

19



Octrooiraad
Nederland

11 Publikatienummer: **9302045**

12 **A TERINZAGELEGGING**

21 Aanvraagnummer: **9302045**

22 Indieningsdatum: **25.11.93**

51 Int.Cl.⁶:
**C07D 233/61, C07D 233/56,
C07D 401/02, A61K 31/415**

30 Voorrang:
27.08.93 EP 93202528

43 Ter inzage gelegd:
16.03.95 I.E. 95/06

71 Aanvrager(s):
Vrije Universiteit te Amsterdam

72 Uitvinder(s):
**Roelant Christiaan Vollinga te Almere. Wiro
Michaël Petrus Bernardus Menge te Arnhem.
Hendrik Timmerman te Voorschoten**

74 Gemachtigde:
**Ir. A.A.G. Land c.s.
Octroobureau Arnold & Siedsma
p/a Sweelinckplein 1
2517 GK 's-Gravenhage**

54 **Nieuwe imidazoolafgeleide met agonistische of antagonistische activiteit op de histamine H₃-receptor**

57 De uitvinding heeft betrekking op nieuwe imidazoolafgeleiden met agonistische of antagonistische activiteit op de histamine H₃-receptor. Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op 4- en 5-gesubstitueerde aminoalkylimidazolen en hun afgeleiden. De uitvinding heeft verder betrekking op de synthese van dergelijke verbindingen, farmaceutische samenstellingen die dergelijke verbindingen of farmacologische acceptabele zouten daarvan bevatten, en het gebruik van de verbindingen als middelen met biologische activiteit op de histamine H₃-receptor of voor het bereiden van een farmaceutische samenstelling.

NL A 9302045

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

**NIEUWE IMIDAZOOLAFGELEIDE MET AGONISTISCHE
OF ANTAGONISTISCHE ACTIVITEIT OP DE HISTAMINE H₃-RECEPTOR.**

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe imidazoolafgeleiden met farmacologische activiteit. De uitvinding is in het bijzonder gericht op nieuwe imidazoolafgeleiden met agonistische of antagonistische activiteit op de histamine H₃-receptor. Meer in het bijzonder heeft de uitvinding
5 betrekking op 4- en 5-gesubstitueerde aminoalkylimidazolen en hun afgeleiden.

De uitvinding heeft verder betrekking op de synthese van dergelijke verbindingen, farmaceutische samenstellingen die dergelijke verbindingen of farmacologisch acceptabele zouten daarvan bevatten, en het gebruik van de verbindingen als middelen met biologische activiteit, als middelen met agonistische of antagonistische activiteit op de histamine H₃-receptor of voor het bereiden van een farmaceutische samenstelling.
10
15

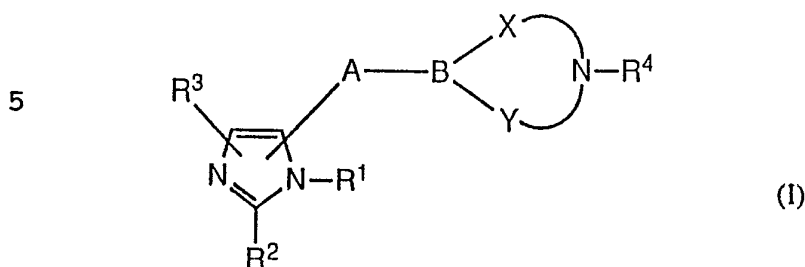
De histamine H₃-receptor is een presynaptische receptor, die gelokaliseerd is in zowel het centrale als het perifere zenuwstelsel, de huid en in verschillende organen zoals de longen, de darm en waarschijnlijk eveneens in de
20 milt en het maag-darmstelsel. Stimulering van de H₃-receptor leidt tot remming van de afgifte van histamine (autoreceptor), maar eveneens van andere neurotransmitters (heteroreceptor), zoals bijvoorbeeld acetylcholine and serotonine.

Een aantal selectieve H₃ liganden is beschreven.
25 Voor een overzicht zie Leurs et al., Progress in Drug Res. 39, p. 127-165 (1992) and Lipp et al., in The Histamine Receptor, Wiley-Liss, Inc., p. 57-72 (1992). Er is aangetoond dat de H₃-receptor beschouwd kan worden als een algemeen regelsysteem en als een potentieel doelwit voor nieuwe
30 therapeutica (Timmerman, J. Med. Chem. 33, p. 4-11 (1990) and Schwartz et al., Agents and Actions 30, 1/2, p. 13-23 (1990)).

Er is nu een groep nieuwe imidazoolafgeleiden welke agonistisch of antagonistisch activiteit op de H₃-

9302045

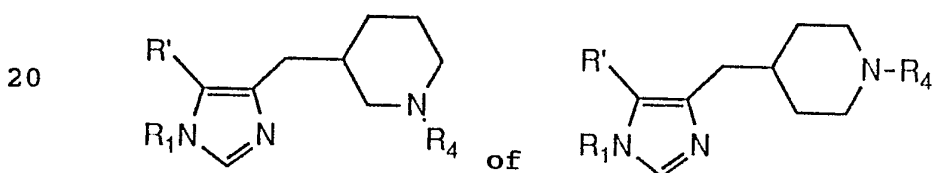
receptor vertonen geïdentificeerd. Deze afgeleiden kunnen worden weergegeven door de algemene formule:



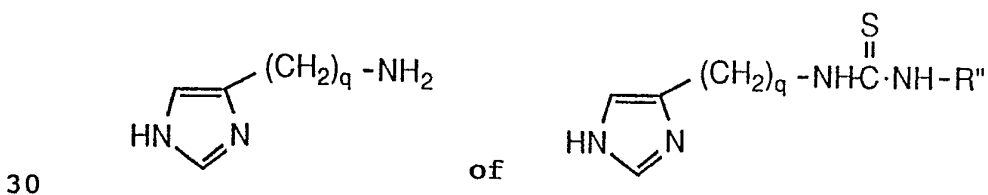
10 waarin de substituenten zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1.

De imidazoolafgeleiden van de onderhavige uitvinding vertonen ofwel antagonistische of agonistische activiteit op de histamine H₃-receptor en kunnen derhalve gebruikt worden als het actieve ingrediënt van farmaceutische samenstellingen.

De verbindingen met de formules



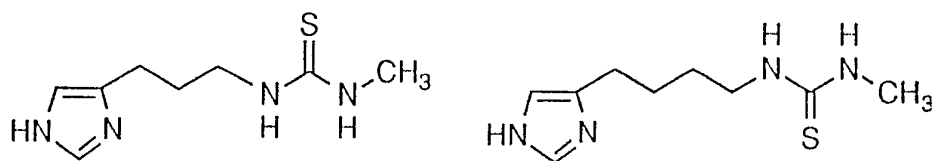
25 waarin R' is waterstof, methyl of ethyl en verbindingen van de formules



35 waarin q is 2-5 and R'' is waterstof, (C₁-C₃)alkyl, aryl of aryl-(C₁-C₃)alkyl zijn reeds eerder beschreven. Van deze verbindingen is slechts bekend dat afgeleiden met de formule

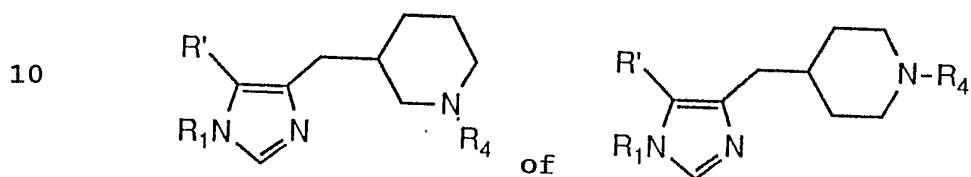


9302045



5

en verbindingen met de formules



10

waarin R' is waterstof, methyl, ethyl (ant)agonistische
15 activiteit op de H₃-receptor hebben.

De onderhavige uitvinding omvat zowel lineaire
verbindingen als verbindingen met een ringstructuur, welke
allen het imidazoolgedeelte gemeen hebben.

