70°C erhöht. Überschüssiges Thionylchlorid wurde abgedampft. Der Rückstand wurde aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert. Das Produkt (5 mmol), Piperidin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Methanol/Triethylamin (95/5/2)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{20}H_{29}N_3 \times 2 C_2H_2O_4 \times 0,5 H_2O$  (500,6)

Smp.: 167,3-168,1°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 57,6	H: 6,85	N: 8,39
Festgestellt:	C: 57,7	H: 6,55	N: 8,42

Beispiel 153

2-Methyl-4-(3-piperidinopropylamino)chinolin

**[0199]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 152 angegebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 3-Aminopropanol (15 mmol), 4-Chlor-2-methylchinolin (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Endprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (95/5)). Das Lösungsmittel wurde un-

ter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{18}H_{25}N_3 \times 2 C_2H_2O_4$  (463,5)

Smp.: 185,5-186,3°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 57,0	H: 6,31	N: 9,07
Festgestellt:	C: 56,9	H: 6,19	N: 8,98

Beispiel 154

2-Methyl-4-(6-piperidinohexylamino)chinolin

**[0200]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 152 angegebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 6-Aminohexanol (15 mmol), 4-Chlor-2-methylchinolin (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Endprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (95/5)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{21}H_{31}N_3 \times 2 C_2H_2O_4 \times 0,75 H_2O$  (519,1)

Smp.: 193,6-194,0°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 57,9	H: 7,09	N: 8,10
Festgestellt:	C: 57,8	H: 7,08	N: 7,85

Beispiel 155

7-Chlor-4-(3-piperidinopropylamino)chinolin

**[0201]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 152 angegebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 3-Aminohexanol (15 mmol), 4,7-Dichlorchinolin (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Endprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (90/10)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{17}H_{22}ClN_3 \times 2 C_2H_2O_4$  (483,9)

Smp.: 202,9-204,0°C

CHN-Analyse

Berechnet:	C: 52,1	H: 5,42	N: 8,68
Festgestellt:	C: 51,9	H: 5,25	N: 8,65

Beispiel 156

7-Chlor-4-(4-piperidinobutylamino)chinolin

**[0202]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 152 angegebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 3-Aminobutanol (15 mmol), 4,7-Dichlorchinolin (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Endprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (90/10)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub> x 2 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> x 0,5 H<sub>2</sub>O (506,9)

Smp.: 162,6-163,5°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 52,1	H: 5,76	N: 8,28
Festgestellt:	C: 52,2	H: 5,64	N: 8,15

## Beispiel 157

## 7-Chlor-4-(6-piperidinoctylamino)chinolin

**[0203]** 1,8-Dibromoctan (30 mmol), Kaliumphthalimid (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton für 3 Tage unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Petrolether (60/40)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (12,5 mmol), Piperidin (50 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel und das Piperidin wurden abgedampft. Der Rückstand wurde mit Salzsäure (2 N) und mit einer Kaliumcarbonatlösung behandelt und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in Salzsäure (6 N) für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde mit einer Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde abgedampft, und das Produkt wurde mittels Flashchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Triethylamin/Methanol (90/10/2)). Das Produkt (5 mmol), 4,7-Dichlorchinolin (5 mmol) und katalytischen Mengen an Kaliumiodid wurden mit 10 g Phenol für 12 Stunden zum Schmelzen gebracht. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (95/5)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub> x 2 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (554,0)

Smp.: 150,7-150,9°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 56,4	H: 6,55	N: 7,58
Festgestellt:	C: 56,2	H: 6,48	N: 7,42

## Beispiel 156

## 7-Chlor-4-(10-piperidinodecylamino)chinolin

**[0204]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 157 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 1,10-Dibromdecan (30 mmol), Kaliumphthalimid (15 mmol) und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Endprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (95/5)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub> x 2 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (582,1)

Smp.: 151,2-151,5°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 57,8	H: 6,93	N: 7,22
Festgestellt:	C: 57,4	H: 6,81	N: 7,07

## Beispiel 159

## 7-Chlor-4-(12-piperidinododecylamino)chinolin

**[0205]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 157 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 1,12-Dibromdodecan (30 mmol), Kaliumphthalimid (15 mmol) und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie

gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (95/5)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxasäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{26}H_{40}ClN_3 \times 2 C_2H_2O_4$  (610,2)

Smp.: 141,6-142,9°C

#### CHN-Analyse

Berechnet:	C: 59,1	H: 7,27	N: 6,89
Festgestellt:	C: 58,7	H: 7,30	N: 6,78

#### Beispiel 160

#### 7-Chlor-4-(4-(3-piperidinopropoxy)phenylamino)chinolin

**[0206]** 4-Hydroxyanilin (11 mmol), 4,7-Dichlorchinolin (10 mmol), 1 ml 2 N Salzsäure und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Produkt wurde filtriert. Das Produkt (5 mmol), 3-Piperidinopropylchlorid-Hydrochlorid (5 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton für 22 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Produkt wurde filtriert und mittels Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylchlorid/Petrolether/Triethylamin (95/25/5)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{23}H_{26}ClN_3 \times 2 C_2H_2O_4 \times 0,25 H_2O$  (580,5)

Smp.: 189,8-190,3°C

#### CHN-Analyse

Berechnet:	C: 55,9	H: 5,29	N: 7,23
Festgestellt:	C: 55,7	H: 5,43	N: 7,14

#### Beispiel 161

#### 7-Chlor-4-(2-(4-(3-piperidinopropoxy)phenyl)ethylamino)chinolin

**[0207]** Tyramin (10 mmol), 4,7-Dichlorchinolin und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in 10 g Phenol bei 150°C für 12 Stunden zum Schmelzen gebracht. Der Rückstand wurde mit Salzsäure aus Ethylacetat/Wasser auskristallisiert. Das Produkt (5 mmol), 3-Piperidinopropylchlorid-Hydrochlorid (5 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in N,N-Dimethylformamid für 22 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether/Triethylamin (95/50/5)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxasäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{25}H_{30}ClN_3 \times 2 C_2H_2O_4 \times H_2O$  (622,1)

Smp.: 149,8-150,2°C

#### CHN-Analyse

Berechnet:	C: 56,0	H: 5,83	N: 6,75
Festgestellt:	C: 55,7	H: 5,77	N: 6,46

#### Beispiel 162

#### 4-(6-Piperidinohexanoyl)phenyl-3-piperidinopropylether

**[0208]** 3-Phenoxypropylbromid (10 mmol), Piperidin (20 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und das Produkt wurde mit Salzsäure aus Isopropanol/Diethylether auskristallisiert. Das Produkt (5 mmol) wurde zu einer Lösung von 6-Bromhexanoylchlorid (7,5 mmol) und Aluminiumtrichlorid (22,5 mmol) in 10 ml Nitrobenzol zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Tage gerührt. Ethylacetat wurde zugegeben, und die

Mischung wurde mit Salzsäure (6 N) extrahiert. Die Lösung wurde mit einer Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (2,5 mmol), Piperidin (5 mmol), Kaliumcarbonat (7,5 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Petrolether/Methanol (96/3/3)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{25}H_{40}N_2O_2 \times 2 C_2H_2O_4 \times H_2O$  (580,7)

Smp.: 149,1-149,5°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 60,0	H: 7,64	N: 4,82
Festgestellt:	C: 59,9	H: 7,59	N: 4,81

## Beispiel 163

## 5-Nitro-2-(5-piperidinopentylamino)pyridin

**[0209]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 152 angegebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 5-Aminopentanol (15 mmol), 2-Chlor-5-nitropyridin (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Endprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (90/10)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{15}H_{24}N_4O_2 \times C_2H_2O_4$  (382,4)

Smp.: 95,7-96,0°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 53,4	H: 6,85	N: 14,65
Festgestellt:	C: 53,6	H: 7,00	N: 14,55

## Beispiel 164

## 3-Nitro-2-(6-piperidinopentylamino)pyridin

**[0210]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 152 angegebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 5-Aminopentanol (15 mmol), 2-Chlor-3-nitropyridin (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Endprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (95/5), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF:  $C_{15}H_{24}N_4O_2 \times C_2H_2O_4 \times 0,25 H_2O$  (386,9)

Smp.: 148,5-149,2°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 52,8	H: 6,90	N: 14,48
Festgestellt:	C: 52,8	H: 6,80	N: 14,51

## Beispiel 165

## 5-Amino-2-(6-piperidinopentylamino)pyridin

**[0211]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 152 angegebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 5-Aminopentanol (15 mmol), 2-Chlor-5-nitropyridin (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol (95/5), Ammoniak-Atmos-

phäre) und in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. 100 mg Palladium/Aktivkohle (10%) wurden zugegeben, und die Mischung wurde bei 1 bar H<sub>2</sub> für 12 Stunden hydriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub> x 2 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (442,5)

Smp.: 85,7-87,3°C

#### CHN-Analyse

Berechnet:	C: 51,6	H: 6,83	N: 12,66
Festgestellt:	C: 51,4	H: 6,81	N: 12,83

#### Beispiel 166

#### 2-(6-Piperidinohexylamino)chinolin

**[0212]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 152 angegebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 6-Aminohexanol (15 mmol), 2-Chlorchinolin (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Endprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Triethylamin (95/5)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub> x 2 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> x 0,75 H<sub>2</sub>O (505,1)

Smp.: 90,7-91,5°C

#### CHN-Analyse

Berechnet:	C: 57,1	H: 6,88	N: 8,32
Festgestellt:	C: 57,1	H: 6,54	N: 8,17

#### Beispiel 167

#### N-(4-Chlorbenzyl)-N-cyclohexyl-3-piperidinopropyl-isothioharnstoff

**[0213]** Cyclohexylamin (10 mmol) wurde zu 4-Chlorbenzylisothiocyanat (10 mmol), gelöst in 20 ml trockenem Ether, zugetropft. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und aus Ethylacetat auskristallisiert. 3-Piperidinopropylchlorid-Hydrochlorid (3 mmol), das Produkt (3 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Ethanol für 6 Tage unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Ethanol abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenechlorid/Methanol (95/5)). Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mit Salzsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>S x 2 HCl x H<sub>2</sub>O (499,0)

Smp.: 103,0-107,0°C

#### CHN-Analyse

Berechnet:	C: 53,0	H: 7,68	N: 8,42
Festgestellt:	C: 52,6	H: 7,88	N: 8,24

#### Beispiel 168

#### 2-(6-Piperidinohexylamino)benzothiazol

**[0214]** Die Synthese und die Reinigung wurden gemäß dem in Beispiel 152 angegebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 6-Aminohexanol (15 mmol), 2-Chlorbenzothiazol (15 mmol), 5 ml Triethylamin und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Endprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenechlorid/Methanol (95/5), Ammoniak-Atmosphäre). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>S x 1,9 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (488,6)

Smp.: 98,5-101,8°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 53,6	H: 6,35	N: 8,60
Festgestellt:	C: 54,0	H: 6,43	N: 8,33

## Beispiel 169

## 10-Piperidinodecylamin

**[0215]** Die Synthese wurde gemäß dem in Beispiel 157 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Reagenzien 1,10-Dibromdecan (30 mmol), Kaliumphthalimid (15 mmol) und katalytischen Mengen an Kaliumiodid im ersten Schritt durchgeführt. Das Produkt (12,5 mmol), Piperidin (50 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid wurden in Aceton für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel und das Piperidin wurden abgedampft. Der Rückstand wurde mit Salzsäure (2 N) und mit einer Kaliumcarbonatlösung behandelt und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in Salzsäure (6 N) für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde mit einer Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde abgedampft, und das Produkt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Triethylamin/Methanol (90/10/2)). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> x 2 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> x 0,75 H<sub>2</sub>O (434,0)