Lineaire verbindingen hebben bijvoorbeeld één van
20 de formules



25

(II)

of

(III)

Verbindingen met formule I kunnen in het algemeen
30 gesynthetiseerd worden via een proces dat analoog is aan het
proces zoals beschreven door Vollinga et al., Recl. Trav.
Chim. Pays-Bas, 112, p. 123-125 (1993). Het proces omvat bij
voorkeur C5-lithiatie van een 1,2-ontschermde imidazool en
daaropvolgende behandeling met een geschikte elektrofiel.
35 Het elektrofiel kan gekozen worden uit de groep die bestaat
uit halogeen, aldehyde, keton, nitril, epoxide of acylhalide.

In het algemeen kunnen verbindingen van formule I (waarbij verbindingen waarin R⁴ waterstof is uitgesloten zijn) bereid worden uit verbindingen van formule I waarin R⁴ waterstof is. Verbindingen van formule III kunnen bijvoorbeeld 5 gemaakt worden uit verbindingen van formule II door eenvoudige additie- of condensatie-reacties, VUF 4613 kan bijvoorbeeld gemaakt worden door de additie van methylisothiocyanaat aan VUF 4702.

Voor de synthese van verbindingen van formula II, 10 kunnen 1-chloor- ω -joodalkanen gebruikt worden als elektrofielen. In dit geval wordt een ω -chlooralkaan geïntroduceerd op de C5-positie van het 1,2-ontschermde imidazool. De chloorgroep kan omgezet worden in een aminogroep en de beschermende groepen kunnen verwijderd worden.

15 Andere verbindingen van formula I (exclusief de verbinding van de formules II en III) zijn gemaakt door gebruikmaking van aldehyden of ketonen als elektrofielen met daaropvolgende verwijdering, omzetting of eliminatie van de gevormde hydroxylgroep.

20 Van de imidazoolafgeleiden van de uitvinding ver- toont VUF 4702 (4(5)-(5-aminopentyl)-1H-imidazool dioxalaat) een bijzonder voordelige antagonistische activiteit, terwijl VUF 4708 (4-[(4(5)-imidazoolyl)methyl]piperidine) een goede agonist is.

25 De volgende voorbeelden illustreren de synthese van verbindingen van de onderhavige uitvinding, maar zijn nooit bedoeld de omvang daarvan te beperken.

VOORBEELD 1

30 Synthese van 4(5)-(5-aminopentyl)-imidazool dioxalaat (VUF 4702).

100 gram imidazool (1,5 mol), 160 ml dimethylsulfamoylchloride (1,5 mol) en 210 ml triethylamine (1,5 mol) werden opgelost in 1000 ml toluene. Na 16 uur roeren werd 35 het precipitaat gefiltreerd en het filtraat onder vacuüm geconcentreerd. Het produkt (1-(N,N-dimethyl-sulfamoyl)imidazool) werd gedestilleerd. Het kookpunt was: 110°C bij 0,4 mm Hg.

9302045

17,5 g. 1-(N,N-Dimethylsulfamoyl)imidazool (0.1 mol) werd opgelost in droog THF (400 ml) onder een atmosfeer van droge stikstof en gekoeld tot -70°C . n-Butyllithium in hexaan (65 ml, 0,1 mol) werd druppelsgewijs toegevoegd (de 5 temperatuur mag -65°C niet overschrijden). Na 15 min werd een oplossing van tert-butyl-dimethylsilyl chloride (15 g, 0,1 mol) in droog THF (30 ml) toegevoegd (in 10 min) en de oplossing werd geroerd bij kamertemperatuur gedurende 1 uur. Het mengsel werd opnieuw gekoeld tot -70°C en n-butyllithium 10 in hexaan (65 ml, 0,01 mol) werd druppelsgewijs toegevoegd (de temperatuur mag niet boven -65°C stijgen). Na 0,5 uur werd geleidelijk een oplossing van 1-chloor-5-joodpentaan (23,3 g, 0,1 mol) in droog THF (20 ml) toegevoegd en het mengsel werd overnacht (langzaam) verwarmd tot kamertempera- 15 tuur. Het reactiemengsel werd in water (200 ml) gegoten en het THF werd verwijderd onder verminderde druk. Het produkt werd geëxtraheerd met CHCl_3 (3 x 150 ml), gedroogd (Na_2SO_4) en onder vacuüm geconcentreerd.

Het residu en fthalimide (15,0 g/mol) werden 20 opgelost in DMF (300 ml), waarna Na_2CO_3 werd toegevoegd (12,0 g, mol) en het mengsel verhit werd tot 90°C . Na 7 uur het mengsel gefiltreerd en het oplosmiddel verdampt onder verminderde druk. Het residu werd opgelost in CHCl_3 (150 ml), gewassen met H_2O (3 x 150 ml), gedroogd (Na_2SO_4) en 25 geconcentreerd onder vacuüm.

Het ruwe extract werd opgelost in 30 % HBr (300 ml) en onder terugvloeiokoeling verhit. Na 16 uur werd het mengsel gekoeld, gefiltreerd en onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd opgelost in absolute etanol (300 ml), verhit 30 onder terugvloeiokoeling gedurende een half uur en geconcentreerd onder verminderde druk. De overblijvende donkere olie werd gewassen (met roeren) met delen (100 ml) aceton. Na verschillende wasstappen kristalliseerde de olie. Het residu werd opgelost in H_2O en de pH werd verhoogd tot 12 door toe- 35 voegen van K_2CO_3 . Het produkt werd geëxtraheerd met CDCl_3 , gedroogd op Na_2SO_4 en onder vacuüm geconcentreerd. Het produkt werd opgelost in isopropanol en een overmaat van een verzadigde oplossing van oxaalzuur in isopropanol werd toe-

gevoegd (langzaam). Het gevormde precipitaat werd verzameld door centrifugatie en gewassen met isopropanol (drie maal). Na rekristallisatie uit methanol/isopropanol werd VUF 4702 verkregen in de vorm van witte kristallen. Het smeltpunt was 5 155,7-156,6°C.

VOORBEELD 2

Synthese van 4(5)-(-aminoalkyl)imidazool-derivatives.

Analoog aan de bereidingswijze van VUF 4702 uit 10 voorbeeld 1, werd een aantal verbindingen gesynthetiseerd volgens formule II, met gebruikmaking van het overeenkomende 1-chloor- ω -joodalkaan. De betekenis van n, de smeltpunten en de exacte massa resultaten worden gegeven in de tabel hieronder.

15

verbinding	n	smelt- punt (°C)	zout	ex. massa (gemeten)	ex. massa (berekend)
20 VUF 4701	4	129,0-134,0	di HBr	139,1112	139,1109
VUF 4702	5	155,7-156,6	diox.	153,1266	153,1266
VUF 4732	6	132,0	diox.		
VUF 4733	8	95-100	diox.		
VUF 4734	10	154,5-155,0	diox.		

25

VOORBEELD 3

Synthese van N-methyl-N'-[6-(4(5)-imidazoolyl)hexyl]thioureum oxalaat (VUF 4740)

3 mmol VUF 4732 als dihydrobroom zuur, werd toege- 30 voegd aan een oplossing van 6 mmol natrium opgelost in absolute ethanol. Deze oplossing werd onder terugvloei-koeling gedurende een half uur verhit en het gevormde precipitaat (na koeling tot kamertemperatuur) werd gefiltreerd.

9,0 mmol methylisothiocyanaat werden toegevoegd 35 aan het filtraat. Na het onder terugvloei-koeling verhitten van het reactiemengsel gedurende 2 uur werd de ethanol verdampt en het produkt gezuiverd op een kolom met flashsilica-gel met als eerste ethylacetaat als eluens (het produkt

9302045

blijft op de kolom : $R_f = 0-0,1$; methylisothiocyanaat elu-
eerde $R_f = 1,0$). Het produkt werd vervolgens geëluëerd met
methanol als eluens ($R_f = 1,0$). Het produkt werd opgelost in
ethylacetaat en een overmaat van verzadigde oplossing van
5 oxaalzuur in ethylacetaat werd langzaam toegevoegd. Het ge-
vormde precipitaat werd verzameld door centrifugatie en ge-
wassen met ethylacetaat (drie maal). Na rekristallisatie uit
absolute ethanol werd VUF 4740 verkregen in de vorm van wit-
te kristallen. Het smeltpunt was $106,5-110,0^\circ\text{C}$.

10

VOORBEELD 4

Synthese van N-gesubstitueerd-N'-[ω -(4(5)-imidazoolyl)al-
kyl]-thioureum-afgeleiden.