Smp.: 116,1-117,2°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 52,6	H: 8,71	N: 6,45
Festgestellt:	C: 52,5	H: 8,70	N: 6,35

## Beispiel 170

## 3-Phenylpropyl-3-(N,N-diethylamino)propylether

**[0216]** Gemäß dem in Beispiel 144 beschriebenen Verfahren wurden das erhaltene Chlorid (5 mmol), Diethylamin (10 mmol), Kaliumcarbonat (15 mmol) und katalytische Mengen an Kaliumiodid in Aceton gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Diethylether/Petroether/Triethylamin (66/33/1)). Das Produkt wurde mit Oxalsäure aus Diethylether/Ethanol auskristallisiert.

SF: C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO x C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (340,3)

Smp.: 80°C

## CHN-Analyse

Berechnet:	C: 63,69	H: 8,61	N: 4,13
Festgestellt:	C: 63,52	H: 8,40	N: 4,06

## Pharmakologische Studie

**[0217]** Die Wechselwirkung von Verbindungen mit dem H<sub>3</sub>-Rezeptor wird in vitro durch die Messung der Freisetzung von neu synthetisiertem, tritiummarkiertem Histamin aus Synaptosomen der Hirnrinde einer Ratte, welche mit tritiummarkiertem Histidin vorinkubiert wurden, nachgewiesen (Garbarg et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 263 (1992), 304-310). Die H<sub>3</sub>-Wirksamkeit von Agonisten wird durch die Hemmung der Freisetzung von tritiummarkiertem Histamin gemessen, und die Wirksamkeit von Antagonisten wird durch die progressive Aufhebung der Hemmung der Freisetzung durch den selektiven H<sub>3</sub>-Agonisten (R)-α-Methylhistamin gemessen (Arrang et al., Nature 327 (1987), 117-123).

**[0218]** Die Wechselwirkung von Verbindungen mit dem H<sub>3</sub>-Rezeptor wird in vitro durch das von Ligneau et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 271 (1994), 452-459, beschriebene Verfahren am Ileum eines Meerschweinchens

nachgewiesen.

[0219] Kurz zusammengefaßt wurden longitudinale Muskelstreifen aus dem Dünndarm eines Meerschweinchens freipräpariert und in einem mit O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> (95%/5%) begasten, modifizierten Krebs-Ringer-Bicarbonatmedium bei +37°C in Gegenwart von 1 µM Mepyramin inkubiert, um den H<sub>1</sub>-Rezeptor zu blockieren. Nach der Gleichgewichtseinstellung wurde die Kontraktionsaktivität unter Stimulation (Rechteckimpulse von 15 V, 0,5 msec, 0,1 Hz) aufgezeichnet.

[0220] Konzentration-Antwort-Kurven der Wirkung von (R)-α-Methylhistamin allein oder zusammen mit dem Antagonisten wurden erstellt.

[0221] Die Wirkungen von Agonisten und Antagonisten wurden in vivo durch die Messung der Telemethylhistamin-Konzentrationsvariationen im Gehirn von Mäusen abgeschätzt (Garbarg et al., J. Neurochem. 53 (1989), 1724-1730). Zu verschiedenen Zeitpunkten nach der p.o.-Verabreichung der Verbindungen wird die Wirkung von Agonisten und Antagonisten durch die Erniedrigung bzw. Erhöhung des induzierten Telemethylhistamin-Spiegels nachgewiesen.

[0222] Die Veränderungen werden mit denjenigen verglichen, welche durch Referenzverbindungen induziert wurden, die in einer hohen Dosierung verabreicht worden waren, und dies ermöglicht die Berechnung des ED<sub>50</sub>-Werts für jede Verbindung, welcher der Dosis entspricht, die für eine halbe maximale Wirkung verantwortlich ist.

[0223] Die Ergebnisse sind nachstehend aufgeführt oder in den folgenden Tabellen II und III aufgeführt:

- Beispiel 59: 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]piperidin, ED<sub>50</sub> = 0,02 mg/kg
- Beispiel 74: 1-[3-(4-Butyrylphenoxy)propyl]piperidin, ED<sub>50</sub> = 0,21 mg/kg
- Beispiel 76: 1-[3-(4-Cyclopropancarbonylphenoxy)propyl]piperidin, ED<sub>50</sub> = 0,18 mg/kg
- Beispiel 88: 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-3-methylpiperidin, ED<sub>50</sub> = 0,14 mg/kg
- Beispiel 101: 1-[3-(4-Cyclopropancarbonylphenoxy)propyl]-trans-3,5-dimethylpiperidin, ED<sub>50</sub> = 0,17 mg/kg

Tabelle II

Bsp. Nr.	X	n	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (n <sub>3</sub> = 1)	Ki (nM)	ED <sub>50</sub> (mg/kg/p.o.)
18	O	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	p-NO <sub>2</sub>	39 ± 11	1.1
43	O	3	Et, Et	p-CN	95 ± 28	0.50
46	O	3	Et, Et	p-CH <sub>3</sub> CO	20 ± 7	0.44
50	O	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	p-CH <sub>3</sub> CH(OH)	28 ± 7	1.0
56	O	4	Et, Et	p-CN	62 ± 15	1.1
59	O	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-CN	11 ± 2	0.20
60	O	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	p-CN	8.7 ± 2.1	0.64
63	O	3	Et, Et	p-CH <sub>3</sub> CH(OH)	60 ± 18	0.45
64	O	3	Et, Et	p-CH <sub>3</sub> C=N(OH)	2.7 ± 0.9	0.8
66	O	3	-(3-Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-CH <sub>3</sub> CO	3.7 ± 0.5	0.3
68	O	3	-(4-Me)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-CH <sub>3</sub> CO	4.6 ± 2.0	0.5
69	O	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO	4.7 ± 0.8	0.6

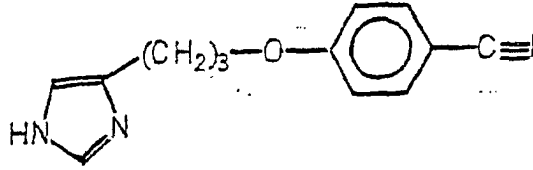
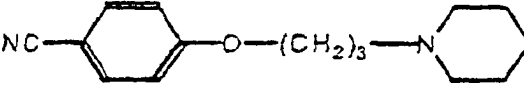
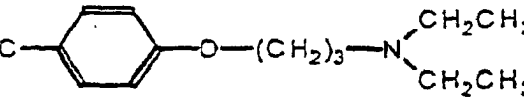
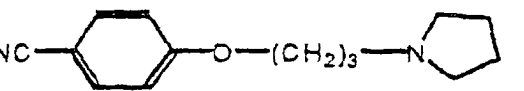
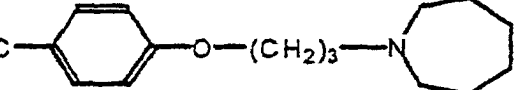
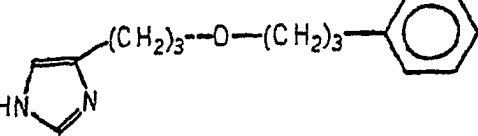
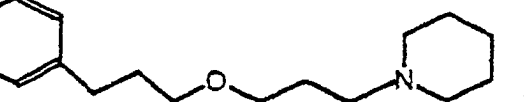
Tabelle III

Beispiel Nr.	H <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist-Aktivität pA <sub>2</sub> (Meerschweinchen-Ileum)
120	6.3
124	6.4
130	7.2
131	6.6
136	6.5

[0224] Es wurde festgestellt, daß sämtliche der obigen Verbindungen H<sub>3</sub>-Antagonisten sind.

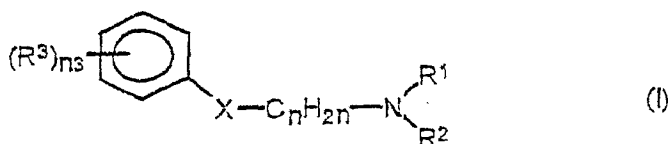
[0225] Vergleichsdaten, welche die Aktivität von Imidazolderivaten und der erfindungsgemäßen Nicht-Imidazolanaloga betreffen, sind nachstehend in Tabelle IV aufgeführt.

Tabelle III

Imidazolderivate	Erfindungsgemäße Nicht-Imidazolanaloga
 <p data-bbox="263 548 518 638"> <math>K_i = 12 \text{ nM}</math>  <math>ED_{50} = 0.54 \text{ mg/kg}</math> </p>	<p data-bbox="758 347 861 369">Bsp. 59:</p>  <p data-bbox="837 548 1093 638"> <math>K_i = 11 \text{ nM}</math>  <math>ED_{50} = 0,20 \text{ mg/kg}</math> </p> <p data-bbox="758 660 861 683">Bsp. 43:</p>  <p data-bbox="837 862 1093 952"> <math>K_i = 95 \text{ nM}</math>  <math>ED_{50} = 0.50 \text{ mg/kg}</math> </p> <p data-bbox="758 974 861 996">Bsp. 58:</p>  <p data-bbox="837 1232 981 1265"> <math>K_i = 20 \text{ nM}</math> </p> <p data-bbox="758 1288 861 1310">Bsp. 60:</p>  <p data-bbox="837 1489 965 1523"> <math>K_i = 9 \text{ nM}</math> </p>
 <p data-bbox="263 1769 391 1803"> <math>K_i = 17 \text{ nM}</math> </p>	<p data-bbox="758 1556 861 1579">Bsp. 116:</p>  <p data-bbox="837 1769 965 1803"> <math>K_i = 15 \text{ nM}</math> </p>

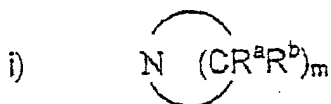
### Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I):



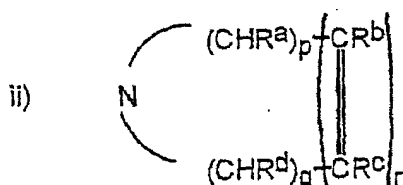
worin:

- $C_nH_{2n}$  eine lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit n im Bereich von 2 bis 8 ist;
- X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist;
- $R^1$  und  $R^2$  identisch oder unterschiedlich sein können und jeweils unabhängig voneinander darstellen:
  - eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, oder einen gesättigten Carbocyclus, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome,
  - oder welche zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind,
  - einen gesättigten stickstoffhaltigen Ring



mit m im Bereich von 2 bis 8 oder

- einen nichtaromatischen ungesättigten stickstoffhaltigen Ring



wobei p und q unabhängig voneinander 0 bis 3 bedeuten und r 0 bis 4 bedeutet, unter der Voraussetzung, dass p und q nicht gleichzeitig 0 sind und dass  $2 \leq p + q + r \leq 8$  gilt,

wobei  $R^{a-d}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, oder ein gesättigter Carbocyclus, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome, oder eine Carbalkoxygruppe ist, oder

- eine Morpholinogruppe, oder
- eine N-substituierte Piperazinogruppe:



- wobei R eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, oder ein gesättigter Carbocyclus, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome, eine Carbalkoxy-, Aryl-, Arylalkyl-, Alkanoyl- oder Aroylgruppe ist, bilden;