Analoog aan de bereidingswijze van VUF 4740 uit
15 voorbeeld 3 werd een aantal verbindingen gesynthetiseerd
volgens formule III met gebruikmaking van de overeenkomende
4(5)-(-aminoalkyl)-imidazoolafgeleide. De betekenis van n,
de smeltpunten en de exacte massaresultaten zijn gegeven in
de onderstaande tabel.

20

verbinding	n	R	smeltpunt ($^\circ\text{C}$)	zout	ex. mass (gemeten)	ex.mass (berekend)
VUF 4577	2	methyl	99.9-100.8	HBr	184.0782	184.0783
VUF 4578	2	ethyl	164.5-165.0	HBr	198.0940	198.0939
VUF 4579	2	n-propyl	172.6-173.1	HBr	212.1100	212.1096
VUF 4580	2	i-propyl	123.1	ox	212.1090	212.1096
VUF 4581	2	cyclohexyl	161.7	ox	252.1401	252.1409
VUF 4582	2	phenyl	148.6-148.9	HBr	246.0931	246.0939
VUF 4583	2	benzyl	153.7-155.0	ox	260.1101	260.1096
VUF 4584	2	phenylethyl	145.1-145.5	ox	274.1253	274.1252
VUF 4631	3	ethyl	116.1	ox	212.1092	212.1096
VUF 4632	3	n-propyl	123.2-125.2	ox	226.1265	226.1252
VUF 4633	3	i-propyl	146.0	ox	226.1271	226.1252
VUF 4634	3	cyclohexyl	102.2	ox	266.1572	266.1565
VUF 4635	3	phenyl	126.7	ox	260.1108	260.1096
VUF 4636	3	benzyl	117.2	ox	274.1250	274.1252
VUF 4637	3	phenylethyl	125.5	ox	288.1414	288.1409

9302045

verbinding	n	R	smeltpunt (°C)	zout	ex. mass (gemeten)	ex. mass (berekend)
VUF 4681	4	ethyl	120.3	ox	226.1250	226.1252
VUF 4682	4	n-propyl	146.9	ox	240.1409	240.1409
VUF 4683	4	i-propyl	151.3	ox	240.1401	240.1409
VUF 4684	4	cyclohexyl	109.5	ox	280.1724	280.1722
VUF 4685	4	phenyl	153.7	ox	274.1251	274.1252
VUF 4686	4	benzyl	109.1	ox	288.1400	288.1409
VUF 4687	4	phenylethyl	130.8-132.2	ox	302.1560	302.1565
VUF 4613	5	methyl	111.0	ox	226.1251	226.1252
VUF 4614	5	ethyl	77.6	ox	240.1410	240.1409
VUF 4615	5	n-propyl	115.5-116.6	ox	254.1563	254.1565
VUF 4616	5	i-propyl	97.1	ox	254.1563	254.1565
VUF 4617	5	cyclohexyl	116.5	ox	294.1875	294.1878
VUF 4618	5	phenyl	108.9	ox	288.1402	288.1409
VUF 4619	5	benzyl	152.1-152.4	ox	302.1560	302.1565
VUF 4620	5	phenylethyl	118.5-119.5	ox	316.1716	316.1722
VUF 4740	6	methyl	106.5-110.0	ox		
VUF 4741	6	phenyl	121.0-125.5	ox		

VOORBEELD 5

Synthese van N-benzyl-4-(1-dimethylsulfamoyl-5-imidazoolyl)-piperid-4-ol (VUF 4765).

5 10 g 1-(N,N-Dimethylsulfamoyl)imidazool (47 mmol) werd opgelost in droog THF (150 ml) onder een atmosfeer van droge stikstof en gekoeld tot -70°C . n-Butyllithium in hexaan (35 ml, 57 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd (de temperatuur mag niet boven -65°C stijgen). Na 15 min werd een oplossing
10 van trimethylsilyl chloride (6,2 g, 57 mmol) in droog THF toegevoegd en de oplossing geroerd bij kamertemperatuur gedurende 1 uur. Het mengsel werd opnieuw gekoeld tot -70°C en n-butyllithium in hexaan (35 ml, 57 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd (de temperatuur mag niet boven -65°C stijgen).
15 Na 1 uur werd een oplossing van N-benzyl-4-piperidon (10,8 g, 5,7 mmol) in droog THF geleidelijk toegevoegd en het mengsel overnacht tot kamertemperatuur opgewarmd (langzaam). Het reactiemengsel werd in water gegoten en het THF werd verwijderd onder verminderde druk. Het produkt werd ge-
20 extraheerd met CHCl_3 (3 x 150 ml), gedroogd (Na_2SO_4) en geconcentreerd onder vacuüm.

VOORBEELD 6

Synthese van 4-(1-dimethylsulfamoyl-5-imidazoolyl)piperid-
25 4-ol (VUF 4764).

1,0 gram VUF 4765 (2,7 mmol) werd opgelost in methanol. 0,1 gram Pd/C (10%) en 1 gram ammoniumformaat (16 mmol) werden toegevoegd en het mengsel werd onder terugvloeikoeling verhit gedurende één uur. Na filtratie werd het
30 produkt geconcentreerd onder vacuüm.

VOORBEELD 7

Synthese van 4-(4(5)-imidazoolyl)1,2,3,6-tetrahydropyridine dihydrobromide (VUF 4736).

35 8,5 gram VUF 4764 werd opgelost in 30% HBr en onder terugvloeikoeling verhit gedurende 16 uur. De oplossing werd onder vacuüm verdampt en het residu werd onder terugvloeikoeling verhit in absolute ethanol. Een wit precipitaat werd

9302045

verzameld door centrifugatie en gewassen met aceton (drie maal). Het smeltpunt was 271-275°C.

VOORBEELD 8

5 Synthese van 4-(4(5)-imidazoolyl)piperidine dihydrobromide (VUF 4735).

1,0 gram VUF 4736 werd opgelost in methanol, 0,1 gram Pd/C (10%) werd toegevoegd en het mengsel werd gehydrogeneerd gedurende 16 uur met 20 atm. H₂ in een autoclaaf. Het
10 reactiemengsel werd gefiltreerd, geconcentreerd en gewassen met absolute ethanol. Het smeltpunt was 260-263°C.

VOORBEELD 9

Synthese van 4-[(1-dimethylsulfamoyl-5-imidazoolyl)methyl]-
15 piperidine oxalaat (VUF 4709)

1,0 g of 1-(N,N-Dimethylsulfamoyl)imidazool (5,7 mmol) werd opgelost in droog THF (50 ml) onder een atmosfeer van droge stikstof en tot -70°C gekoeld. n-Butyllithium in hexaan (3,6 ml, 5,8 mol) werd druppelsgewijs toegevoegd (de
20 temperatuur mag niet boven -65°C stijgen). Na 15 min werd een oplossing tert-butyl-dimethylsilyl chloride (0,9 g, 5,7 mmol) in droog THF (15 ml) toegevoegd (5 min) en de oplossing werd bij kamertemperatuur gedurende 1 uur geroerd. Het mengsel werd opnieuw gekoeld tot -70°C en n-butyllithium in
25 hexaan (3,6 ml, 5,8 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd (de temperatuur mag niet boven de -65°C stijgen). Na een half uur werd een oplossing van 4-pyridinecarboxaldehyde (0,6 gram, 5,8 mol) in droog THF (15 ml) geleidelijk toegevoegd en het mengsel werd overnacht tot kamertemperatuur (lang-
30 zaam) opgewarmd. Het reactiemengsel werd in water gegoten (100 ml) en het THF werd verwijderd onder verminderde druk. Het produkt werd geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (3 x 150 ml), gedroogd (Na₂SO₄) en onder vacuüm geconcentreerd.

11,53 gram (28,4 mmol) van het residu (gemaakt uit
35 een grotere partij) werd opgelost in 150 ml acetonitril. 2,5 ml DBU (25 mmol) werd toegevoegd. 3,6 ml azijnzuur anhydride (38 mmol) werd na 10 min. toegevoegd en na 15 min. roeren bij omgevingstemperatuur werd het reactiemengsel geconcen-

treerd onder vacuüm. Het residu werd opgelost in CH_2Cl_2 en gewassen met H_2O (drie maal). De organische laag werd gedroogd op Na_2SO_4 en geconcentreerd onder vacuüm. Het produkt werd gezuiverd door een kolom met flash-silicagel met ethylacetaat als eluens (R_f op TLC = 0,51).