-  $n^3$  eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist; und

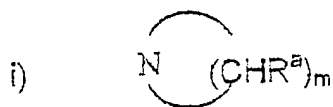
-  $R^3$  jeweils unabhängig voneinander darstellt

- ein Halogenatom,
  - eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, oder einen gesättigten Carbocyclus, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome, eine Trifluormethyl-, Aryl-, Alkoxy-,  $\alpha$ -Alkyloxyalkyl-, Aryloxy-, Nitro-, Formyl-, Alkanoyl-, Aroyl-, Arylalkanoyl-, Amino-, Carboxamido-, Cyano-, Alkyloximino-, Aryloximino-, Alkylalkoximino-,  $\alpha$ -Hydroxyalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Sulfamido-, Sulfamoyl-, Sulfonamido-, Carboxamid-, Carbonylcycloalkyl-, Alkylcarbonylalkyl-, Carbalkoxy-, Arylalkyl- oder Oximgruppe,
  - oder zusammen mit den Kohlenstoffatomen des Phenylrings, an welchen er gebunden ist, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring oder einen Benzolring bildet;
- sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze, deren Hydrate, deren hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen und deren optische Isomere, Racemate, Diastereoisomere und Enantiomere, zur Herstellung eines Medikaments, welches als ein Ligand des Histamin- $H_3$ -Rezeptors wirkt.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, sind.

3. Verwendung nach Anspruch 2, worin  $R^1$  und  $R^2$  jeweils eine Ethylgruppe sind.

4. Verwendung nach Anspruch I, worin  $-NR^1R^2$  ein gesättigter stickstoffhaltiger Ring ist;



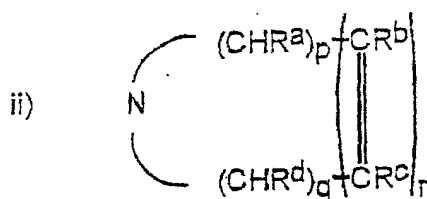
wobei m wie in Anspruch 1 definiert ist.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass m 4, 5 oder 6 ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass  $-NR^1R^2$  eine Piperidylgruppe darstellt,

7. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass  $-NR^1R^2$  eine Pyrrolidinygruppe darstellt.

8. Verwendung nach Anspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass  $-NR^1R^2$  ein nichtaromatischer ungesättigter stickstoffhaltiger Ring ist:



wobei  $R^{a-d}$  und p, q und r wie in Anspruch 1 definiert sind.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass p, q und r 1 oder 2 sind, wobei vorzugsweise p 2 und q und r 1 sind.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{a-d}$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellt.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der stickstoffhaltige Ring i) oder ii) mit einer Alkylgruppe substituiert, vorzugsweise mono- oder disubstituiert, besonders bevorzugt monosubstituiert ist.

12. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der stickstoffhaltige Ring mit einer Methylgruppe monosubstituiert ist.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass der (die) Substituent(en) in meta-Position hinsichtlich des Stickstoffatoms steht (stehen).

14. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $-NR^1R^2$  eine Morpholinogruppe bedeutet.

15. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $-NR^1R^2$  eine N-substituierte Piperazino-Gruppe, vorzugsweise die N-Acetylpiperazino-Gruppe ist.

16. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass  $n_3$  null ist.

17. Verwendung nach einem der Ansprüche i bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass  $n_3$  1 ist, wobei  $R^3$  wie in Anspruch 1 definiert ist und sich vorzugsweise in para-Position befindet.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 und 17, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise ein  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist.

19. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 und 17, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  ein Halogenatom, ein Cyano, Nitro, Alkanoyl, Alkyloximino oder Hydroxyalkyl, vorzugsweise CN,  $NO_2$ ,  $COCH_3$ ,  $COC_2H_5$ ,  $H_3C-C=N-OH$  oder  $H_3C-CHOH$  oder Cycloalkyl-CO ist.

20. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  zusammen mit den

Kohlenstoffatomen der Phenylgruppe, an welche er kondensiert ist, einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, insbesondere eine 5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl-Gruppe bildet.

21. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> zusammen mit der Phenylgruppe, an welche er kondensiert ist, eine Naphthylgruppe bildet,

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- eine lineare Kohlenwasserstoffkette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ist, wobei n wie in Anspruch 1 definiert ist.

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Sauerstoffatom ist.

24. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Schwefelatom ist.

25. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass n von 3 bis 5 variiert und bevorzugt 3 ist.

26. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine der folgenden Verbindungen ist:

- 1-(5-Phenoxypropyl)-piperidin
- 1-(5-Phenoxypropyl)-pyrrolidin
- N-Methyl-N-(5-phenoxypropyl)-ethylamin
- 1-(5-Phenoxypropyl)-morpholin
- N-(5-Phenoxypropyl)-hexamethylenimin
- N-Ethyl-N-(5-phenoxypropyl)-propylamin
- 1-(5-Phenoxypropyl)-2-methylpiperidin
- 1-[3-(4-Cyclopropanecarbonylphenoxy)propyl]-piperidin
- 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-2-R-methylpropyl]-piperidin
- 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-4-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-2-S-methylpropyl]-piperidin
- 1-[3-[4-(3-Oxobutyl)phenoxy]propyl]-piperidin
- 1-[3-(4-Cyano-3-fluorophenoxy)propyl]-piperidin
- 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-2-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-2-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-4-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-2,6-dimethyl-piperidin
- 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Cyclobutanecarbonylphenoxy)-propyl]-piperidin
- 1-[3-(4-Cyclopentanecarbonylphenoxy)-propyl]-piperidin
- 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-cis-2-methyl-5-ethyl-piperidin
- 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-trans-2-methyl-5-ethyl-piperidin
- 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-cis-3,5-dimethyl-piperidin
- 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-4-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-2-methyl-piperidin
- 1-[3-[4-(1-Hydroxypropyl)phenoxy]propyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-[4-(1-Hydroxypropyl)phenoxy]propyl]-4-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-2-methyl-piperidin-oxim
- 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-4-methyl-piperidin-methoxim
- 1-[3-(4-Cyanophenoxy)propyl]-trans-3,5-dimethyl-piperidin
- 1-[3-(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)propyl]-trans-3,5-dimethyl-piperidin
- 1-[3-(4-Cyclopropylcarbonylphenoxy)propyl]-cis-3,5-dimethyl-piperidin
- 1-[3-(4-Carbomethoxyphenoxy)propyl]-piperidin
- 1-[3-(4-Propenylphenoxy)propyl]-2-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-2-methyl-piperidin-methoxim
- 1-[3-[4-(1-Ethoxypropyl)phenoxy]propyl]-2-methyl-piperidin-oxim
- 1-[3-(4-Propionylphenoxy)propyl]-4-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-Bromophenoxy)propyl]-piperidin

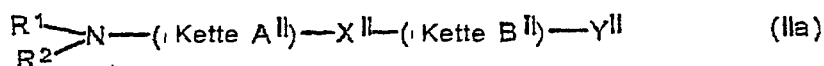
1-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-N,N-Dimethylsulfonamidophenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Isopropylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-sec-Butylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Propylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Ethylphenoxy)propyl]-piperidin  
 1-(5-Phenoxy-pentyl)-4-propyl-piperidin  
 1-(5-Phenoxy-pentyl)-4-methyl-piperidin  
 1-(5-Phenoxy-pentyl)-3-methyl-piperidin  
 1-Acetyl-4-(5-phenoxy-pentyl)-piperazin  
 1-(5-Phenoxy-pentyl)-3,5-trans-dimethyl-piperidin  
 1-(5-Phenoxy-pentyl)-3,5-cis-dimethyl-piperidin  
 1-(5-Phenoxy-pentyl)-2,6-cis-dimethyl-piperidin  
 4-Carboethoxy-1-(5-phenoxy-pentyl)-piperidin  
 3-Carboethoxy-1-(5-phenoxy-pentyl)-piperidin  
 1-(5-Phenoxy-pentyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin  
 1-[5-(4-Nitrophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Chlorphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Methoxyphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Methylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Cyanophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(2-Naphthyl-oxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(1-Naphthyl-oxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(3-Chlorphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Phenylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-[2-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl)-oxy]-pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(3-Phenylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-(5-Phenoxy-pentyl)-2,5-dihydro-pyrrol  
 1-[5-[1-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthyl)-oxy]-pentyl]-pyrrolidin  
 1-(4-Phenoxybutyl)-pyrrolidin  
 1-(6-Phenoxyhexyl)-pyrrolidin  
 1-(5-Phenylthiopentyl)-pyrrolidin  
 1-(4-Phenylthiobutyl)-pyrrolidin  
 1-(3-Phenoxypropyl)-pyrrolidin  
 1-[5-(3-Nitrophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Fluorphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Nitrophenoxy)pentyl]-3-methyl-piperidin  
 1-[5-(4-Acetylphenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Aminophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(3-Cyanophenoxy)pentyl]-pyrrolidin  
 N-[3-(4-Nitrophenoxy)propyl]-diethylamin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-diethylamin  
 1-[5-(4-Benzoylphenoxy)-pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-[4-(Phenylacetyl)-phenoxy]-pentyl]-pyrrolidin  
 N-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-diethylamin  
 1-[5-(4-Acetamidophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Phenoxyphenoxy)-pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-N-Benzamidophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-[4-(1-Hydroxyethyl)-phenoxy]-pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-(4-Cyanophenoxy)-pentyl]-diethylamin  
 1-[5-(4-Cyanophenoxy)-pentyl]-piperidin  
 N-[5-(4-Cyanophenoxy)-pentyl]-dimethylamin  
 N-[2-(4-Cyanophenoxy)-ethyl]-diethylamin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-dimethylamin  
 N-[4-(4-Cyanophenoxy)-butyl]-diethylamin  
 N-[5-(4-Cyanophenoxy)-pentyl]-dipropylamin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-pyrrolidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-piperidin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-hexamethylenimin  
 N-[6-(4-Cyanophenoxy)-hexyl]-diethylamin

N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-dipropylamin  
 N-3-[4-(1-Hydroxyethyl)-phenoxy]-propyl-diethylamin  
 4-(3-Diethylaminopropoxy)-acetophenon-oxim  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-3-methyl-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-3,5-trans-dimethyl-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-4-methyl-piperidin  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)-propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-3,5-cis-dimethyl-piperidin  
 1-[3-(4-Formylphenoxy)-propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Isobutyrylphenoxy)-propyl]-piperidin  
 N-[3-(4-Propionylphenoxy)-propyl]-diethylamin  
 1-[3-(4-Butyrylphenoxy)-propyl]-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin,  
 sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze, deren Hydrate, deren hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen und deren optische Isomere, Racemate, Diastereoisomere und Enantiomere.

27. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine der folgenden Verbindungen ist:

1-[5-(4-Nitrophenoxy)-pentyl]-pyrrolidin  
 1-[5-[4-(1-Hydroxyethyl)-phenoxy]-pentyl]-pyrrolidin  
 1-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-piperidin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-hexamethylenimin  
 N-3-[4-(1-Hydroxyethyl)-phenoxy]-propyl-diethylamin  
 4-(3-Diethylaminopropoxy)-acetophenon-oxim  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-3-methyl-piperidin  
 1-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-4-methyl-piperidin  
 1-[3-(4-Propionylphenoxy)-propyl]-piperidin  
 N-[3-(4-Cyanophenoxy)-propyl]-diethylamin  
 N-[3-(4-Acetylphenoxy)-propyl]-diethylamin  
 N-[4-(4-Cyanophenoxy)-butyl]-diethylamin  
 sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze, deren Hydrate, deren hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen und deren optische Isomere, Racemate, Diastereomere und Enantiomere.