7,3 gram van het gezuiverde produkt (16,7 mmol) werd opgelost in 50 ml azijnzuur, 0,7 gram Pd/C (10%) werd toegevoegd en dit mengsel werd gehydrogeneerd gedurende 16 uur met 50 atm. H_2 in een autoclaaf. Het reactiemengsel werd gefiltreerd, geconcentreerd en gewassen met absolute ethanol (2 maal met 20 ml.). De hydrogenering was onvolledig en werd nog eenmaal zoals boven beschreven herhaald.

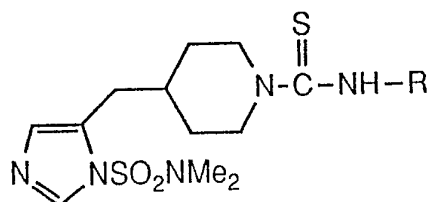
Het residu werd opgelost in H_2O en de pH werd verhoogd tot 12 door toevoeging van K_2CO_3 en geëxtraheerd met CH_2Cl_2 . De organische laag werd gedroogd met Na_2SO_4 , geconcentreerd onder verminderde druk en opgelost in ethylacetaat. Een overmaat van een verzadigde oplossing van oxaalzuur in ethylacetaat werd langzaam toegevoegd. Het gevormde precipitaat werd verzameld door centrifugatie en gewassen met ethylacetaat (drie maal). Het smelpunt was 120,8 - 121,1°C.

VOORBEELD 10

Synthese van N-gesubstitueerd-N'-[4-[1-dimethylsulfamoyl-4(5)-imidazoolyl)methyl]piperidine]thioureum.

Analoog aan de bereidingswijze van VUF 4740 uit voorbeeld 3, werd uitgaande van VUF 4709, een aantal verbindingen gesynthetiseerd met de formule:

30



De betekenis van R en de smeltpunten worden gegeven in de onderstaande tabel.

verbinding	R	smeltpunt (°C)
5		

VUF 4711	methyl	131,7-134,5
VUF 4712	cyclo-	
	hexyl	137,10-138,8

10

VOORBEELD 11

Synthese van 4-[(4(5)-imidazoolyl)methyl]piperidine dihydrobromic acid (VUF 4708).

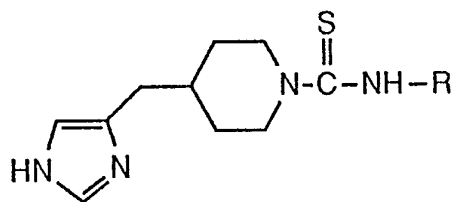
5,5 gram (16,5 mmol) VUF 4709 werd onder terug-
 15 vloeikoeling verhit in 30% HBr gedurende 16 uur. De oplossing
 werd geconcentreerd onder verminderde druk en het residu
 werd opgelost en onder terugvloeikoeling verhit in absolute
 ethanol gedurende één uur. Dit mengsel werd onder vacuüm
 geconcentreerd en gewassen met aceton (drie maal). De witte
 20 kristallen werden verzameld en het smeltpunt was 221,1 -
 222,7°C.

VOORBEELD 12

Synthese van N-gesubstitueerd-N'-[4-[4(5)-imidazoolyl]
 25 methyl]-piperidine]thioureum.

Analoog aan de bereidingswijze van VUF 4740 uit
 voorbeeld 3 werd uitgaande van VUF 4708 een aantal verbindingen
 gesynthetiseerd met de formule:

30



De betekenis van R en de smeltpunten worden gegeven in de onderstaande tabel.

5	verbinding R	smelt- punt (C°)	zout
	VUF 4713 methyl		ox.
10	VUF 4714 cyclo- hexyl	159,8-160,2	HBr

Tabel 1. ¹H NMR resultaten van de verbindingen genoemd in de beschrijving.

15	VUF 4577 (D ₂ O):	δ 2.87 (s, 3H, CH ₃), 3.03 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH ₂), 3.78 (t, 2H, J=7 Hz, CH ₂ NH), 7.30 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.62 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
20	VUF 4578 (D ₂ O):	δ 1.12 (t, 3H, J=7 Hz, CH ₃), 3.03 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH ₂), 3.32 (q, 2H, J=7 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.78 (t, 2H, J=7 Hz, CH ₂ NH), 7.39 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.62 (s, 1H, imidazool-2H) ppm
25	VUF 4579 (D ₂ O):	δ 0.88 (t, 3H, J=7 Hz, CH ₃), 1.53 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.04 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH ₂), 3.10-3.45 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.70-3.92 (m, 2H, CH ₂ NH), 7.30 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.64 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
30	VUF 4580 (D ₂ O):	δ 1.01 (d, 6H, J=7 Hz, 2*CH ₃), 2.90 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH ₂), 3.58-3.75 (m, 2H, CH ₂ NH), 3.75-4.10 (b s, 1H, CH), 7.16 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.49 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
35		

9302045

- VUF 4581 (D₂O): δ 0.99-1.85 (m, 10H, CH₂), 2.97 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.50-3.90 (m, 3H, CH and CH₂NH), 7.22 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.53 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 5
- VUF 4582 (D₂O): δ 2.94-3.03 (m, 2H, imidazool-CH₂), 3.75-3.97 (m, 2H, CH₂NH), 7.11-7.57 (m, 6H, fenyl-H and imidazool-5(4)H), 8.61 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 10
- VUF 4583 (DMSO-d₆): δ 2.89 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.59-3.83 (m, 2H, CH₂NH), 4.53-4.77 (m, 2H, CH₂-fenyl), 7.18-7.38 (m, 6H, fenyl-H and imidazool-4(5)H), 7.85-8.00 (m, 1H, NH), 8.72 (t, 1H, J=6 Hz, NH), 8.72 (s, 1H, imidazool-2H), 11.15-11.85 (m, NH and oxalaat) ppm.
- 15
- 20 VUF 4584 (D₂O): δ 2.66-2.91 (m, 4H, imidazool-CH₂ and CH₂-fenyl), 3.32-3.80 (m, 4H, CH₂NH and CH₂CH₂-fenyl), 7.15 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 7.10-7.34 (m, 5H, fenyl-H), 8.47 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 25
- VUF 4613 (D₂O): δ 1.31 (m, 2H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 1.62 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 2.67 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 2.82 (m, 3H, CH₃), 3.33 (m, 2H, CH₂NH), 7.14 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.50 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 30
- VUF 4614 (D₂O): δ 1.12 (t, 3H, J=7 Hz, CH₃), 1.35 (m, 2H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 1.65 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 2.72 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.47 (m, 4H, CH₂NH),
- 35

7.19 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.55 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

5 VUF 4615 (D₂O): δ 0.82 (t, 3H, J=7 Hz, CH₃), 1.30 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂CH₂) + CH₂CH₃), 1.60 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 2.67 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.30 (m, 4H, CH₂NH), 7.13 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.50 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

10

VUF 4616 (D₂O): δ 1.08 (s, 6H, CH₃), 1.28 (m, 2H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 1.57 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 2.65 (t, 2H, imidazool-CH₂), 3.32 (m, 2H, CH₂NH), 4.00 (m, 1H, CH), 7.13 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.47 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

15

VUF 4617 (D₂O): δ 1.05-2.05 (m, 16H, (CH₂CH₂)₂CH₂ + (CH₂CH₂)₂CH₂ + cyclohexyl-CH₂), 2.73 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.43 (m, 3H, CH₂NH + CHNH), 7.22 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.58 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

20

25 VUF 4618 (D₂O): δ 1.35 (m, 2H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 1.67 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 2.75 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.53 (m, 2H, CH₂NH), 7.37 (m, 6H, imidazool-5(4)H + fenyl-H), 8.59 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

30

VUF 4619 (D₂O): δ 1.27 (m, 2H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 1.60 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 2.67 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.43 (m, 2H, CH₂NH), 4.63 (m, 2H, CH₂-fenyl), 7.17 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 7.36 (m, 5H, fenyl-H), 8.53 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