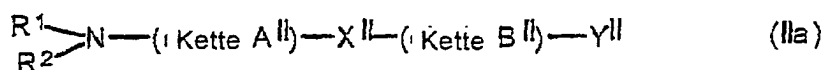
28. Verwendung einer Verbindung mit der folgenden allgemeinen Formel (IIa):



worin

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 15 definiert sind;
- die Kette A<sup>II</sup> eine gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette, enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome, wahlweise durch ein Heteroatom unterbrochen, darstellt;
- X<sup>II</sup> ein Sauerstoff oder Schwefelatom, -NH-, -NHCO-, -N(Alkyl)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(Alkyl)-, -OCON(Alken), -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(Alkyl)-, -SO-, -CO-, -CHOH- oder -N(gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl) darstellt;
- die Kette B<sup>II</sup> eine Aryl-, Arylalkyl-, Arylalkanoylgruppe oder eine gerade Alkylkette mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine verzweigte Alkylkette, enthaltend 2 bis 8 Kohlenstoffatome, darstellt, wobei die Alkylkette wahlweise durch ein oder mehrere Sauerstoff- oder Schwefelatome unterbrochen ist;
- Y<sup>II</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, enthaltend 1 bis 8 Kohlenstoffatome; ein Cycloalkyl, enthaltend 3 bis 6 Kohlenstoffatome; eine Bicycloalkylgruppe; eine Cycloalkenylgruppe; eine Arylgruppe; einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest, enthaltend ein oder zwei Stickstoff- oder Schwefelatome; oder einen bicyclischen Rest, resultierend aus der Annelierung eines Benzolrings an einen heterocyclischen Rest, wie oben definiert, darstellt; sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze, deren Hydrate, deren hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen und deren optische Isomere, Racemate, Diastereomere und Enantiomere, zur Herstellung eines Medikaments, welches als ein Ligand der Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren wirkt.

29. Verwendung einer Verbindung mit der folgenden Formel (IIa):



worin:

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 15 definiert sind;
  - die Kette A<sup>II</sup> eine unverzweigte, verzweigte oder ungesättigte Alkylgruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>II</sup></sub>-, worin n<sup>II</sup> eine ganze Zahl ist, welche zwischen 1 und 8 variieren kann; eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe, umfassend 1 bis 8 Kohlenstoffatome; eine unverzweigte oder verzweigte Alkingruppe, umfassend 1 bis 4 Kohlenstoffatome, darstellt;
  - die Gruppe X<sup>II</sup> -OCONH-; -OCON(Alkyl)-; -OCON(Alken)-; -OCO-, -OCSNH-; -CH<sub>2</sub>-; -O-; -OCH<sub>2</sub>CO-; -S-; -CO-; -CS-; Amin, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl ist;
  - die Kette B<sup>II</sup> ein unverzweigtes, verzweigtes, gesättigtes oder ungesättigtes Niederalkyl, umfassend 1 bis 8 Kohlenstoffatome; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>II</sup></sub>(Heteroatom)-; wobei n<sup>II</sup> eine ganze Zahl ist, welche zwischen 1 und 5 variieren kann, darstellt;
  - die Gruppe Y<sup>II</sup> eine Phenylgruppe, welche unsubstituiert oder mit ein oder mehreren identischen oder unterschiedlichen Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, OCF<sub>3</sub>, CHO, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(Alkyl)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, S(Alkyl), S(Aryl), SCH<sub>2</sub>(Phenyl), einem unverzweigten oder verzweigten Alken, einem unverzweigten oder verzweigten Alkin, wahlweise substituiert mit einem Trialkylsilylrest, -O(Alkyl), -O(Aryl), -CH<sub>2</sub>CN, einem Keton, einem Aldehyd, einem Sulfon, einem Acetal, einem Alkohol, einem Niederalkyl, -CH=CH-CHO, -C(Alkyl)=N-OH, -C(Alkyl)=N-O(Alkyl), -CH=NOH, -CH=NO(Alkyl), -C(Alkyl)=NH-NH-CONH<sub>2</sub>, einer O-Phenyl- oder -OCH<sub>2</sub>(Phenyl) Gruppe, -C(Cycloalkyl)=NOH, -C(Cycloalkyl)=N-O(Alkyl), einem wahlweise substituierten Heterocyclus mono- oder polysubstituiert ist; ein Cycloalkyl; eine bicyclische Gruppe; ein unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen; ein unverzweigtes oder verzweigtes Alkin mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen; ein lineares oder verzweigtes Alkyl, substituiert mit Phenylgruppen, welche entweder unsubstituiert oder substituiert sind; ein Phenylalkylketon, worin die Alkylgruppe verzweigt oder unverzweigt oder cyclisch ist; ein substituiertes oder unsubstituiertes Benzophenon; einen substituierten oder unsubstituierten, unverzweigten oder verzweigten oder cyclischen Phenylalkohol; ein unverzweigtes oder verzweigtes Alken; eine Piperidylgruppe; eine Phenylcycloalkylgruppe; eine polycyclische Gruppe; eine Phenolgruppe; ein Keton; eine Diphenylgruppe; eine Phenoxyphenylgruppe; eine Benzyloxyphenylgruppe darstellt;
- sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze, deren Hydrate, deren hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen und deren optische Isomere, Racemate, Diastereoisomere und Enantiomere, zur Herstellung eines Medikaments, welches als ein Ligand der Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren wirkt.