35

- VUF 4631 (D₂O): δ 1.12 (t, 3H, J=7 Hz, CH₃), 1.95 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 2.77 (t, 2H, J=8 Hz, imidazool-CH₂), 3.15-3.62 (m, 4H, CH₂NH), 7.23 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.57 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 5
- VUF 4632 (D₂O): δ 0.87 (t, 3H, J=7 Hz, CH₃), 1.53 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.97 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 2.77 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.10-3.65 (m, 4H, CH₂NH), 7.23 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.56 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 10
- VUF 4633 (D₂O): δ 1.13 (d, 6H, J=7 Hz, CH₃), 1.94 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 2.77 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.37-3.58 (m, 2H, CH₂NH), 3.89-4.17 (m, 1H, CH), 7.23 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.57 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 15
- 20
- VUF 4634 (D₂O): δ 0.93-1.97 (m, 12H, CH₂CH₂NH + 5*CH₂), 2.70 (t, 2H, J=8 Hz, imidazool-CH₂), 3.23-3.90 (m, 3H, CH₂NH + CHNH), 7.18 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.52 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 25
- VUF 4635 (D₂O): δ 1.90 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 2.70 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.39-3.65 (m, 2H, CH₂NH), 7.27 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.50 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 30
- VUF 4636 (D₂O): δ 1.84 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 2.39-2.79 (m, 2H, imidazool-CH₂), 3.30-3.57 (m, 2H, CH₂NH), 4.42-4.73 (m, 2H, CH₂-fenyl), 7.10 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 7.29 (m, 5H, fenyl-H), 8.47 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 35

9302045

- VUF 4637 (D₂O): δ 1.73 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 2.58 (t, 2H, J=8 Hz, imidazool-CH₂), 2.82 (t, 2H, J=7 Hz, CH₂-fenyl), 3.10-3.44 (m, 2H, CH₂NH), 3.44-3.79 (m, 2H, CH₂CH₂-fenyl), 5 7.12 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 7.16-7.36 (m, 5H, fenyl-H), 8.49 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- VUF 4681 (D₂O): δ 1.08 (t, 3H, J=7Hz, CH₃), 1.61 (m, 4H, CH₂CH₂), 10 2.72 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.22-3.51 (m, 4H, CH₂NH), 7.17 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.52 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 15 VUF 4682 (D₂O): δ 0.84 (t, 3H, J=7Hz, CH₃), 1.42-1.78 (m, 6H, CH₂CH₃ + CH₂CH₂), 2.73 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.10-3.62 (m, 4H, CH₂NH), 7.18 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.53 (s, 1H, imidazool-2H) ppm. 20
- VUF 4683 (D₂O): δ 1.16 (d, 6H, J=7 Hz, CH₃), 1.65 (m, 4H, CH₂CH₂), 25 2.76 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.43 (m, 2H, CH₂NH), 4.08 (m, 1H, CH), 7.21 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.55 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- VUF 4684 (DMSO-d₆): δ 1.00-1.95 (m, 14H, CH₂CH₂ + cyclohexyl-CH₂), 30 2.64 (m, 2H, imidazool-CH₂), 3.37 (m, 2H, CH₂NH), 3.93 (m, 1H, CH₃), 7.20 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 7.28-7.62 (m, 4H, NH + CO₂H), 8.50 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 35 VUF 4685 (D₂O): δ 1.59 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.70 (t, 2H, imidazool-CH₂), 3.49 (m, 2H, CH₂NH),

7.31 (m, 6H, imidazool-5(4)H + fenyl-H),
8.50 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

5 VUF 4686 (DMSO-d₆): δ 1.53 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.59 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 3.40 (m, 2H, CH₂NH), 4.63 (m, 2H, CH₂-benzyl), 7.13 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 7.28 (m, 5H, fenyl-H), 7.71 (m, 1H, N-H), 7.99 (m, 1H, N-H), 8.39 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

10 VUF 4687 (DMSO-d₆): δ 1.55 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.62 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 2.78 (t, 2H, J=7 Hz, CH₂-fenyl), 3.37 (m, 2H, CH₂NH), 3.57 (m, 2H, CH₂CH₂-fenyl), 7.27 (m, 6H, imidazool-5(4)H + fenyl-H), 7.63 (m, 2H, N-H), 8.67 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

15

VUF 4701 (D₂O): δ 1.77 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.80 (t, 2H, J=8 Hz, imidazool-4(5)-CH₂), 3.06 (t, 2H, J=8 Hz, CH₂NH), 7.28 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.59 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

20

VUF 4702 (D₂O): δ 1.37 (m, 2H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 1.63 (m, 25 4H, (CH₂CH₂)₂CH₂), 2.68 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 2.93 (t, 2H, J=7 Hz, CH₂NH), 7.16 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.49 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

30 VUF 4708 (D₂O): δ 1.48 (qd, 2H, J=13, 3 Hz, 3,5-H_ax), 1.94 (dm, 2H, J= 13 Hz, 3,5-H_eq), 2.00 (m, 1H, 4-H), 2.72 (d, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 2.98 (tm, 2H, J=13 Hz, 2,6-H_ax), 3.41 (dm, 2H, J=13 Hz, 2,6-H_eq), 7.28 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.59 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

35

- VUF 4709 (D₂O): δ 1.47 (qm, 2H, J=13 Hz, 3,5-H_ax), 1.97 (dm, 2H, J=14 Hz, 3,5-H_eq), 2.03 (m, 1H, 4-H), 2.87 (d, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 2.97 (tm, 2H, J=13 Hz, 2,6-H_ax), 3.04 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.42 (dm, 2H, J=13 Hz, 2,6 H_eq), 7.43 (s, 1H, imidazool-5H), 9.16 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 5
- 10 VUF 4711 (CDCl₃): δ 1.18 (qm, 2H, J=13 Hz, 3,5-H_ax), 1.69 (dm, 2H, J=13 Hz, 3,5-H_eq), 1.88 (m, 2H, 4-H), 2.62 (d, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 2.82 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.90 (tm, 2H, J=13 Hz, 2,6-H_ax), 3.07 (d, 3H, J=6 Hz, CH₃), 4.58 (dm, 2H, J=13 Hz, 2,6-H_eq), 6.04 (m, 1H, NH), 6.76 (s, 1H, imidazool-5H), 7.80 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 15
- 20 VUF 4712 (CDCl₃): δ 0.98-2.10 (m, 15H, CH(CH₂CH₂)₂NH + (CH₂)₅), 2.63 (d, 2H, J=7Hz, Imidazool-CH₂), 2.82 (s, 6H, NMe₂), 2.88 (tm, 2H, J=13 Hz, 2,6-H_ax(pip)), 4.27 (m, 1H, NHCH), 4.54 (dm, 2H, J=13Hz, 2,6-H_eq(pip)), 5.46 (d, 1H, J=7Hz, NH), 6.78 (s, 1H, Imidazool-5 H), 7.80 (s, 1H, (Imidazool-2 H)) ppm.
- 25
- VUF 4713 (D₂O): δ 1.04-1.32 (m, 2H, 3,5-H_ax), 1.72 (dm, 2H, J=14Hz, 3,5-H_eq), 1.97 (m, 1H, 4-H), 2.64 (d, 2H, J=7Hz, Imidazool-CH₂), 3.01 (s, 3H, CH₃), 3.06 (tm, 2H, J=14 Hz, 2,6-H_ax), 4.48 (dm, 2H, J=13Hz, 2,6-H_eq), 7.12 (s, 1H, Imidazool-4(5)H), 8.28 (s, 1H, Imidazool-2H) ppm.
- 30
- 35
- VUF 4714 (D₂O): δ 0.98-2.10 (m, 15H, CH(CH₂CH₂)₂NH + (CH₂)₅), 2.67 (d, 2H, J=7Hz,

- 5 Imidazool-CH₂), 3,00 (tm, 2H, J=13 Hz, 2,6-H_ax(pip)), 4.10 (m, 1H, NHCH), 4.48 (dm, 2H, J=13Hz, 2,6-H_eq(pip)), 7.22 (s, 1H, Imidazool-4(5)H), 8.54 (s, 1H, Imidazool-2H) ppm.
- VUF 4732 (D₂O): δ 1.33 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂(CH₂)₂), 1.61 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂CH₂CH₂), 2.68 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 2.93 (t, 2H, J=7 Hz, CH₂NH), 7.14 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.50 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 10 VUF 4733 (D₂O): δ 1.38 (m, 8H, (CH₂CH₂)₂(CH₂)₄), 1.60 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂(CH₂)₄), 2.66 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 2.93 (t, 2H, J=7 Hz, CH₂NH), 7.13 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.49 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 15 VUF 4734 (D₂O): δ 1.27 (m, 12H, (CH₂CH₂)₂(CH₂)₆), 1.62 (m, 4H, (CH₂CH₂)₂(CH₂)₆), 2.67 (t, 2H, J=7 Hz, imidazool-CH₂), 2.94 (t, 2H, J=7 Hz, CH₂NH), 7.14 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.50 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 20 VUF 4735 (D₂O): δ 2,03 (m, 2H, 3,5-H_ax), 2,39 (dm, 2H, J=13 Hz, 3,5-H_eq), 3.29 (m, 3H, 2,6-H_ax + 4-H), 3,63 (dm, 2H, J=13 Hz, 2,6 H_eq), 7.48 (s, 1H, imidazool-5(4)H), 8.77 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 25 VUF 4736 (D₂O): δ 2.72 (s, 2H, CH₂-CH₂-N), 3.56 (t, 2H, J = 7 Hz, N-CH₂-CH₂), 3.98 (s, 2H, N-CH₂-CH), 6.36 (s, 1H, CH), 7.59 (s, 1H, imidazool-4(5)H), 8.73 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.
- 30 VUF 4740 (D₂O): δ 1.20-1.78 (m, 8H, CH₂-(CH₂)₄-CH₂), 2.72 (t, 2H, J = 7Hz, imidazool-CH₂), 2.90
- 35

9302045

(s, 3H, CH_3), 3.18-3.58 (m, 2H, CH_2NH),
7.18 (s, 1H, imidazool-4(5)H), 8.53 (s,
1H, imidazool-2H) ppm.

5 VUF 4741 (D_2O): δ 1.22-1.79 (m, 8H, im- CH_2 -(CH_2)₄- CH_2),
2.70 (t, 2H, J = 7 Hz, imidazool- CH_2),
3.34-3.59 (m, 2H, CH_2NH), 7.09-7.52 (m,
6H, fenyl-H + imidazool-4(5)H), 8.50 (s,
1H, imidazool-2H) ppm.

10

VUF 4764 (D_2O): δ 2.12-2.28 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2.79 (s,
6H, (CH_3)₂N), 3.36-3.56 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$
+ CHOH), 4.36 (s, 2H, CH_2 -fenyl), 7.40
(s, 1H, imidazool-5H), 7.48 (s, 5H,
15 fenyl-H), 8.64 (s, 1H, imidazool-2H)
ppm.

15

VUF 4765 (D_2O): δ 1.98-2.31 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2.52 (s,
20 6H, (CH_3)₂N), 3.16-3.42 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$
+ CHOH), 7.17 (s, 1H, imidazool-5H),
7.87 (s, 1H, imidazool-2H) ppm.

20

Farmacologische experimenten

De agonistische en antagonistische activiteiten op de histamine H_3 -receptor van de verschillende verbindingen werden bepaald met een testsysteem zoals beschreven in Vollinga et al., Meth. Find. Clin. Exp. Pharmacol., 14(10), p. 747-751 (1992).

De resultaten van de experimenten worden gegeven in de tabellen 2 en 3 hieronder. pD_2 is de negatieve waarde van de concentratie van de testverbinding waarbij 50% agonistische activiteit werd gemeten. pA_2 is de negatieve logaritme van de concentratie van de testverbinding waarbij de concentratie van de agonist verdubbeld moest worden teneinde hetzelfde effect te verkrijgen als verkregen werd wanneer de antagonist afwezig was.

Farmaceutische samenstellingen, omvattende verbindingen van formule I als het actieve ingrediënt voor therapeutisch beïnvloeden van het humane en dierlijke histaminerge systeem hebben de vorm van poeders, suspensies, oplossingen, sprays, emulsies, zalven of crèmes en kunnen gebruikt worden voor lokale toediening, intranasale, rectale, vaginale en eveneens voor orale of parenterale (intraveneuze, intradermale, intramusculaire, intrathecale etc.) toediening. Dergelijke samenstellingen kunnen bereid worden door het combineren (d.w.z. door mengen, oplossen etc.) van de actieve verbinding van formule I in de vorm van het vrije zuur of zout met farmaceutisch acceptabele excipienten met een neutraal karakter (zoals waterige of niet-waterige oplossingen, stabilisatoren, emulgatoren, detergentia, additieven), en verder indien nodig kleurstoffen en geur- en smaakstoffen. De concentratie van het actieve ingrediënt in een farmaceutische samenstelling kan variëren tussen 0,1% en 100%, afhankelijk van de aard van beïnvloeding en de wijze van toediening. De dosis van het actieve ingrediënt dat toegediend wordt kan verder gevarieerd worden tussen 0,1 mg en 100 mg per kg lichaamsgewicht.

9302045

Table 2. Antagonistische activiteit

Verbinding	pA_2

5 VUF 4613	8,0
VUF 4614	8,0
VUF 4615	7,7
VUF 4616	7,7
VUF 4617	7,5
10 VUF 4618	7,6
VUF 4619	7,7
VUF 4620	7,5
VUF 4680	7,0
VUF 4681	7,5
15 VUF 4682	7,4
VUF 4683	7,5
VUF 4684	7,2
VUF 4685	7,6
VUF 4686	6,8
20 VUF 4687	7,0
VUF 4701	7,7
VUF 4702	8,4
VUF 4732	7,8
VUF 4733	6,0
25 VUF 4734	6,0
VUF 4740	8,0
VUF 4741	7,9

Table 3. Agonistische activiteit

30

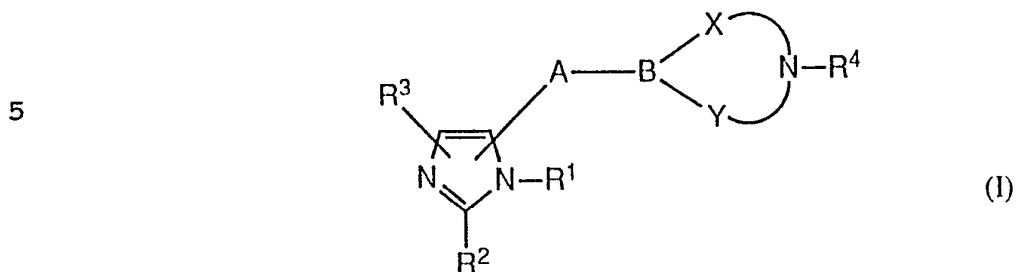
Verbinding	pD_2

VUF 4708	8,0

9302045

CONCLUSIES

1. Imidazoolafgeleiden met de algemene formule:



waarin :

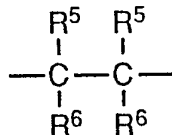
10 **A is**

- 1) een groep met de formule $(\text{CH}_2)_m$, waarin $m = 0-9$; of
- 2) een groep met de formule:



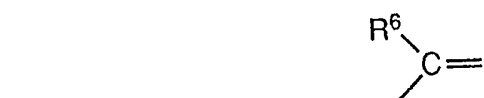
20 waarin R^5 een waterstof, (C_1-C_3) alkyl-, aryl (C_1-C_3) -alkyl-, aryl-, waarin aryl eventueel gesubstitueerd kan zijn, hydroxyl-, (C_1-C_3) alkoxy-, halogeen, amino-, cyano- of nitro weergeeft; en R^6 een waterstof, (C_1-C_3) alkyl-, aryl (C_1-C_3) alkyl-, of aryl-, waarin aryl eventueel gesubstitueerd kan zijn; of

- 25 3) een groep met de formule:



30 waarin R^5 en R^6 zijn zoals boven gedefinieerd; of

- 4) een groep met de formule:

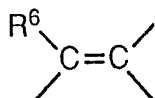


wanneer B een groep is met de formule:

9302045



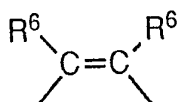
5 zodanig dat A en B samen een groep vormen met de formule:



10

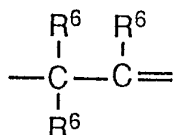
waarin R^6 is zoals boven gedefinieerd; of
5) een groep met de formule:

15



20

waarin R^6 is zoals boven gedefinieerd; of
6) een groep met de formule:



25

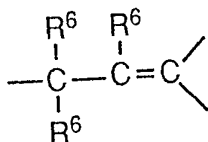
wanneer B een groep is met de formule:

30



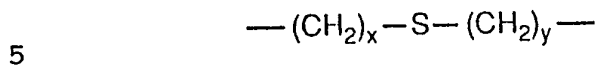
zodanig dat A en B samen een groep vormen met de formule:

35



waarin R^6 is zoals boven gedefinieerd; of

7) een groep met de formule:



waarin $x+y = m-1$;

B is

1) een groep met de formule:



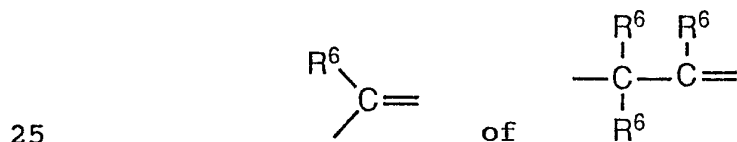
waarin R^5 is zoals boven gedefinieerd; of

15 2) een groep met de formule:

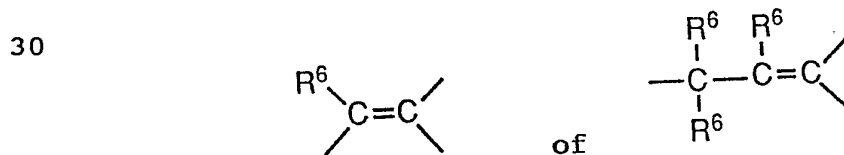


20

wanneer A een groep is met één van de formules:



zodanig dat A en B samen een groep vormen met één van de formules:

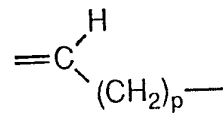


waarin R^6 is zoals boven gedefinieerd; of

35 3) een groep met de formule:



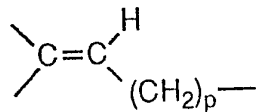
wanneer X een groep is met de formule:



5

zodanig dat B en X samen een groep vormen met de formule

10



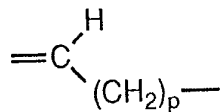
waarin $p = 1-3$; of

15

X is

- 1) een groep met de formule $(\text{CH}_2)_n$, waarin $n = 2-4$; of
- 2) een groep met de formule:

20



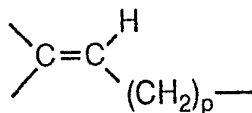
wanneer B een groep is met de formule:

25



zodanig dat X en B samen een groep vormen met de formule:

30



35

waarin $p = 1-3$; of

- 3) twee waterstoffen (één op de koolstof en één op de stikstof); of

- 4) één waterstof op het koolstofatoom en één R⁷ groep op het stikstofatoom,
 waarin R⁷ waterstof, (C₁-C₁₀)alkyl-, aryl(C₁-C₁₀)alkyl-,
 of aryl is, waarin aryl eventueel gesubstitueerd kan
 5 zijn;

Y een groep is met de formule (CH₂)_k, waarin k = 0-2;

R¹ een waterstof, (C₁-C₃)alkylsulfonamide-, (C₁-C₃)-
 alkyl-, aryl(C₁-C₃)alkyl- of aryl is, waarin aryl
 eventueel gesubstitueerd kan zijn;

10 R² een waterstof, (C₁-C₁₀)alkylsilyl-, (C₁-C₃)alkyl-,
 aryl(C₁-C₃)alkyl- of aryl is, waarin aryl eventueel
 gesubstitueerd kan zijn;

R³ een waterstof, halogeen, amino-, nitro-, hydroxyl-,
 mercaptan, (C₁-C₃)alkoxy-, (C₁-C₃)alkylsulfide- is;

15 R⁴ een waterstof, (C₁-C₁₀)alkyl-, (C₁-C₃) alkylsulfonamide-,
 aryl(C₁-C₁₀)alkyl-, aryl is, waarin aryl eventueel gesub-
 stitueerd kan zijn;
 of een groep met de formule:



of een groep met de formule:



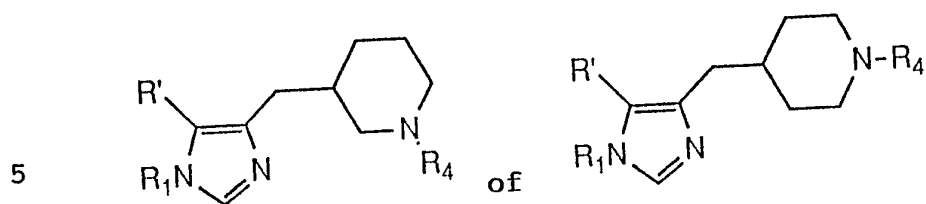
waarin X staat voor O, S, of NH,

30 R⁷ is zoals boven gedefinieerd; en

R⁸ (C₁-C₁₀)alkyl-, aryl(C₁-C₁₀)alkyl- of aryl is,

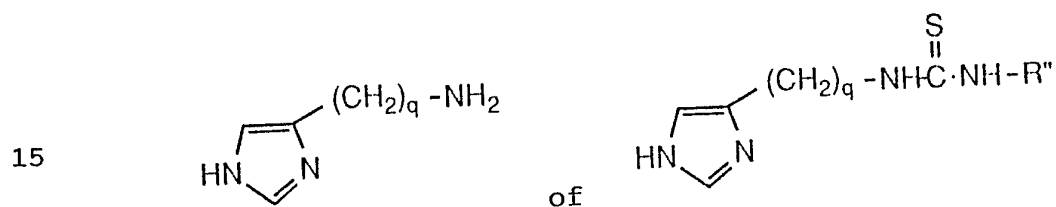
waarin aryl eventueel gesubstitueerd kan zijn en
 waarin aryl is fenyl, gesubstitueerd fenyl, naftyl, gesub-
 stitueerd naftyl, pyridyl;

35 of farmacologisch acceptabele zouten daarvan, met
 uitsluiting van afgeleiden met één van de formules:



waarin R' waterstof, methyl, ethyl is;
 en afgeleiden van de formules:

10



20 waarin q is 2-5 en R'' is waterstof, (C₁-C₃)alkyl, aryl of aryl(C₁-C₃)alkyl.

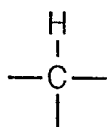
2. Imidazoolafgeleiden van formule I, waarin
 A een groep is met de formule (CH₂)_m, waarin m = 1-9, en
 1) wanneer X twee waterstoffen weergeeft (één op de kool-
 25 stof en één op de stikstof);
 B een groep is met de formule:



Y een groep is met de formule (CH₂)_k, waarin
 k = 0; of

2) wanneer X één waterstof op het koolstofatoom en één R⁷-
 35 groep op het stikstofatoom weergeeft,
 waarin R⁷ is zoals gedefinieerd in conclusie 1;
 B een groep is met de formule:

9302045



5 Y een groep met de formule $(\text{CH}_2)_k$ is, waarin $k = 0$; en

R^2 een waterstof, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl-, aryl-
 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl- of aryl is, waarin aryl eventueel
 gesubstitueerd kan zijn;

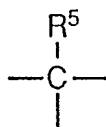
10 R^3 een waterstof is; en

R^1 en R^4 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1.

3. Imidazoolafgeleiden met formule I, waarin
 A een groep is met formule $(\text{CH}_2)_m$, waarin $m = 0$, en

1) wanneer B een groep is met de formule:

15

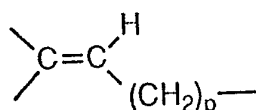


20 waarin R^5 is zoals gedefinieerd in conclusie 1;

X een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_n$, waarin
 $n = 2\text{-}4$ en Y een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_k$, waarin
 $k = 0\text{-}2$, met de beperking dat $n+k = 3$ of 4 ; of

2) wanneer B en X samen een groep vormen met de formule:

25



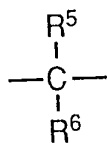
30 waarin $p = 1\text{-}3$,

Y een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_k$, waarin
 $k = 0\text{-}2$, met de beperking dat $p+k = 2$ of 3 ;

R^3 een waterstof is; en

R^1 , R^2 en R^4 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1.

35 4. Imidazoolafgeleiden met formule I, waarin:
 wanneer A een groep is met de formule:



5 waarin R^5 en R^6 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1;
B een groep is met de formule:



waarin R^5 is zoals gedefinieerd in conclusie 1;
X een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_n$, waarin $n = 2-4$; en
Y een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_k$, waarin $k = 0-2$,
15 met de beperking dat $n+k = 3$ of 4 ; en
 R^1 , R^2 , R^3 en R^4 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1.

5. Imidazoolafgeleiden met formule I, waarin
A een groep is met de formule:



25 waarin R^5 en R^6 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1;
B een groep is met de formule:



35 waarin R^5 is zoals gedefinieerd in conclusie 1;
X een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_n$, waarin $n = 2-4$;
Y een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_k$, waarin $k = 0-2$,
met de beperking dat $n+k = 3$ of 4 ;
 R^3 een waterstof is; en
 R^1 , R^2 en R^4 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1.

6. Imidazoolafgeleiden met formule I, waarin
wanneer A en B samen een groep vormen met de formule:



waarin R^6 is zoals gedefinieerd in conclusie 1;
X een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_n$, waarin $n = 2-4$;
10 Y een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_k$, waarin $k = 0-2$,
met de beperking dat $n+k = 3$ of 4 ;
 R^3 een waterstof is; en
 R^1 , R^2 en R^4 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1.

15 7. Imidazoolafgeleiden met formule I, waarin
wanneer A een groep is met de formule:

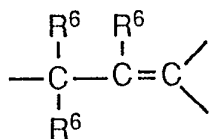


waarin R^6 is zoals gedefinieerd in conclusie 1;
B een groep is met de formule:



waarin R^5 is zoals gedefinieerd in conclusie 1;
X een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_n$, waarin $n = 2-4$;
30 Y een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_k$, waarin $k = 0-2$,
met de beperking dat $n+k = 3$ of 4 ;
 R^3 een waterstof is; en
 R^1 , R^2 en R^4 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1.

35 8. Imidazoolafgeleiden met de formule I, wanneer A
en B samen een groep vormen met de formule:



5

waarin R^6 is zoals boven gedefinieerd;

X een groep met de formule $(\text{CH}_2)_n$ is, waarin $n = 2-4$;

Y een groep met de formule $(\text{CH}_2)_k$ is, waarin $k = 0-2$,
met de beperking dat $n+k = 3$ of 4 ;

10 R^3 een waterstof is; en

R^1 , R^2 en R^4 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1.

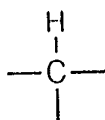
9. Imidazoolafgeleiden met formule I, waarin

A een groep is met de formule $-(\text{CH}_2)_x - \text{S} - (\text{CH}_2)_x -$, waarin
 $x+y = m-1$, en

15 1) wanneer X twee waterstoffen weergeeft (één op de koolstof en één op de stikstof);

B een groep is met de formule:

20



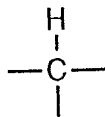
Y een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_k$, waarin
 $k = 0$; of

25 2) wanneer X één waterstof op het koolstofatoom weergeeft en één R^7 -groep op het stikstofatoom,

waarin R^7 is zoals gedefinieerd in conclusie 1;

B een groep is met de formule:

30



Y een groep is met de formule $(\text{CH}_2)_k$, waarin
 $k = 0$; en

35

R^2 een waterstof, (C_1-C_3) alkyl-, aryl-

(C_1-C_3) alkyl- of aryl is, waarin aryl eventueel gesubstitueerd kan zijn;

9302045

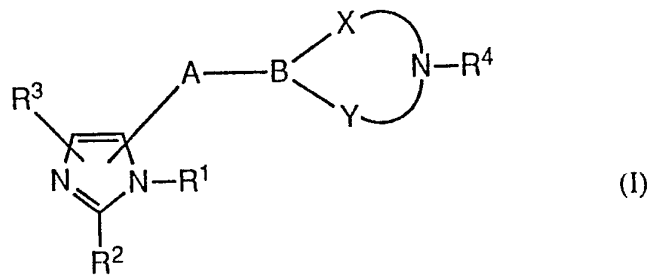
R^3 een waterstof is; en

R^1 en R^4 zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1.

10. Imidazoolafgeleiden volgens conclusie 2 met de
formule I waarin de afgeleide N-methyl-N'-[6-(4(5)-
5 imidazolyl)hexyl]thiouream is.

11. Farmaceutische samenstelling met agonistische
of antagonistische activiteit op de histamine H_3 -receptor,
omvattende een geschikte excipient en als het actieve
ingrediënt een imidazoolafgeleide met de formule I

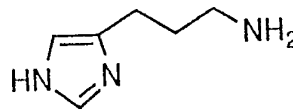
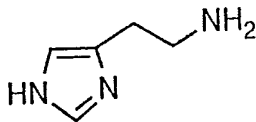
10



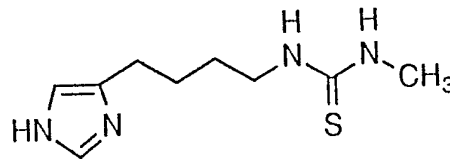
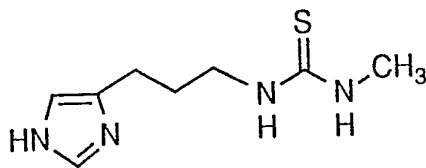
15

20 waarin de substituenten zijn zoals gedefinieerd in conclusie
1, met uitzondering van de afgeleiden met de formules

20



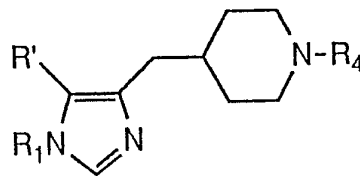
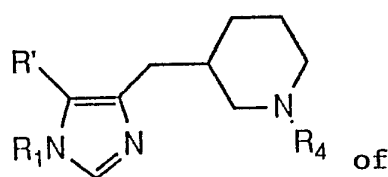
25



30

en afgeleiden met de formules

35

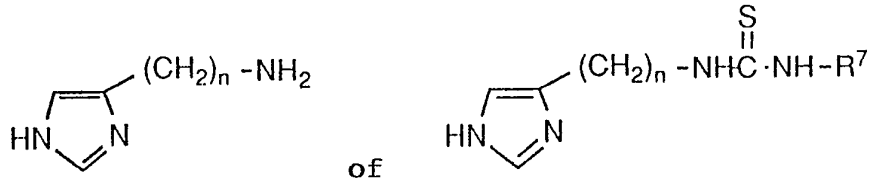


waarin R' is waterstof, methyl, ethyl.

9302045

12. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 11, waarin het actieve ingrediënt een afgeleide is met een van de formules

5



10

waarin n is 5 of 6 en R⁷ is waterstof, (C₁-C₁₀)alkyl-, aryl(C₁-C₁₀)alkyl-, of aryl, waarin aryl eventueel gesubstitueerd kan zijn.

15

13. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 11 of 12, waarin het actieve ingrediënt 4(5)-(5-aminopentyl)-imidazool of 4(5)-(6-aminohexyl)-imidazool is.

20

14. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 11 of 12, waarin het actieve ingrediënt N-methyl-N'-[5-(4(5)-imidazolyl)pentyl]thioureum of N-methyl-N'-[6-(4(5)-imidazoolyl)hexyl]thioureum.

25

15. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 11 of 12, waarin het actieve ingrediënt 4-(4(5)-imidazoolyl-methyl)piperidine is.

30

16. Werkwijze voor het bereiden van imidazool-afgeleiden volgens conclusie 11, door C5-lithiatie van een 1,2-ontschermde imidazool en daaropvolgende behandeling daarvan met een geschikt elektrofiel.

17. Werkwijze volgens conclusie 16, waarin het elektrofiel een halogeen, aldehyde, keton, nitril, epoxide of acylhalide is.

18. Gebruik van de afgeleiden volgens conclusie 11 als een biologisch actief agens.

35

19. Gebruik van de afgeleiden volgens conclusie 11 als een agens met agonistische of antagonistische activiteit op de histamine H₃-receptor.

9302045

20. Gebruik van afgeleiden volgens conclusie 11 als een farmaceutische samenstelling welke agonistisch of antagonistisch activiteit op de histamine H₃-receptor vertoont.

5 21. Gebruik van de afgeleide volgens conclusie 11 als een geneesmiddel voor de behandeling van H₃-receptor gerelateerde afwijkingen.

10 22. Gebruik van de afgeleiden volgens conclusie 11 voor de bereiding van een farmaceutische samenstelling die agonistische of antagonistische activiteit op de histamine H₃-receptor vertoont.

23. Gebruik van de afgeleiden volgens conclusie 11 voor de bereiding van een geneesmiddel voor behandeling van H₃-receptor gerelateerde afwijkingen.