30. Verwendung nach Anspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet dass X<sup>II</sup> ausgewählt ist aus -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -OCONH-, -NHCO-, -NHCONH- und besonders bevorzugt ein Sauerstoffatom darstellt.

31. Verwendung nach einem der Ansprüche 29 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass Y<sup>II</sup> ausgewählt ist aus einer linearen oder verzweigten Alkylgruppe; einer Cycloalkylgruppe; einer unsubstituierten oder monosubstituierten Phenylgruppe; einem heterocyclischen Rest; einem bicyclischen Rest.

32. Verwendung nach einem der Ansprüche 28 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass Y<sup>II</sup> eine Phenylgruppe, substituiert mit einem Ketosubstituenten, insbesondere einem linearen oder verzweigt-kettigen aliphatischen Keton mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einem Cycloalkylketon, einem Arylalkylketon oder Arylalkenylketon oder einem Heteroarylketon; ein Oxim oder ein Halogenatom darstellt.

33. Verwendung nach einem der Ansprüche 28 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass Y<sup>II</sup> eine Phenylgruppe ist, substituiert mit -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 oder -C(Cycloalkyl)=N-O(Alkyl).

34. Verwendung nach einem der Ansprüche 28 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass die Kette A<sup>II</sup> eine Kette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>II</sup></sub>- ist, wobei n von 1 bis 6 variiert.

35. Verwendung nach einem der Ansprüche 28 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass die Kette B<sup>II</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ist.

36. Verwendung nach einem der Ansprüche 28 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Sauerstoffatom ist, die Kette A -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- darstellt und, für die Verbindungen der Formel (IIa), die Kette B -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ist.

37. Verwendung nach einem der Ansprüche 28 bis 36, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine der folgenden Verbindungen ist:

- 3,3-Dimethylbutyl-3-piperidinopropylether
- 3-Phenylpropyl-3-piperidinopropylether
- 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether
- 2-Benzothiazolyl-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
- 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-(3,5-trans-dimethylpiperidino)propylether
- 3-Phenylpropyl-3-(N,N-diethylamino)propylether
- N-Phenyl-3-piperidinopropylcarbamate
- N-Pentyl-3-piperidinopropylcarbamate
- (S)-(+)-N-[2-(3,3-Dimethyl)butyl]-3-piperidinopropylcarbamate
- 3-Cyclopentyl-N-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]propanamid
- N-Cyclohexyl-N'-(1-pyrrolidinyl-3-propyl)harnstoff
- 2-((2-Piperidinoethyl)amino)benzothiazol
- 5-Piperidinopentylamin
- 5-Nitro-2-(6-piperidinohexyl)pyridin
- 3-Nitro-2-(6-piperidinohexylamino)pyridin
- 2-(6-Piperidinohexylamino)pyrimidin
- N-(6-Phenylhexyl)piperidin
- N-Phenyl-N'-(diethylamino-3-propyl)harnstoff
- N-Benzyl-N'-(3-piperidinopropyl)guanidin
- N-(3-(N,N-Diethylamino)propyl)N'-phenylharnstoff
- N-Cyclohexylmethyl-N'-(3-piperidinopropyl)guanidin
- sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze, deren Hydrate, deren hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindungen und deren optischen Isomere, Racemate, Diastereoisomere und Enantiomere.

38. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Ligand der H<sub>3</sub>-Rezeptoren ein Antagonist ist.

39. Verwendung nach Anspruch 38 zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

40. Verwendung nach Anspruch 39 zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit sowie von Aumerksamkeitsstörungen, Schlaflosigkeit und Gedächtnisstörungen.

41. Verwendung nach Anspruch 39 zur Behandlung von Wahrnehmungsverlusten bei psychiatrischen Erkrankungen.

42. Verwendung nach Anspruch 39 zur Behandlung von Erkrankungen älterer Personen, depressiven oder asthenischen Zuständen.

43. Verwendung nach Anspruch 39 zur Behandlung von Fettleibigkeit, Schwindel und Bewegungsübelkeit.

44. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 36, worin der Ligand des H<sub>3</sub>-Rezeptors ein Agonist oder Teilagonist ist.

45. Verwendung nach Anspruch 44 zur Behandlung von psychosomatischen Erkrankungen, Atmungs-, Allergie- und/oder Entzündungszuständen, Herzerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen, Erkrankungen des urogenitalen Systems, Erkrankungen des Hautsystems.

46. Verwendung nach Anspruch 45 zur Behandlung von Schlafstörungen, Stress, Migräne, Kopfschmerzen, Schmerz, psychotropen Erkrankungen, Asthma, Bronchitis, Rhinitis, Tracheitis, Magen- oder Zwölffingerdarm-Geschwüren, von eiternder Colitis, der Crohn-Erkrankung, des Reizdarms, der Cystitis, Metritis, der Urin- und Stuhlinkontinenz, des Nesselfiebers, des Juckreizes, der Arthritis, der Conjunctivitis, des premenstrualen Syndroms, der Prostataentzündungen, der Genitalerkrankungen, der Rheuma- und Okularerkrankungen, der

Sialorrhöe, von Krämpfen, Depressionen, Erkrankungen der Hypothalamohypophysealsekretion, des Gehirnkreislaufs und/oder des Immunsystems.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 46, worin die Verbindung 3-(4-Chlorphenyl)propyl-3-piperidinopropylether sowie dessen pharmazeutisch annehmbare Salze, dessen Hydrate, dessen hydratisierte Salze, die polymorphen kristallinen Strukturen dieser Verbindung und deren optische Isomere, Racemate, Diastereomere und Enantiomere ist:

48. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin die Verbindung in der Form der pharmazeutisch annehmbaren Salze vorliegt und diese Salze ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrogenmaleat, Hydrogenoxalat.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen