



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 316932

(13) B1

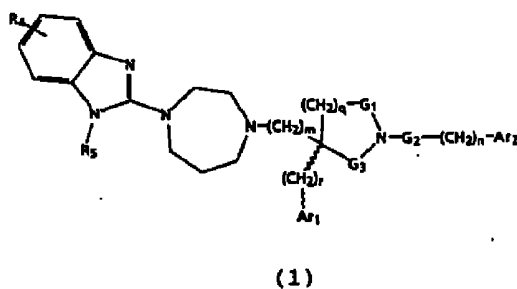
(51) Int Cl⁷

C 07 D 403/12, 403/14, A 61 K 31/551,
A 61 P 37/08

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19982867	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1996.12.04 PCT/US96/19524
(22)	Inng.dag	1998.06.19	(85)	Videreføringsdag	1998.06.19
(24)	Løpedag	1996.12.04	(30)	Prioritet	1995.12.20, US, 580004 1996.10.24, US, 736411
(41)	Alm.tilgj	1998.08.19			
(45)	Meddelt:	2004.06.28			
(71)	Søker	Aventis Pharmaceuticals Inc, P O Box 6800, NJ08807-0800 Bridgewater, US			
(72)	Oppfinner	John Michael Kane, 6813 Dearwester Drive, Cincinnati, OH 45236, US George Daniel Maynard, Westbrook, CT, US Timothy Paul Burkholder, Carmel, IN, US Larry Don Bratton, Whitmore Lake, MI, US Christopher Robin Dalton, Mundelein, IL, US Braulio Santiago, San Juan, PR, US Elizabeth Mary Kudlacz, Groton, CT, US			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 Oslo, NO			
(54)	Benevnelse	Nye, substituerte 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepaner som er anvendbare for behandling av allergiske sykdommer, fremgangsmåte for fremstilling av disse, samt farmasøytisk preparat inneholdende disse			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 94/26735 EP A 699668(=WO 94/27973, PUBL.DATO 1994.12.08)			
(57)	Sammendrag				

Forliggende oppfinnelse angår nye 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepanderivater av formel (1) og stereoisomerer derav, og farmasøytisk akseptable salter derav som er anvendbare som histaminreseptorantagonister og tachykininreseptorantagonister. Slike antagonister er anvendbare ved behandling av allergisk rhinitt, innbefattende sesongmessig rhinitt og sinusitt; inflammatoriske tarmsykdommer, innbefattende Crohns sykdom og ulcerøs kolitt; astma; bronkitt og emesis.



Foreliggende oppfinnelse angår nye substituerte 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepanderivater (heretter angitt som en forbindelse eller forbindelser av formel (1)) for anvendelse som
5 histaminreseptorantagonister og tachykininreseptorantagonister. Slike antagonister er anvendbare ved behandling av astma; bronkitt; inflammatoriske tarmsykdommer, innbefattende Crohns sykdom og ulcerøs kolitt; allergisk rhinitt, innbefattende sesongmessig rhinitt og sinusitt; allergier; og emesis.

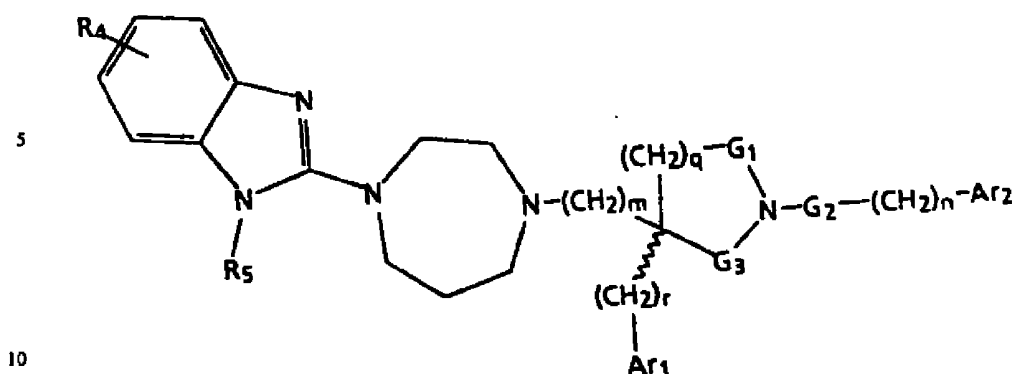
10 D1, WO 94/26735, og D2, EP-A-699 668 (= WO 94/27973, publ.dat 1994.12.08), er representanter for teknikkens stilling. D1 angår strukturmessig lignende forbindelser med virkning som tachykininantagonister. D2 angår også strukturmessig lignende forbindelser, men med virkning som histaminantagonister.

15 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen skiller seg fra kjent teknikk ved sin kjemiske struktur og den biologiske virkningen (både tachykinin- og histaminantagonister).

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendbare i kraft av deres farmakologiske aktiviteter, slik som
20 histaminreseptorantagonisme og tachykininreseptorantagonisme. Antagonisme av histaminresponser kan fremkalles via blokkering av histaminreseptorer. Antagonisme av tachykininresponser kan fremkalles via blokkering av tachykininreseptorer. Ett mål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye og anvendbare
25 antagonister av histamin. Et ytterligere mål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye og anvendbare antagonister av tachykininer. Et særlig mål med foreliggende oppfinnelse er de forbindelser som utviser både histamin- og tachykininreseptorantagonisme.

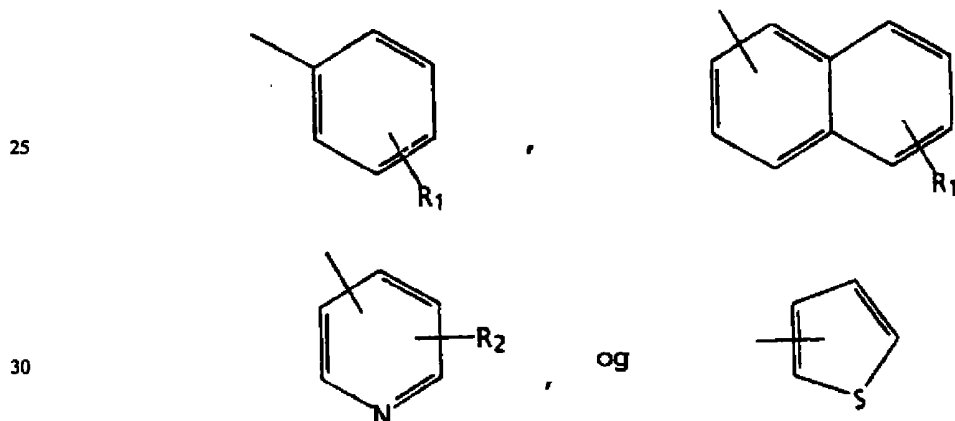
Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye substituerte 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepanderivater som er kjennetegnet ved formelen



hvor

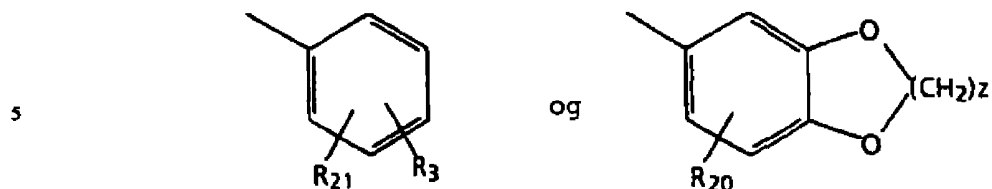
- m er 2 eller 3,
 15 n er 0 eller 1,
 q er 1 eller 2,
 r er 0 eller 1,
 G₁ er -CH₂- eller -C(O)-,
 G₂ er -CH₂-, -CH(CH₃)- eller -C(O)-,
 20 G₃ er -CH₂- eller -C(O)-,
 Ar₁ er et radikal valgt fra gruppen bestående af



hvor

- R₁ er fra 1 til 3 substituenten hver uafhængig valgt
 fra gruppen bestående af hydrogen, halogen,
 35 hydroksey, -CF₃, C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-alkoksy,
 R₂ er fra 1 til 2 substituenten hver uafhængig valgt
 fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C₁-C₆-
 alkyl og C₁-C₆-alkoksy,

Ar₂ er et radikal valgt fra gruppen bestående av



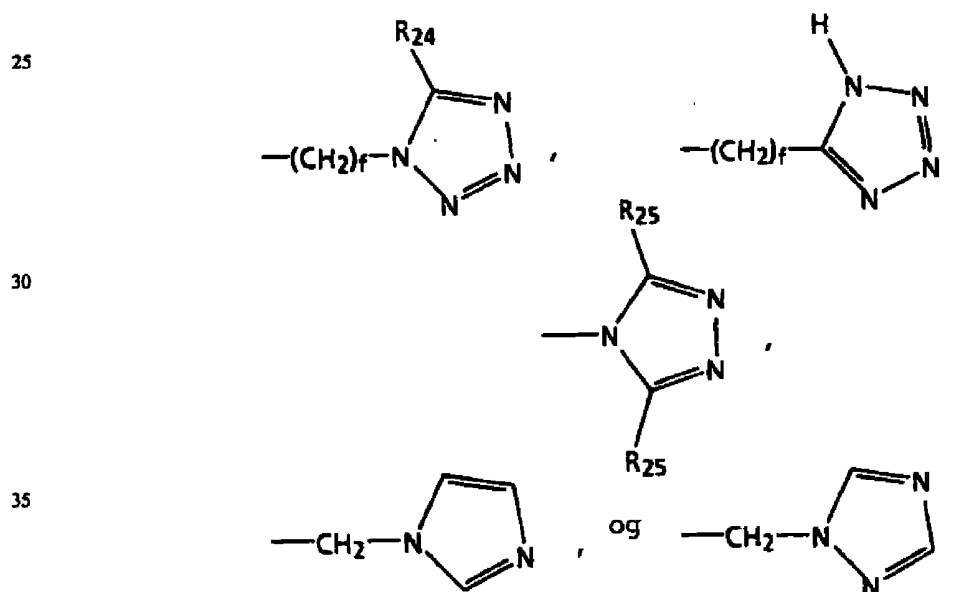
hvor

z er 1 eller 2,

10 R₂₀ er fra 1 til 2 substituenten hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, halogen, C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-alkoksy,

R₃ er fra 1 til 3 substituenten hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, hydroksy, halogen, -OCF₃, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, 15 - (CH₂)_dS(O)_bR₂₂, - (CH₂)_eCN, -O(CH₂)_cCO₂R₂₃, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHSO₂CH₃, hvor c er et helt tall fra 1 til 5; b er 0, 1 eller 2; d er 0 eller 1; e er 0 eller 1; R₂₂ er C₁-C₄-alkyl; og R₂₃ er hydrogen eller C₁-C₄-alkyl,

20 R₂₁ er hydrogen eller et radikal valgt fra gruppen bestående av



hvor

f er 0 eller 1,

R_{25} er hydrogen eller $-\text{CH}_3$,

R_{24} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen,
 C_1 - C_4 -alkyl, $-\text{CF}_3$, fenyl, $\text{S}(\text{O})_x\text{R}_{26}$ og
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, hvor x er 0, 1 eller 2; R_{26} er C_1 -
 C_4 -alkyl,

R_4 er fra 1 til 3 substituenten hver uavhengig valgt
fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, $-\text{CF}_3$,
 C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoksy,

R_5 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_4 -
alkyl, $-(\text{CH}_2)_w\text{O}-(\text{CH}_2)_t\text{CO}_2\text{R}_8$, $-(\text{CH}_2)_j\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_u\text{CO}_2\text{R}_6$,
 $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_p\text{Ar}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_w\text{O}-\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ og
 $-(\text{CH}_2)_9\text{S}(\text{O})_k\text{R}_{19}$,

hvor

w er et helt tall fra 2 til 5,

t er et helt tall fra 1 til 3,

j er et helt tall fra 1 til 5,

u er et helt tall fra 1 til 5,

p er et helt tall fra 1 til 4,

g er 2 eller 3,

k er 0, 1 eller 2,

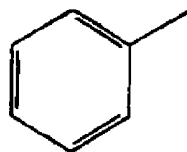
R_8 er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

R_6 er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

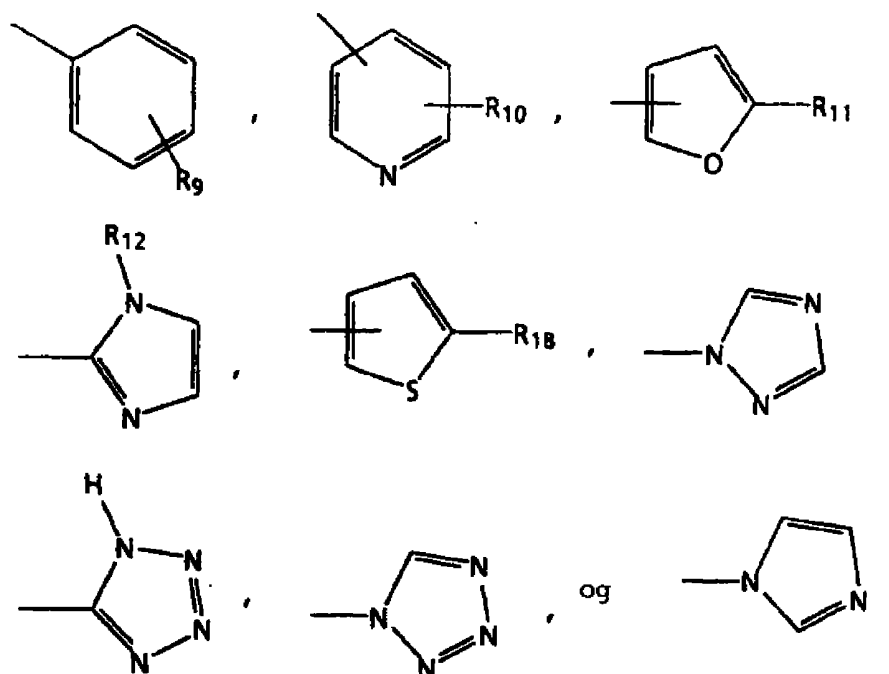
R_{16} er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

R_{17} er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

R_{19} er C_1 - C_4 -alkyl eller et radikal av formelen



Ar_3 er et radikal valgt fra gruppen bestående av



hvor

R₉ er fra 1 til 3 substituent hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, -CF₃, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy og -CO₂R₁₃, hvor R₁₃ er valgt fra gruppen bestående af hydrogen og C₁-C₄-alkyl,

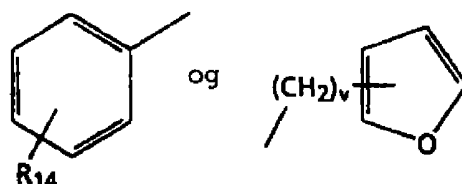
R₁₀ er fra 1 til 2 substituent hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-alkoxy,

R₁₁ er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, -CH₃ og -CH₂OH,

R₁₂ er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, C₁-C₄-alkyl og benzyl,

R₁₃ er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, -CH₃ og -CH₂OH,

R₇ er hydrogen, C₁-C₄-alkyl, -(CH₂)_y-CF₃, -CH₂CN eller et radikal valgt fra gruppen bestående af



hvor

v er et helt tall fra 1 til 3,

y er et helt tall fra 0 til 2,

R_{14} er valgt fra gruppen bestående av

hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl og $-CO_2R_{15}$,

hvor R_{15} er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

forutsatt at når G_1 er $-C(O)-$, er G_2 enten $-CH_2-$ eller

$-CH(CH_3)-$ og G_3 er $-CH_2-$,

forutsatt at når G_2 er $-C(O)-$, er G_1 $-CH_2-$ og G_3 er

$-CH_2-$,

og ytterligere forutsatt at når G_3 er $-C(O)-$, er G_1

$-CH_2-$ og G_2 er enten $-CH_2-$ eller $-CH(CH_3)-$,

eller stereoisomerer, eller farmasøytisk akseptable

salter derav.

Som det vil forstås av fagmannen kan forbindelsen av formel (1) eksistere som stereoisomerer, avhengig av arten av substituentene som er til stede. Enhver henvisning i foreliggende beskrivelse til én av forbindelsene av formel (1) er ment å

omfatte enten spesifikke stereoisomerer eller en blanding av stereoisomerer. Hvor det er angitt, følger forbindelsene betegnelsen for (+)- og (-)- eller (R)- og (S)- eller (E)- og (Z)- for stereokjemien av forbindelser representert ved formel (1). Det skal spesielt erkjennes at i de substituerte 3-aryl-3-((1H-

benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)alkyl)pyrrolidiner, substituerte 3-arylmetyl-3-((1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)alkyl)pyrrolidiner, substituerte 3-aryl-3-((1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)alkyl)piperidiner og substituerte 3-arylmetyl-3-((1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)alkyl)piperi-

diner; er 3-stillingen av pyrrolidinet eller piperidinet asymmetrisk og kan være i (R)- eller (S)-konfigurasjonen, eller kan være en blanding derav. Det skal spesifikt erkjennes at forbindelser av formel (1) hvor G_2 er $-CH(CH_3)-$, er asymmetriske ved det

metylbærende karbon og kan være i (R)- eller (S)-konfigurasjonen, eller kan være en blanding derav. Det skal spesifikt erkjennes at forbindelser av formel (1) hvori R_5 er $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ og $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, kan eksistere som stereoisomerer og kan være i (E)- eller (Z)-konfigurasjonen, eller kan være en blanding derav.

De spesifikke stereoisomerer kan fremstilles ved stereospesifikk syntese under anvendelse av enantiomert og geometrisk rene eller enantiomerisk eller geometrisk anrikede utgangsmaterialer. De spesifikke stereoisomerer av ethvert utgangsmateriale eller produkter kan oppløses og gjenvinnes ved teknikker kjent innen faget, slik som kromatografi på kirale, stasjonære faser, enzymatisk oppløsning eller fraksjonert omkrystallisering av addisjonssalter dannet av reagenser anvendt for dette formål. Anvendbare metoder for oppløsning og gjenvinning av spesifikke stereoisomerer, er kjent innen faget, og er beskrevet i Stereochemistry of Organic Compounds, E. L. Eliel og S. H. Wilen, Wiley (1994) og Enantiomers, Racemates and Resolutions, J. Jacques, A. Collet og S. H. Wilen, Wiley (1981).

Som velkjent av fagmannen kan enkelte av forbindelsene av formel (1) eksistere som tautomerer. Enhver henvisning i foreliggende beskrivelse til én av tautomerene av forbindelsene av formel (1) er ment å omfatte hver tautomer form og blandinger derav.

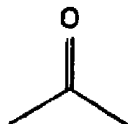
Som anvendt i foreliggende beskrivelse, angir:

a) uttrykket "halogen" et fluoratom, kloratom, bromatom eller jodatom,

b) uttrykket " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ " angir et forgrenet eller rettkjedet alkylradikal inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer, slik som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, heksyl, etc.;

c) uttrykket " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoksy}$ " angir en rettkjedet eller forgrenet alkoksygruppe inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer, slik som metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, t-butoksy, pentoksy, heksoksy, etc.,

d) betegnelsene $-\text{C}(\text{O})-$ eller $-(\text{O})\text{C}-$ angir en karbonylgruppe av formelen:



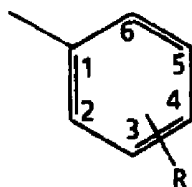
5

e) betegnelsen: " ~~~~~ " angir en binding for hvilken stereokjemien ikke er angitt,

f) som anvendt i eksemplene og fremstillingene, har følgende uttrykk de angitte betydninger: "kg" angir kilogram, "g" angir gram, "mg" angir milligram, "µg" angir mikrogram, "mol" angir mol, "mmol" angir millimol, "nmol" angir nanomol, "l" angir liter, "mL" eller "ml" angir milliliter, "µl" angir mikroliter, "° C" angir grader celsius, "R_f" angir retensjonsfaktor, "smp." angir smeltepunkt, "dek." angir dekomponering, "kp" angir kokepunkt, "mmHg" angir trykk i millimeter kvikksølv, "cm" angir centimeter, "nm" angir nanometer, "[α]_D²⁰" angir spesifikk rotasjon av D-linjen av natrium ved 20 °C erholdt i en 1 desimeter celle, "c" angir konsentrasjon i g/ml, "THF" angir tetrahydrofuran, "DMF" angir dimetylformamid, "saltvann" angir en mett, vandig natriumkloridløsning, "M" angir molar, "mM" angir millimolar, "µM" angir mikromolar, "nM" angir nanomolar, "kg/cm²" angir kilo/cm², "TLC" angir tynnsjiktskromatografi, "HPLC" angir væskechromatografi med høy ytelse, "HRMS" angir massespektrum med høy oppløsning, "kg" angir kilogram, "l" angir liter, "L.O.D." angir tap ved tørking, "µCi" angir mikrocurie, "i.p." angir intraperitonealt, "i.v." angir intravenøst, og "DPM" angir desintegrasjoner pr. minutt,

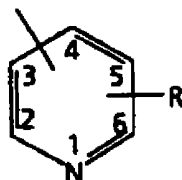
g) betegnelsen

30



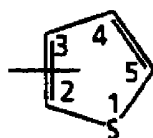
angir fenyl eller substituert fenyl, og det skal forstås at radikalet er bundet ved 1-stillingen og at substituenten eller substituentene representert ved R, kan være bundet i enhver av 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-stillingene,

h) betegnelsen



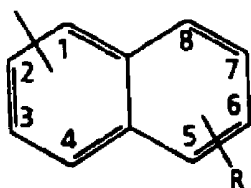
angir pyridin, substituert pyridin, pyridyl eller substituert pyridyl, og det skal forstås at radikalet kan være bundet ved enten 2-stillingen, 3-stillingen eller 4-stillingen, og det skal enn videre forstås at når radikalet er bundet ved 2-stillingen, kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i enhver av 3-, 4-, 5- eller 6-stillingene, og at når radikalet er bundet ved 3-stillingen, kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i enhver av 2-, 4-, 5- eller 6-stillingene, og at når radikalet er bundet ved 4-stillingen, kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i enhver av 2-, 3-, 5- eller 6-stillingene,

i) betegnelsen



refererer til tiofen eller tienyl, og det skal forstås at radikalet er bundet ved 2- eller 3-stillingen,

j) betegnelsen



refererer til naftalen, substituert naftalen, naftyl eller substituert naftyl, og det skal forstås at radikalet kan være bundet ved enten 1-stillingen eller 2-stillingen, og det skal enn videre

forstås at når radikalet er bundet ved 1-stillingen, kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i enhver av 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stillingene, og at når radikalet er bundet ved 2-stillingen, kan substituenten eller substituentene representert ved R, være bundet i enhver av 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-stillingene,

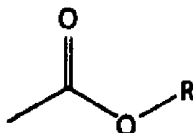
k) uttrykket "enantiomert overskudd" eller "ee" refererer til den prosent ved hvilken én enantiomer, E1, er i overskudd i en blanding av de to enantiomerer, E1 pluss E2, slik at

$$\{(E1 - E2) \div (E1 + E2)\} \times 100\% = ee,$$

l) uttrykket "C₁-C₄-alkyl" angir en mettet, rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe inneholdende fra 1-4 karbonatomer og innbefatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl, isobutyl og t-butyl,

m) betegnelsene -CO₂R og -C(O)OR angir en gruppe av formelen:

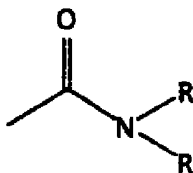
20



25

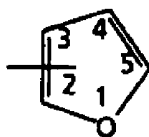
n) betegnelsen -C(O)NRR angir en gruppe av formelen:

30



o) betegnelsen

35



angir furan eller furyl, og det skal forstås at radikalet er bundet ved enten 2-stillingen eller 3-stillingen,

p) betegnelsen " — " angir en binding som rager forover ut av planet av siden,

q) betegnelsen " " angir en binding som rager bakover ut av planet av siden,

5 r) uttrykket "farmasøytisk akseptable salter derav" angir enten et syreaddisjonssalt eller et basisk addisjonssalt.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter" er beregnet på å gjelde ethvert ikke-toksisk, organisk eller uorganisk syreaddisjonssalt av baseforbindelsene representert ved
 10 formel (1) eller ethvert av dens mellomprodukter. Illustrative, uorganiske syrer som danner egnede salter, innbefatter saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre, og sure metallsalter, slik som natriummonohydrogenortofosfat og kaliumhydrogensulfat. Illustrative organiske syrer som danner egnede salter, innbe-
 15 fatter mono-, di- og trikarboksylsyrene. Eksempler på slike syrer er f.eks. eddiksyre, glykolsyre, melkesyre, pyruvsyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, benzosyre, hydroksybenzosyre, fenyleddiksyre, kanelisyre, salisylsyre, 2-
 20 fenoksybenzosyre, p-toluensulfonsyre, og sulfonsyrer, slik som metansulfonsyre og 2-hydroksyetansulfonsyre. Slike salter kan eksistere i enten en hydratisert eller hovedsakelig vannfri form. Generelt er syreaddisjonssaltene av disse forbindelser løselige i vann og forskjellige hydrofile, organiske løsningsmidler, og som
 25 sammenlignet med deres frie baseformer generelt utviser høyere smeltepunkter.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable, basiske addisjonssalter" er beregnet på å gjelde ethvert ikke-toksisk, organisk eller uorganisk basisk addisjonssalt av forbindelsene
 30 representert ved formel (1) eller ethvert av dets mellomprodukter. Illustrative baser som danner egnede salter, innbefatter alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroksider, slik som natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- eller bariumhydroksider; ammoniakk, og alifatiske, alisykliske eller aro-
 35 matiske, organiske aminer, slik som metylamin, dimetylamin, trimetylamin og pikolin.

Foretrukne utførelsesformer av formel (1) er angitt nedenfor:

- 1) Forbindelser hvori q er 1, er foretrukne,
- 2) Forbindelser hvori r er 0, er foretrukne,
- 3) Forbindelser hvori m er 2, er foretrukne,
- 4) Forbindelser hvori G₁ er -CH₂-, er foretrukne,
- 5) Forbindelser hvori G₂ er -C(O)-, er foretrukne,
- 6) Forbindelser hvori R₅ er -(CH₂)_w-O-R₇, er fore-

trukne,

- 7) Forbindelser hvori R₅ er -(CH₂)_pAr₃, er foretrukne.

Det skal forstås at ytterligere foretrukne utførelsesformer av formel (1) kan velges ut fra én eller flere av de foretrukne utførelsesformer 1-7 av formel (1) eller ved referanse til de her angitte eksempler.

Eksempler på forbindelser omfattet av foreliggende oppfinnelse, innbefatter de etterfølgende. Det skal forstås at eksemplene omfatter de spesifikke stereoisomerer og diastereomerer, hvor slike er mulige, av forbindelsen og blandingene derav.

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(R)- eller (S)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3-klorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)-(-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-klorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)-(-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-metoksyfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(3-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)propyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-metylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-ethylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-fenylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-2-yl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-3-yl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(pyrid-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-

(4-(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanmetoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-

5 yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-oksopentyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-4-yl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)-benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

15 (+)- eller (-)-1-(3,5-dimetoksy-4-hydroksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4-dimetoksy-5-hydroksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-

20 yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-(3-karboetoksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

25 (+)- eller (-)-1-(2-(3-karboksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)-benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-(5-N,N-dimetylaminometyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

35 (+)- eller (-)-1-(3-metoksy-4,5-metylendioksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3-metoksy-4,5-etylendioksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-benzoyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-imidazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-cyanbutyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-trifluormetylbenezoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-acetamidobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)piperidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-oksobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2,3,4-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metylsulfonyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metylsulfinyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(R)- eller (S)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,5-

di(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(N-metylacetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-

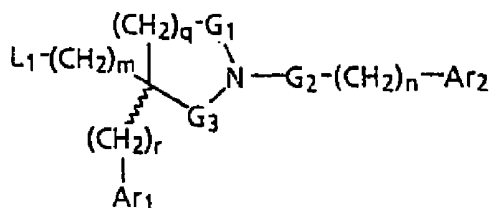
5 3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-klor-3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav.

Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (1), eller stereoisomerer eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvilken fremgangsmåte er kjennetegnet ved at

(A) omsetning av en forbindelse av formelen

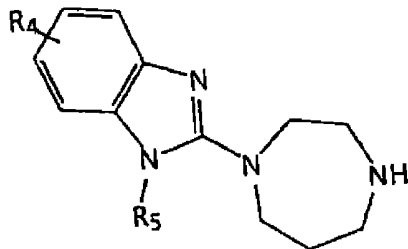
15



20

hvor m , n , q , r , G_1 , G_2 , G_3 , Ar_1 og Ar_2 er som definert ovenfor, eller Ar_1 og/eller Ar_2 gir etter modifisering eller avbeskyttelse opphav til Ar_1 og/eller Ar_2 som definert ovenfor; og L_1 er valgt fra gruppen bestående av klor, brom, jod, mesylat, tosylat, benzensulfonat, trifluormetansulfonat; med en forbindelse av formelen

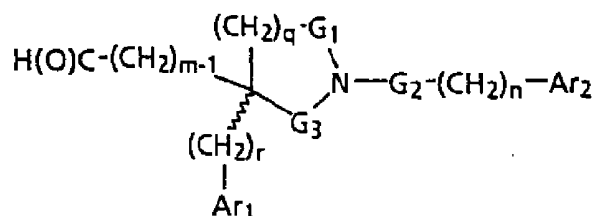
30



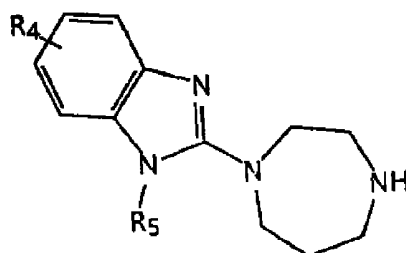
35

hvor

R_4 og R_5 er som definert ovenfor, eller R_5 etter modifisering eller avbeskyttelse gir opphav til R_5 som definert ovenfor; og eventuelt modifisering og/eller avbeskyttelse, og eventuelt fremstilling av et farmasøytisk akseptabelt salt ved ytterligere omsetning med en akseptabel syre eller en akseptabel base; eller (B) omsetning av en forbindelse av formelen

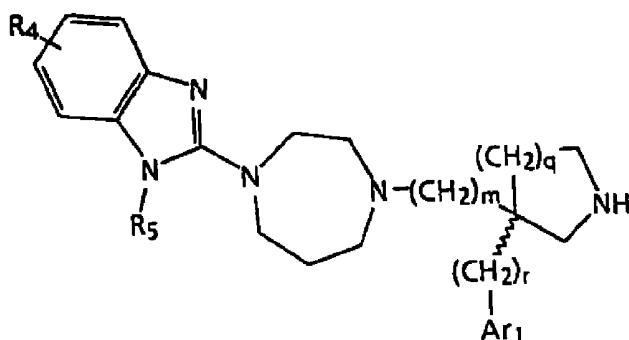


hvor m , n , q , r , G_1 , G_2 , G_3 , Ar_1 og Ar_2 er som definert ovenfor, eller Ar_1 og/eller Ar_2 etter modifisering eller avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 og/eller Ar_2 som definert ovenfor; med en forbindelse av formelen



hvor

R_4 og R_5 er som definert ovenfor, eller R_5 etter modifisering eller avbeskyttelse gir opphav til R_5 som definert ovenfor, og et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av natriumborhydrid og natriumcyanborhydrid; og eventuelt modifisering og/eller avbeskyttelse, og eventuelt fremstilling av et farmasøytisk akseptabelt salt ved ytterligere omsetning med en akseptabel syre eller en akseptabel base; eller (C) omsetning av en forbindelse av formelen



hvor m , n , q , r , R_4 , R_5 og Ar_1 er som definert ovenfor, eller Ar_1 og/eller R_5 etter modifisering eller avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 og/eller R_5 som definert ovenfor; med en forbindelse valgt fra formelen $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ eller $X_3-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$,

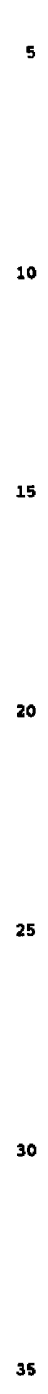
hvor n og Ar_2 er som definert ovenfor, eller etter modifisering eller avbeskyttelse gir opphav til Ar_2 som definert ovenfor; A er valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, O-hydroksysuccinimid, O-hydroksybenzotriazol, klor, brom, et anhydrid, og blandet anhydrid; og X_3 er valgt fra gruppen bestående av klor og brom; for å gi en forbindelse som definert ovenfor, hvor G_1 og G_3 er $-CH_2-$ og G_3 er $-C(O)-$ eller $-CH_2-$; og eventuelt modifisering og/eller avbeskyttelse og eventuelt fremstilling av et farmasøytisk akseptabelt salt ved ytterligere omsetning med en akseptabel syre eller en akseptabel base.

Forbindelsene av formel (1) kan syntetiseres ved anvendelse av de etterfølgende synteseprosedyrer for å fremstille mellomprodukter eller sluttforbindelser ifølge oppfinnelsen:

- Reaksjonsskjema A.1 angår syntesen av forbindelser av formel (1) ved alkylering av mellomprodukter avledet fra alkoholer av struktur 2.
- Reaksjonsskjema A.2 angår syntesen av forbindelser av formel (1) ved reduktiv aminering av aldehyder avledet fra alkoholer av struktur 2.
- Reaksjonsskjema A.3 angår syntesen av forbindelser av formel (1) ved aroylering eller alkylering av mellomprodukter avledet fra alkoholer av struktur 40.

- Reaksjonsskjema B angår syntesen av alkoholer av struktur 2 hvori G_3 er $-CH_2-$, anvendt som et utgangsmateriale i reaksjonsskjema A.1 og A.2, og mellomprodukter av struktur 11 anvendt for å fremstille alkoholer av struktur 40 i reaksjonsskjema A.3.
- Reaksjonsskjema C angår en syntese av alkoholer av struktur 2 hvori m er 2, q er 1, r er 0 og G_3 er $-CH_2-$, og angår syntesen av mellomprodukter av struktur 8 anvendt for å fremstille alkoholer av struktur 2 i reaksjonsskjema B og mellomprodukter av struktur 18 anvendt for å fremstille alkoholer av struktur 40 i reaksjonsskjema A.3.
- Reaksjonsskjema D angår en syntese av alkoholer av struktur 2 hvori r er 1 og G_1 er $-CH_2-$, anvendt som et utgangsmateriale i reaksjonsskjema A.1 og A.2 og mellomprodukter av struktur 26 anvendt for å fremstille alkoholer av struktur 40 i reaksjonsskjema A.3.
- Reaksjonsskjema E angår en syntese av alkoholer av struktur 2 hvori r er 0 og G_1 er $-CH_2-$, anvendt som et utgangsmateriale i reaksjonsskjema A.1 og A.2 og mellomprodukter av struktur 35 anvendt for å fremstille alkoholer av struktur 40 i reaksjonsskjema A.3.

En generell synteseprosedyre for fremstilling av disse forbindelser av formel (1) er angitt i reaksjonsskjema A.1. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for fagmannen. I reaksjonsskjema A.1 er alle substituenten som tidligere definert, med mindre annet er angitt.



I reaksjonsskjema A.1, trinn 1, omdannes hydroksygruppen av en egnet alkohol av struktur 2 til en egnet forlatende gruppe, for å gi en forbindelse av struktur 2a.

En egnet alkohol av struktur 2 er én hvori stereo-
 5 kjemien er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og m, n, q, r, G₁, G₂, G₃, Ar₁ og Ar₂ er som ønsket i sluttproduktet av formel (1). Alternativt kan en egnet alkohol av struktur 2 være én hvori stereokjemien etter oppløsning gir opphav til stereokjemien som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og m,
 10 n, q, r, G₁, G₂, G₃, Ar₁ og Ar₂ er som ønsket i sluttproduktet av formel (1). En egnet alkohol av struktur 2 kan også være én hvori stereokjemien er som ønsket i sluttproduktet av formel (1); og m, n, q, r, G₁, G₂ og G₃ er som ønsket i sluttproduktet av formel (1); og Ar₁ og/eller Ar₂ etter avbeskyttelse gir opp-
 15 hav til Ar₁ og/eller Ar₂ som ønsket i sluttproduktet av formel (1). Alternativt kan en egnet alkohol av struktur 2 også være én hvori stereokjemien etter oppløsning gir opphav til stereokjemien som ønsket i sluttproduktet av formel (1); og m, n, q, r, G₁, G₂ og G₃ er som ønsket i sluttproduktet av formel (1);
 20 og Ar₁ og/eller Ar₂ etter avbeskyttelse gir opphav til Ar₁ og/eller Ar₂ som ønsket i sluttproduktet av formel (1). Egnede alkoholer av struktur 2 kan fremstilles som beskrevet her og i internasjonal patentsøknad (PCT) nr. WO 94/26735, publisert 24. november 1994.

25 En egnet forlatende gruppe, L₁, er én som kan fortrenges av et 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan av struktur 3 for å gi opphav til en forbindelse av formel (1). Egnede forlatende grupper, L₁, innbefatter, men er ikke begrenset til klor, brom, jod, mesylat, tosylat, benzensulfonat, trifluor-
 30 metansulfonat og lignende. Omdannelsen av hydroksygrupper til forlatende grupper, slik som klor, brom, jod, mesylat, tosylat, benzensulfonat og trifluormetansulfonat, er vel kjent innen faget.

Eksempelvis dannes forbindelser hvori L₁ er brom ved
 35 å bringe en egnet alkohol av struktur 2 i kontakt med 1,0 til 1,5 molarekvivalenter karbontetrabromid og 1,0 til 1,75 molar-ekvivalenter trifenylyfosfin. (P. J. Kocienski et al. J. Org. Chem., 42, 353-355 (1977)). Reaksjonen utføres ved å kombinere

alkoholen av struktur 2 med karbon-tetrabromid i et egnet løsningsmiddel slik som diklormetan eller kloroform og deretter tilsette en løsning av trifenyلفosfin i et egnet løsningsmiddel, slik som diklormetan eller kloroform. Generelt utføres
5 reaksjonen ved temperaturer på fra -10°C til omgivende temperatur. Generelt krever reaksjonen fra 5 min til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

10 Forbindelser hvori L_1 er brom, dannes også ved å bringe en egnet alkohol av struktur 2 i kontakt med et svakt molart overskudd av trifenyلفosfindibromid. (R. F. Borch et al., J. Am. Chem. Soc., 99, 1612-1619 (1977)). Reaksjonen kan utføres ved å bringe en egnet alkohol av struktur 2 i kontakt
15 med fordannet trifenyلفosfindibromid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran og dietyleter. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base, slik som pyridin. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra 0°C til 50°C . Generelt krever reaksjonen fra 5 min til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen
20 faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt dannes eksemplvis forbindelser hvori L_1 er mesylat, ved å bringe en egnet alkohol av struktur 2 i kontakt med et molart overskudd av metansulfonylchlorid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som acetonitril, diklormetan, kloroform, toluen, benzen eller pyridin. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet base, slik som trietylamin, diisopropyletylamin eller pyridin. Generelt utføres
30 reaksjonen ved temperaturer på fra -20°C til 50°C . Generelt krever reaksjonen fra 1 t til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

35 Forbindelser av struktur 2a, hvori L_1 er jod, kan fremstilles fra forbindelser av struktur 2a, hvori L_1 er mesylat, klor eller brom, ved en utbytningsreaksjon, slik som Finkelstein-reaksjonen.

Eksempelvis bringes en forbindelse av struktur 2a hvori L_1 er mesylat, klor eller brom, i kontakt med fra 1,0 til 10,0 molarekvivalenter av et jodidsalt, slik som natriumjodid eller kaliumjodid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som aceton, butanon, tetrahydrofuran, tetrahydrofuran/vannblandinger, toluen og acetonitril. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra omgivende temperatur til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet. Generelt krever reaksjonene fra 1 t til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema A.1, trinn 2, omsettes forbindelsen av struktur 2a med en egnet 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepanforbindelse av struktur 3 eller et salt derav, for å gi en beskyttet forbindelse av formel (1) eller en forbindelse av formel (1).

Et egnet 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan av struktur 3 eller et salt derav, er ett hvori R_4 og R_5 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) eller R_5 gir etter avbeskyttelse og/eller modifisering opphav til R_5 som ønsket i sluttproduktet av formel (1). Egnede 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepaner av struktur 3 er velkjente innen faget. Egnede 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepaner av struktur 3 kan fremstilles ved metoder kjent innen faget slik som beskrevet i J. Med. Chem. 29, 1178-1183 (1986) og Chem. Pharm. Bull., 37, 962-966 (1989); og ved metoder analoge med disse metoder og de som er beskrevet deri, ved utførelse av egnede avbeskyttelser, beskyttelser og alkyleringer, og modifikasjoner, slik som reduksjonen av estere, som velkjent innen faget, i den rekkefølge og det antall som er nødvendig for dannelse av det egnede 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan av struktur 3.

Eksempelvis bringes forbindelsen av struktur 2a i kontakt med en egnet 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepanforbindelse av struktur 3 eller et salt derav, for å gi en beskyttet forbindelse av formel (1) eller en forbindelse av formel (1). Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som dioksan, tetrahydrofuran, tetrahydrofuran/vannblandinger,

aceton, aceton/vannblandinger, etylacetat, etylacetat/vannblandinger, pyridin, acetonitril, toluen, toluen/vannblandinger, klorbenzen eller dimetylformamid, hvor acetonitril er foretrukket. Reaksjonen utføres i nærvær av fra 1,0 til
 5 6,0 molarekvivalenter av en egnet base, slik som natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, kaliumbikarbonat, trietylamin, pyridin eller diisopropyletylamin, hvor diisopropyletylamin er foretrukket. Når et salt av et egnet 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan av struktur 3 anvendes, kan et
 10 molart overskudd av en egnet base være nødvendig for å absorbere syren som frigis fra saltet. Reaksjonen kan lettes ved tilsetning av en katalytisk mengde, 0,1 til 0,5 molarekvivalenter, av et jodidsalt, slik som natriumjodid, kaliumjodid eller tetrabutylammoniumjodid. Reaksjonen utføres generelt ved
 15 temperaturer på fra omgivende temperatur til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

20 I reaksjonsskjema A.1, valgfritt trinn 3, modifiseres en forbindelse av formel (1) eller en beskyttet forbindelse av formel (1) hvori R_5 er hydrogen, for å gi en forbindelse av formel (1) eller en beskyttet forbindelse av formel (1), hvori R_5 ikke er hydrogen. Også omfattet av reaksjonsskjema A.1,
 25 valgfritt trinn 3, er avbeskyttelse av en beskyttet forbindelse av formel (1) for å gi en forbindelse av formel (1).

En modifiseringsreaksjon omfatter dannelsen av amider og alkylering av benzimidazolnitrogenet. Dannelsen av amider fra estere og syrer er velkjent innen faget. Alkylering av et
 30 benzimidazolnitrogen under anvendelse av et egnet alkyleringsmiddel, er velkjent innen faget. En alkylering av et benzimidazolnitrogen omfatter Michael-addisjonen under anvendelse av α,β -umettede elektrofiler. Et egnet alkyleringsmiddel er ett som overfører en gruppe R_5 som ønsket i sluttproduktet av
 35 formel (1), eller en beskyttet gruppe R_5 , som etter avbeskyttelse til R_5 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes en forbindelse av formel (1) hvori R_5 er hydrogen, i kontakt med et egnet alkyleringsmiddel. Et egnet alkyleringsmiddel er ett som overfører en gruppe R_5

som ønsket i sluttproduktet av formel (1). Egnede alkyleringsmidler innbefatter, men er ikke begrenset til, 4-fluorbenzylbromid, 4-fluorbenzylklorid, 2-(klormetyl)furan, 3-(klormetyl)furan, 2-(brommetyl)tiofen, 3-(klormetyl)tiofen, 2-(klormetyl)pyridin, 3-(klormetyl)pyridin, 4-(klormetyl)pyridin, 2-kloretyletyleter, 2-kloretylmetyleter, benzylklorid, 4-metoksybenzylklorid, 5-(etoksykarbonyl)-2-(klormetyl)furan, etylkloracetat, t-butylbromacetat, metylbromacetat, metyljodid, etyljodid, propyljodid, isopropyljodid, butylbromid, 2-isopropyloksyetylklorid, 2-fenoksyetylklorid, 2-(4-fluorfenoksy)etyl bromid, 3-(4-fluorfenoksy)propylbromid, metyl-2-(klormetyl)benzoat, metyl-3-(klormetyl)benzoat, metyl-4-(klormetyl)benzoat, etyl-2-(klormetyl)benzoat, propyl-2-(klormetyl)benzoat, N,N-dimetyl-4-(klormetyl)benzamid, jodacetamid, allylklorid, allylbromid, (E)-1-klorbut-2-en, (Z)-1-klorbut-2-en, 1-klor-3-metylbut-2-en, 2-(2,2,2-trifluoretoksy)etylklorid, 2-trifluormetoksyetylklorid, 1-klor-4,4,4-trifluorbut-2-en, (E)-1-klorpent-2-en, (Z)-1-klorpent-2-en, akrylonitril, metylakrylat, t-butylakrylat, metylvinylsulfon, etylvinylsulfon, fenylvinylsulfon og lignende. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som dioksan, tetrahydrofuran, tetrahydrofuran/vannblandinger, aceton eller acetonitril. Reaksjonen utføres i nærvær av fra 1,0 til 6,0 molar-ekvivalenter av en egnet base, slik som natriumhydrid, kaliumhydrid, sek.-butyllitium, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, kaliumbikarbonat, trietylamin, 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en, 1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-5-en, kaliumbis(trimetylsilyl)amid, litium-bis(trimetylsilyl)amid eller diisopropyletylamin, hvor kaliumhydrid er foretrukket når alkyleringsmidlet er et alkylhalogenid, og hvor sek.-butyllitium foretrekkes når alkyleringsmidlet er en Michael-akseptor. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -78 °C til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

En avbeskyttelsesreaksjon, slik som fjerning av hydroksybeskyttende grupper eller hydrolyse av en ester under

anvendelse av egnede beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget.

En generell synteseprosedyre for fremstilling av forbindelser av formel (1) ved reduktiv aminering, er angitt i reaksjonsskjema A.2. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for fagmannen. I reaksjonsskjema A.2 er alle substituenten som tidligere definert, med mindre annet er angitt. For fremstilling av forbindelser av formel (1) hvori Ar_1 er pyrid-2-yl, er den reduktive aminering som angitt i reaksjonsskjema A.2, foretrukket.

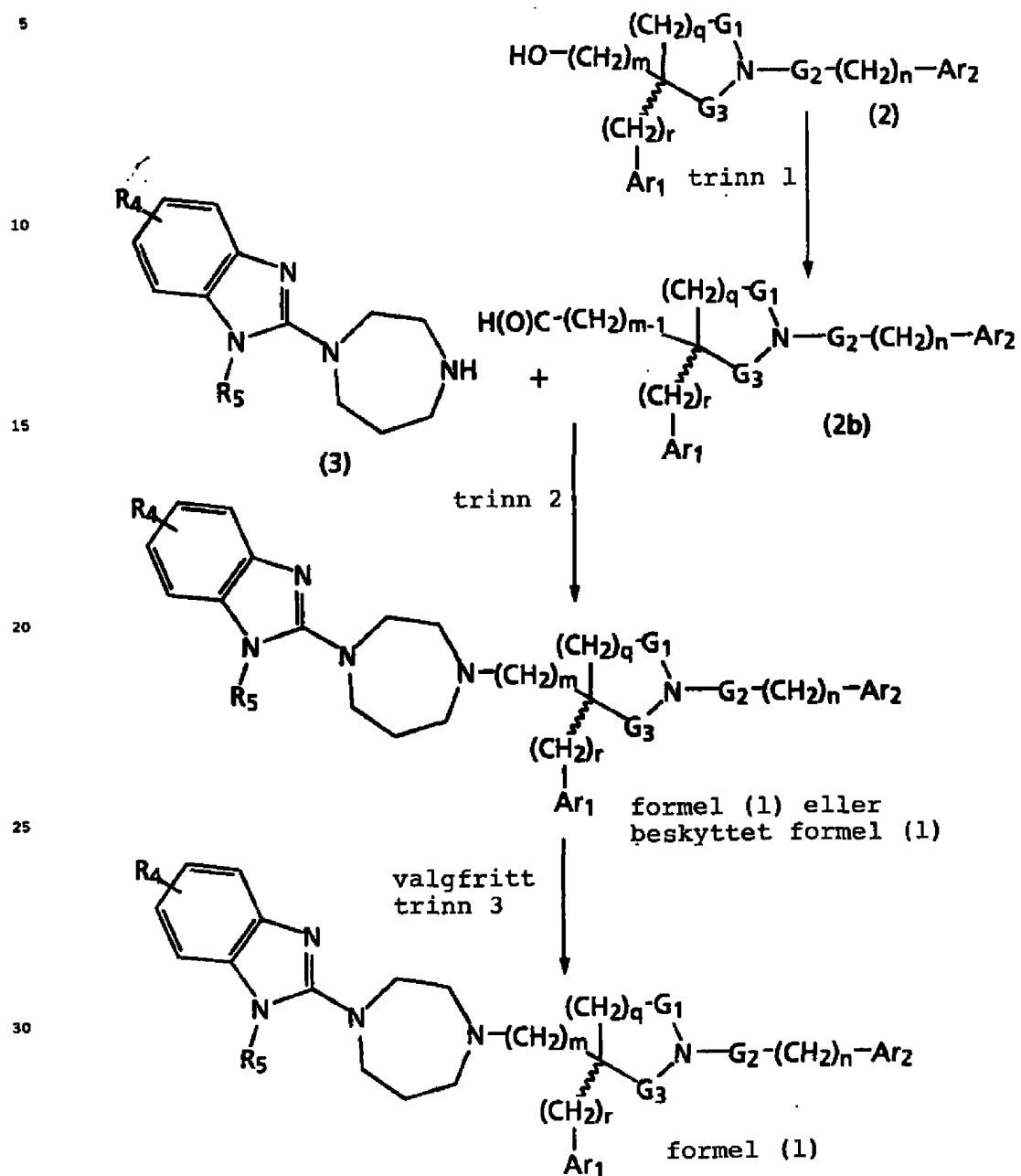
15

20

25

30

35

Reaksjonsskjema A.2

I reaksjonsskjema A.2, trinn 1, oksideres en egnet alkohol av struktur 2 til et aldehyd av struktur 2b ved Swern-metoden. (A. J. Mancuso et al., J. Org. Chem., 43, 2480-2482 (1978), C. M. Amon, J. Org. Chem., 52, 4851-4855 (1987) og T. T. Tidwell, Synthesis, 857-870 (1990)). En egnet alkohol av struktur 2 er som beskrevet i reaksjonsskjema A.1, trinn 1.

Eksempelvis tilsettes dråpevis ca. to molarekvivalenter dimetylsulfoksid til en løsning av oksalyklorid, pyridinsvoveltrioksidkompleks eller trifluoreddiksyreanhydrid i diklormetan ved ca. -60 °C. Etter at tilsetningen er fullført, omrøres reaksjonsblandingen i ca. 2 min. En molarekvivalent av alkoholen av struktur 2, enten bar eller som en løsning i diklormetan, tilsettes. Etter at tilsetningen er fullført, omrøres reaksjonsblandingen i 5 til 45 min, hvorpå ca. 3 til 5 molarekvivalenter trietylamin tilsettes. Reaksjonsblandingen tillates å omrøres under oppvarming til omgivende temperatur i løpet av 30 min til 2 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema A.2, trinn 2, bringes forbindelsen av struktur 2b i kontakt med et egnet 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan av struktur 3 eller et salt derav i en reduktiv aminering for å gi en beskyttet forbindelse av formel (1) eller en forbindelse av formel (1). Et egnet 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan av struktur 3 eller et salt derav, er som definert i reaksjonsskjema A.1.

Eksempelvis bringes forbindelsen av struktur 2b i kontakt med en egnet 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-forbindelse av struktur 3 eller et salt derav. Reaksjonen utføres under anvendelse av et molart overskudd av et egnet reduksjonsmiddel, slik som natriumborhydrid eller natriumcyanborhydrid, hvor natriumcyanborhydrid er foretrukket. Reduktive amineringer under anvendelse av sekundære aminer og aldehyder, er velkjente innen faget. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som etanol, metanol, diklormetan eller dimetylformamid. Generelt utføres reaksjonen ved temperaturer på fra 0 °C til 50 °C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen

faget, slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema A.2, valgfritt trinn 3, modifiseres en forbindelse av formel (1) eller en beskyttet forbindelse av
5 formel (1) hvori R_5 er hydrogen, for å gi en forbindelse av formel (1) eller en beskyttet forbindelse av formel (1) hvori R_5 ikke er hydrogen, og/eller en beskyttet forbindelse av formel (1) avbeskyttes for å gi en forbindelse av formel (1) som beskrevet i reaksjonsskjema A.1, valgfritt trinn 3.

10 En generell synteseprosedyre for fremstilling av forbindelsene av formel (1), hvori G_1 og G_3 er $-CH_2-$, er angitt i reaksjonsskjema A.3. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for fagmannen. I reaksjonsskjema A.3 er alle substituenten som tidligere definert, med mindre annet er an-
15 gitt.

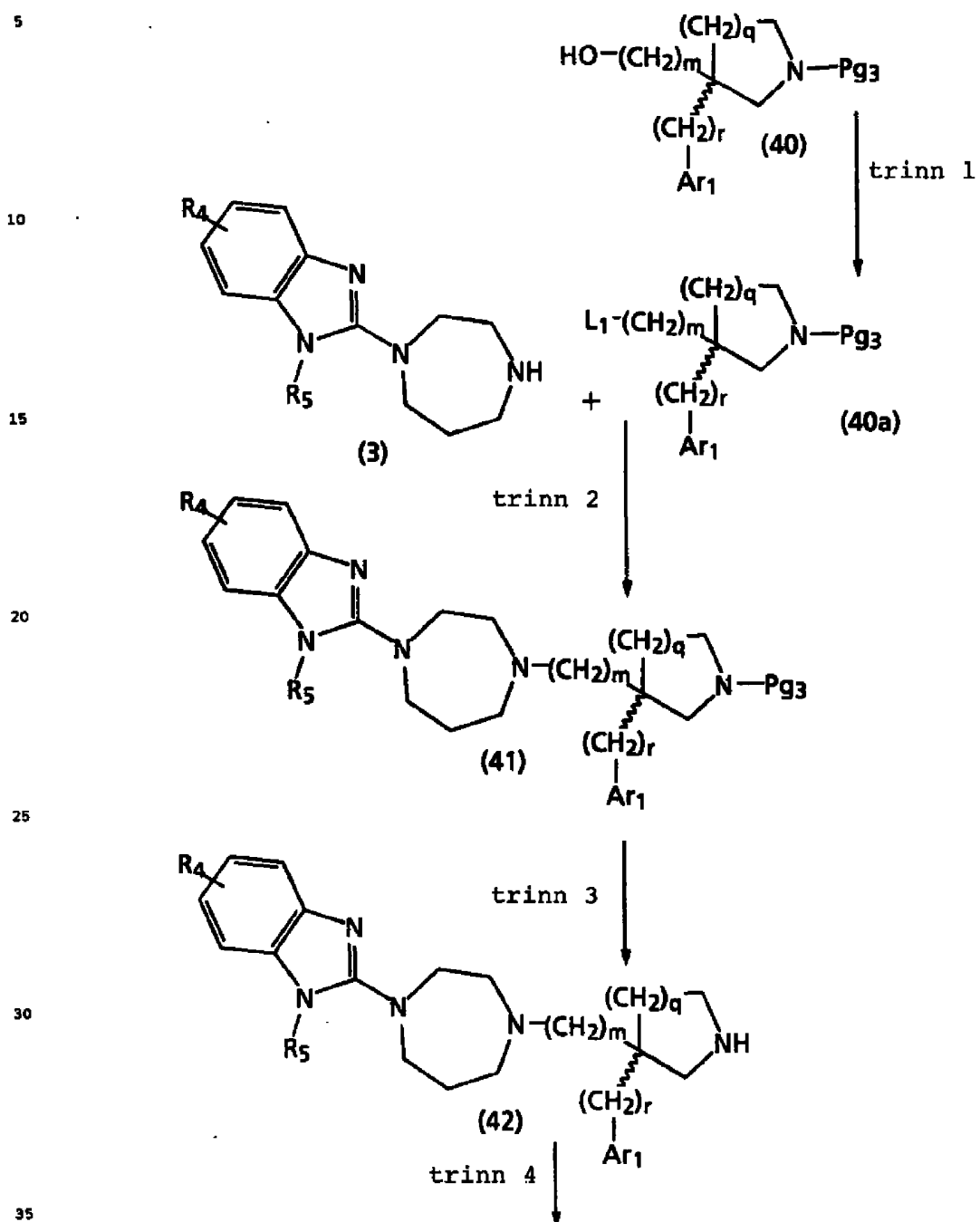
20

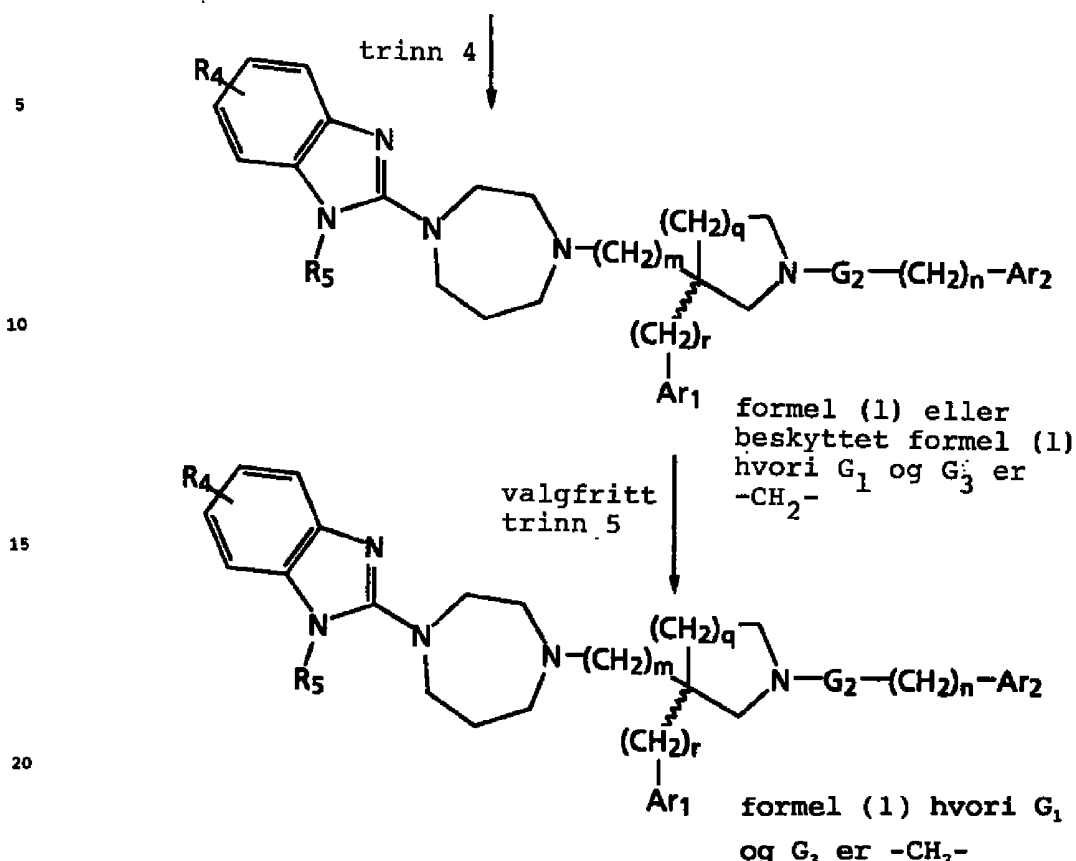
25

30

35

Reaksjonsskjema A.3



Reaksjonsskjema A.3 (forts.)

I reaksjonsskjema A.3, trinn 1, omdannes hydroksy-
 25 gruppen av en egnet alkohol av struktur 40 til en egnet for-
 latende gruppe som beskrevet i reaksjonsskjema A.1, trinn 1,
 for å gi en forbindelse av struktur 40a.

I reaksjonsskjema A.3, trinn 1, er en egnet alkohol
 av struktur 40 én hvori stereokjemien er som ønsket i slutt-
 30 produktet av formel (1) og m , q , r og Ar_1 er som ønsket i
 sluttproduktet av formel (1), og G_1 og G_3 er $-\text{CH}_2-$. Alternativt
 kan en egnet alkohol av struktur 40 være én hvori stereo-
 kjemien etter oppløsning gir opphav til stereokjemien som
 ønsket i sluttproduktet av formel (1), og m , q , r og Ar_1 er som
 35 ønsket i sluttproduktet av formel (1), og G_1 og G_3 er $-\text{CH}_2-$. En
 egnet alkohol av struktur 40 kan også være én hvori stereo-
 kjemien er som ønsket i sluttproduktet av formel (1); og m , q
 og r er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), og G_1 og G_3
 er $-\text{CH}_2-$; og Ar_1 gir etter avbeskyttelse opphav til Ar_1 som

ønsket i sluttproduktet av formel (1). Alternativt kan en egnet alkohol av struktur 40 også være én hvori stereokjemien etter oppløsning gir opphav til stereokjemien som ønsket i sluttproduktet av formel (1); og m, q og r er som ønsket i
 5 sluttproduktet av formel (1) og G_1 og G_3 er $-CH_2-$; og Ar_1 gir etter avbeskyttelse opphav til Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Den egnede alkohol av struktur 40 kan fremstilles ved beskyttelse av pyrrolidin- eller piperidinnitrogenet av for-
 10 bindelser av struktur 11 (reaksjonsskjema B), forbindelser av struktur 26 (reaksjonsskjema D), og forbindelser av struktur 35 (reaksjonsskjema E); hvori den hydroksybeskyttende gruppe er blitt fjernet; og forbindelser av struktur 18 (reaksjonsskjema C). Valg og anvendelse av en egnet aminbeskyttende
 15 gruppe, Pg_3 , slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget. I reaksjonsskjema A.3 er anvendelse av benzamid- og karbamatbeskyttende grupper, slik som benzoyl, t-butoksykarbonyl og etoksykarbonyl, foretrukket. I reaksjonsskjema A.3 er anvend-
 20 else av benzamidbeskyttende grupper, slik som benzoyl, mer foretrukket.

I reaksjonsskjema A.3, trinn 2, omsettes forbindelsen av struktur 40a, med en egnet 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepanforbindelse av struktur 3 eller et salt derav, som
 25 beskrevet i reaksjonsskjema A.1, trinn 2, for å gi en beskyttet forbindelse av struktur 41. Et beskyttet 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan av struktur 3 er ett som beskrevet i reaksjonsskjema A.1.

I reaksjonsskjema A.3, trinn 3, avbeskyttes en beskyttet forbindelse av formel 41 for å gi en forbindelse av
 30 struktur 42. Avbeskyttelsesreaksjoner, slik som fjerning av aminbeskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjente innen faget.

I reaksjonsskjema A.3, trinn 4, aroyleres eller
 35 alkyleres en forbindelse av struktur 42 for å gi en forbindelse av formel (1) eller en beskyttet forbindelse av formel (1) hvori G_1 og G_3 er $-CH_2-$. En aroylering utføres som beskrevet i reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 7, ovenfor. En

alkyleringsreaksjon utføres som beskrevet i reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 8, ovenfor, og kan utføres ved reduktiv aminering, slik som beskrevet i reaksjonsskjema A.2, trinn 2.

Aroyleringer og alkyleringer av aminer er velkjente innen

5 faget.

I reaksjonsskjema A.3, valgfritt trinn 5, kan en forbindelse av formel (1) eller en beskyttet forbindelse av formel (1) hvori R_5 er hydrogen, modifiseres for å gi en forbindelse av formel (1) eller en beskyttet forbindelse av

10 formel (1) hvori R_5 ikke er hydrogen og/eller en beskyttet forbindelse av formel (1) avbeskyttes for å gi en forbindelse av formel (1) som beskrevet i reaksjonsskjema A.1, valgfritt trinn 3.

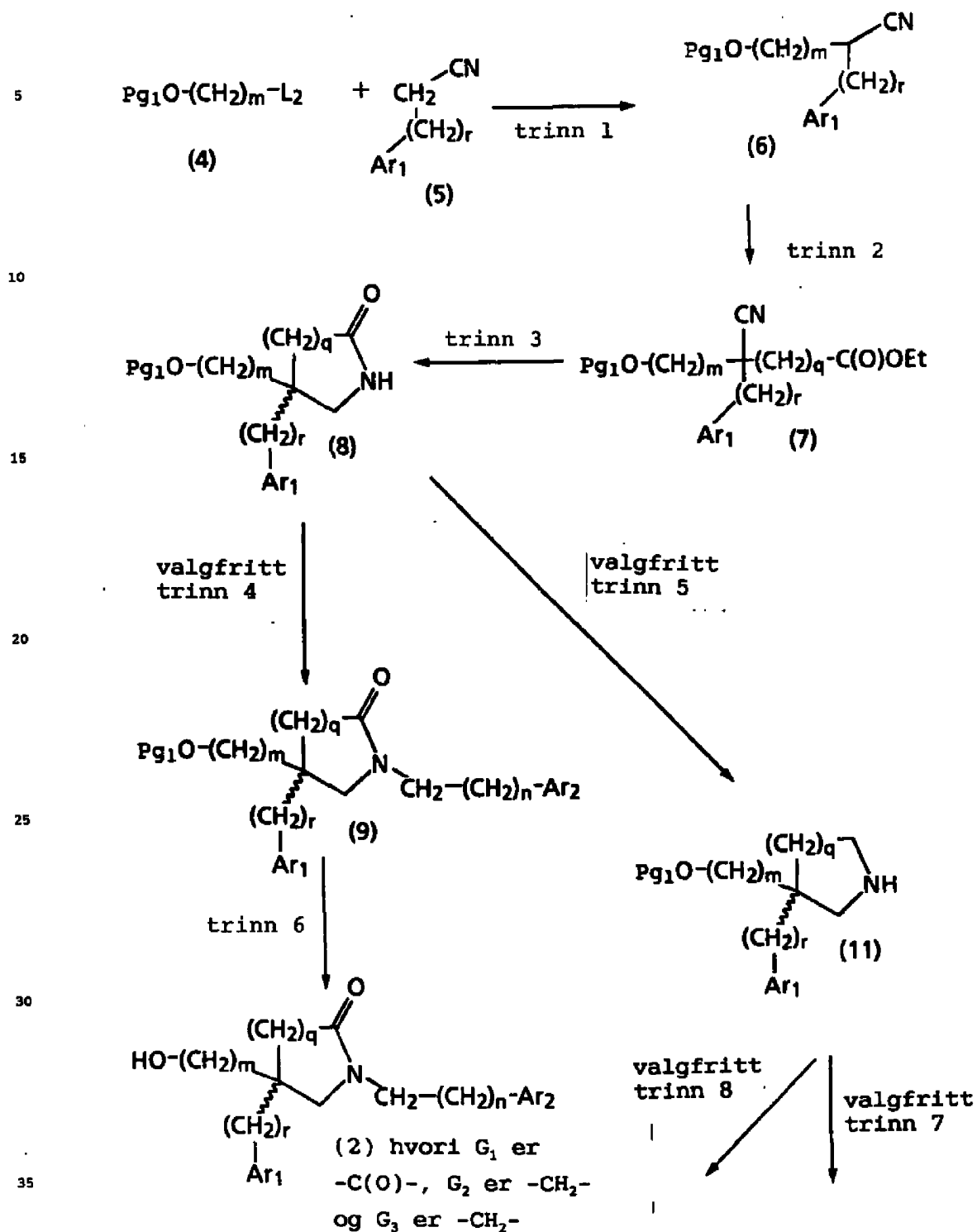
Reaksjonsskjema B er et generelt skjema for frem-

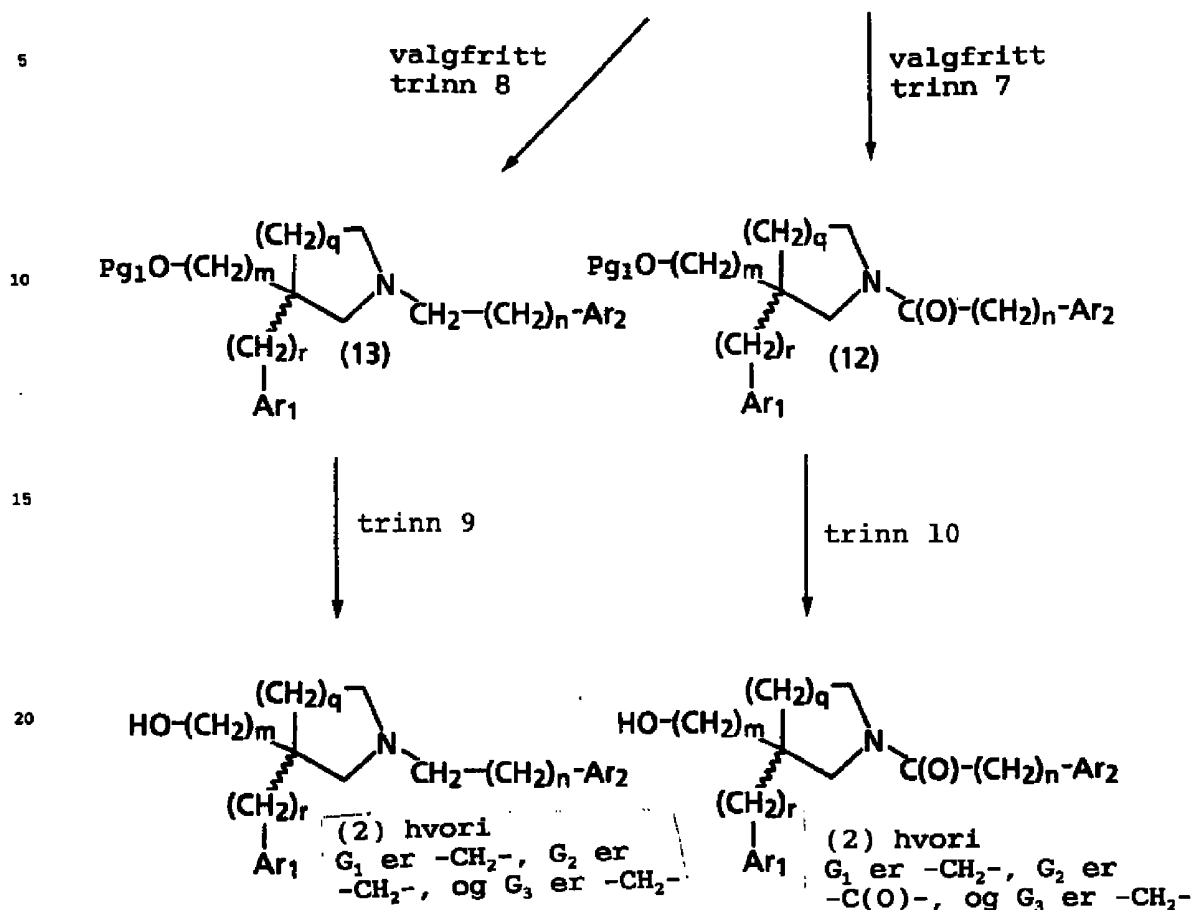
15 stilling av alkoholer av struktur 2 hvori G_3 er $-CH_2-$ anvendt som et utgangsmateriale i reaksjonsskjema A.1 og A.2, og for fremstilling av amin av struktur 11 anvendt som utgangsmateriale i reaksjonsskjema A.3. Reagensene og utgangsmateriale er lett tilgjengelige for fagmannen. I reaksjonsskjema B
20 er alle substituenten som tidligere definert, med mindre annet er angitt.

25

30

35

Reaksjonsskjema B

Reaksjonsskjema B (forts.)

I reaksjonsskjema B, trinn 1, alkyleres et egnet nitril av struktur 5 med en egnet beskyttet alkohol av struktur 4 for å gi et ω-beskyttet hydroksyalkylnitril av struktur 6.

30 Et egnet nitril av struktur 5 er ett hvori r og Ar₁ er som ønsket i sluttproduktet av formel (1), eller hvor Ar₁ etter avbeskyttelse gir opphav til en Ar₁ som ønsket i sluttproduktet av formel (1). En egnet beskyttet alkohol av struktur 4 er én hvori m er som ønsket i sluttproduktet av

35 formel (1) og den forlatende gruppe, L₂, er én som kan foretrenges av et anion avledet fra et egnet nitril av struktur 5. Egnede forlatende grupper innbefatter, men er ikke begrenset til, klor, brom, jod og mesylat, hvor jod og brom er foretrukne. Valg og anvendelse av en egnet hydroksybeskyttende

gruppe, Pg_1 , slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget. Anvendelse av tetrahydropyran-2-yl og t-butyldimetylsilyl er generelt foretrukket.

5 Eksempelvis bringes det egnede nitril av struktur 5 i kontakt med 1,0 til 1,2 molarekvivalenter av den egnede beskyttede alkohol av struktur 4. Reaksjonen utføres i nærvær av en ekvimolar mengde av en egnet base, slik som natriumhydrid, natrium-bis-(trimetylsilyl)amid, kalium-t-butoksid og litium-
10 diisopropylamid hvor natriumhydrid og natrium-bis-(trimetylsilyl)amid er foretrukne. Reaksjonen utføres i et løsningsmiddel, slik som dimetylformamid eller tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -78°C til 0°C . Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan
15 isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema B, trinn 2, alkyleres det ω -beskyttede hydroksyalkylnitril av struktur 6 med etylbromacetat
20 eller etyl-3-brompropionat for å gi en nitrilesterforbindelse av struktur 7.

Eksempelvis bringes det ω -beskyttede hydroksyalkylnitril av struktur 6 i kontakt med ca. en molarekvivalent etylbromacetat eller etylbrompropionat. Reaksjonen utføres i
25 nærvær av tilnærmet en molarekvivalent av en egnet base, slik som natrium-bis(trimetylsilyl)amid eller litiumdiisopropylamid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -78°C til 0°C . Generelt krever reaksjonene 1 til
30 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema B, trinn 3, reduseres og sykliseres nitrilesterforbindelsen av struktur 7 for å gi en okso-3-(ω -
35 beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 8. Sykliseringen kan finne sted spontant etter reduksjon eller kan utføres i et separat trinn etter isolering av det intermediære amin.

Eksempelvis bringes nitrilesterforbindelsen av

struktur 7 i kontakt med et overskudd av et egnet reduksjonsmiddel, slik som natriumborhydrid i nærvær av kobolt(II)-kloridheksahydrat eller hydrogen i nærvær av en egnet katalysator, slik som Raney-nikkel eller platinaoksid. For forbindelser av struktur 7, hvori Ar_1 er tienyl, er natriumborhydrid i nærvær av kobolt(II)kloridheksahydrat foretrukket.

Når natriumborhydrid i nærvær av koboltklorid anvendes, utføres reaksjonen i et egnet løsningsmiddel, slik som metanol eller etanol. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0 °C til 50 °C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Generelt skjer sykliseringen spontant under disse betingelser. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon med vandig syre, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

Når Raney-nikkel anvendes, utføres reaksjonen i et egnet løsningsmiddel inneholdende ammoniakk, slik som etanol/vandig ammoniumhydroksid eller metanol/vandig ammoniumhydroksid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra omgivende temperatur til 70 °C. Reaksjonen utføres med hydrogen ved trykk på fra 103 kPa til 690 kPa i en apparatur beregnet for utførelse av reaksjoner under trykk, slik som en Parr-hydrogeneringsapparat. Generelt skjer sykliseringen spontant under disse betingelser. Produktet kan isoleres ved forsiktig fjerning av katalysatoren ved filtrering og fordampning. Produktet kan renses ved ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

Når platinaoksid anvendes, utføres reaksjonen i et egnet løsningsmiddel, slik som etanol, metanol, kloroform, etanol/kloroformblandinger eller metanol/kloroformblandinger. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra omgivende temperatur til 50 °C. Reaksjonen utføres med hydrogen ved trykk fra 103 kPa til 827 kPa i en apparatur utformet for utførelse av reaksjoner under trykk, slik som en Parr-hydrogeneringsapparat. Generelt erholdes et aminmellomprodukt under disse betingelser og isoleres ved forsiktig fjerning av katalysatoren ved filtrering og fordampning. Aminmellomproduktet sykliseres ved oppvarming i et egnet løsningsmiddel, slik som etanol, metanol, toluen eller klorbenzen. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 50 °C til tilbakeløpstempera-

turen for løsningsmidlet. Generelt krever reaksjonen fra 8 til 48 t. Produktet kan renses ved ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 4, alkyleres
 5 okso-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 8 med et egnet alkyleringsmiddel, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, til en 1-arylalkyl-oksoforbindelse av struktur 9. Et egnet alkyleringsmiddel, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori X er metansulfonyl, klor, brom eller jod; n er som ønsket i sluttproduktet av formel
 10 (1), og Ar_2 er som ønsket i formel (1) eller gir etter avbeskyttelse opphav til Ar_2 som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes okso-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 8 i kontakt med fra 1 til 5 molarekvivalenter av et egnet alkyleringsmiddel, $X-CH_2-$
 15 $(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid eller dimetylformamid. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, kalium-t-butoksid, kalium-bis(trimetylsilyl)amid eller litiumdiisopropylamid, hvor natriumhydrid og kalium-bis(trimetylsilyl)amid er foretrukne. Reaksjonen utføres generelt ved
 20 temperaturer på fra 0 °C til 50 °C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema B, trinn 6, avbeskyttes 1-arylalkyl-okso-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 9 for å gi en alkohol av struktur 2, hvori G_1 er $-C(O)-$. En avbeskyttelsesreaksjon, slik som fjerning av hydroksybeskyttende grupper under anvendelse av egnede beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting
 30 Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget.

I reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 5, reduseres okso-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 8
 35 for å gi en 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 11.

Eksempelvis bringes okso-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 8 i kontakt med et overskudd av et egnet reduksjonsmiddel, slik som litiumaluminiumhydrid,

aluminiumhydrid eller borandimetylsulfidkompleks. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dietyleter, tetrahydrofuran/dietyleterblandinger, eller tetrahydrofuran/metyl-t-butyleterblandinger. Reaksjonen utføres
 5 generelt ved en temperatur på fra 0 °C til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet. Generelt krever reaksjonen 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som stansing av boran eller aluminiumkomplekser, ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi
 10 og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 7, aroyleres 3-(ω-beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 11 med en egnet arylsyre, arylester, arylhalogenid, arylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ for å gi en 1-aryl-3-(ω-beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 12. En
 15 egnet arylsyre, arylester, aroylhalogenid, arylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, er én hvori A er hydroksyl; en aktivert ester, slik som O-hydroksysuccinimid, O-hydroksybenztriazol; en aktivert forlatende gruppe, slik som
 20 klor, brom; eller en gruppe som danner et anhydrid; eller et blandet anhydrid, n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1) eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_2 som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes 3-(ω-beskyttet-hydroksyalkyl)-forbindelsen av struktur 11 i kontakt med 1 til 1,5 molarekvivalenter av en egnet arylsyre, arylester, arylhalogenid, aroylanhydrid eller arylblandet anhydrid, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som diklormetan, tetrahydrofuran, acetonitril, dimetylformamid eller
 30 pyridin. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumkarbonat, natriumbikarbonat, trietylamin, N-metylmorfolin, diisopropyletylamin eller pyridin. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -20 °C til 50 °C. Generelt krever reaksjonene 1 til 6 t. Produktet kan isoleres og
 35 renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 8, alkyleres 3-(ω-beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 11 med et

egnet alkylhalogenid, $X_3-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, for å gi en 1-aryl-alkyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 13.

Et egnet alkylhalogenid, $X_3-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori X_3 er klor eller brom, n er som ønsket i sluttproduktet av formel

- 5 (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1) eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_2 som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-forbindelsen av struktur 11 i kontakt med fra 1,0 til 1,2 molarekvivalenter av et egnet alkylhalogenid, $X_3-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$.

- 10 Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, acetonitril, tetrahydrofuran/-vann, toluen, toluen/vann eller dimetylformamid. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, trietylamin, diisopropyl-
15 etylamin eller pyridin. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0 °C til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og
20 omkrystallisering.

- I reaksjonsskjema B, trinn 9, avbeskyttes 1-aryl-alkyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 13 for å gi en alkohol av struktur 2, hvori G_1 , G_2 og G_3 er $-CH_2-$. En avbeskyttelsesreaksjon, slik som fjerning av hydroksybes-
25 kyttende grupper under anvendelse av egnede beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget.

- I reaksjonsskjema B, trinn 10, avbeskyttes 1-aryl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 12 for å
30 gi en alkohol av struktur 2, hvori G_1 er $-CH_2-$, G_2 er $-C(O)-$ og G_3 er $-CH_2-$.

- Reaksjonsskjema C er et generelt skjema for fremstilling av mellomprodukter av struktur 8, hvori m er 2, r er 0 og q er 1, anvendt i reaksjonsskjema B for å fremstille alkoholer
35 av struktur 2; og for fremstilling av alkoholer av struktur 2 hvori q er 1, r er 0, m er 2 og G_3 er $-CH_2-$, anvendt som et utgangsmateriale i reaksjonsskjema A.1 og A.2 og for fremstilling av mellomprodukter av struktur 18 anvendt som utgangsmateriale i reaksjonsskjema A.3. Reagensene og utgangsmateri-

alene er lett tilgjengelige for fagmannen. I reaksjonsskjema C er alle substituenten som tidligere definert, med mindre annet er angitt.

5

10

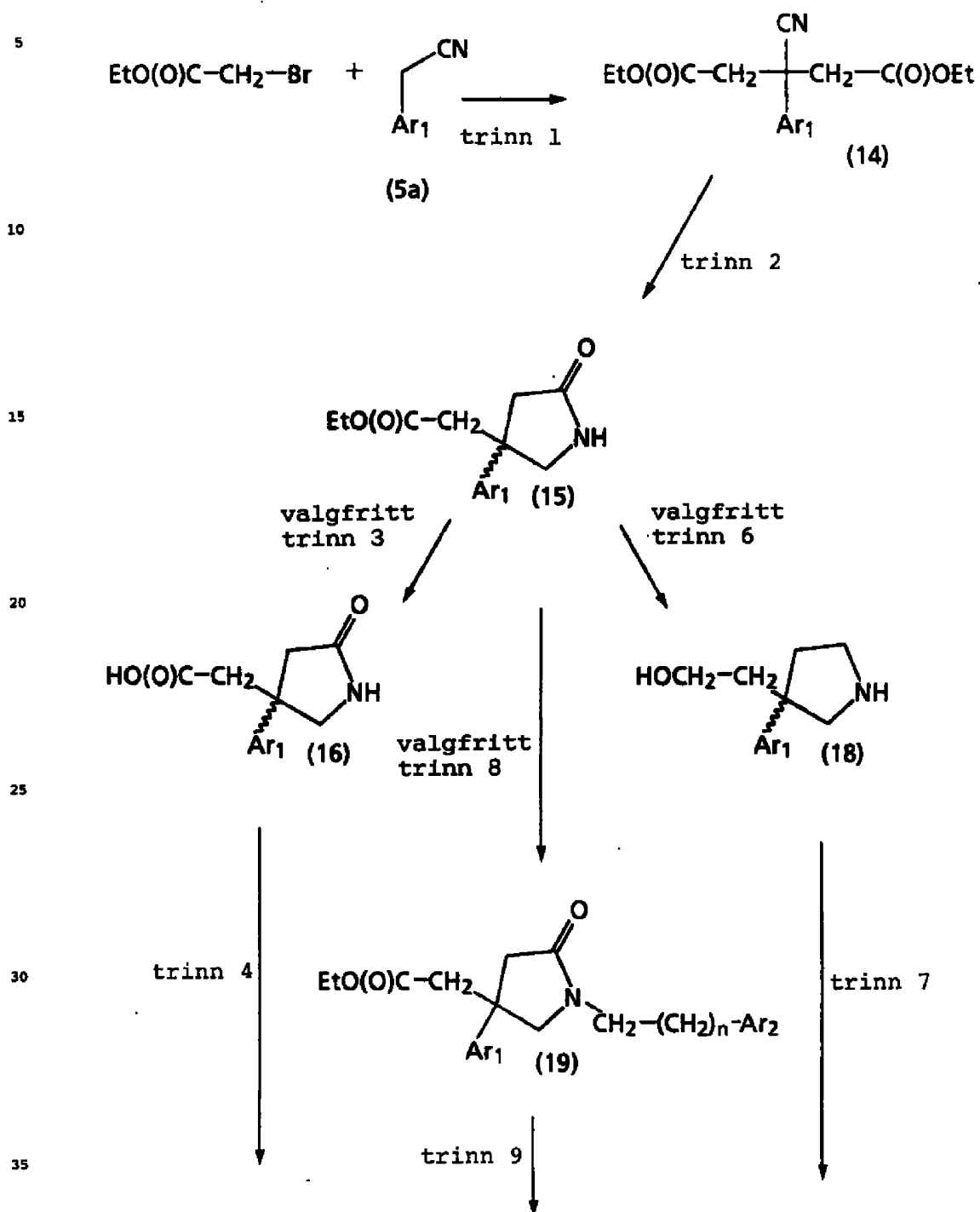
15

20

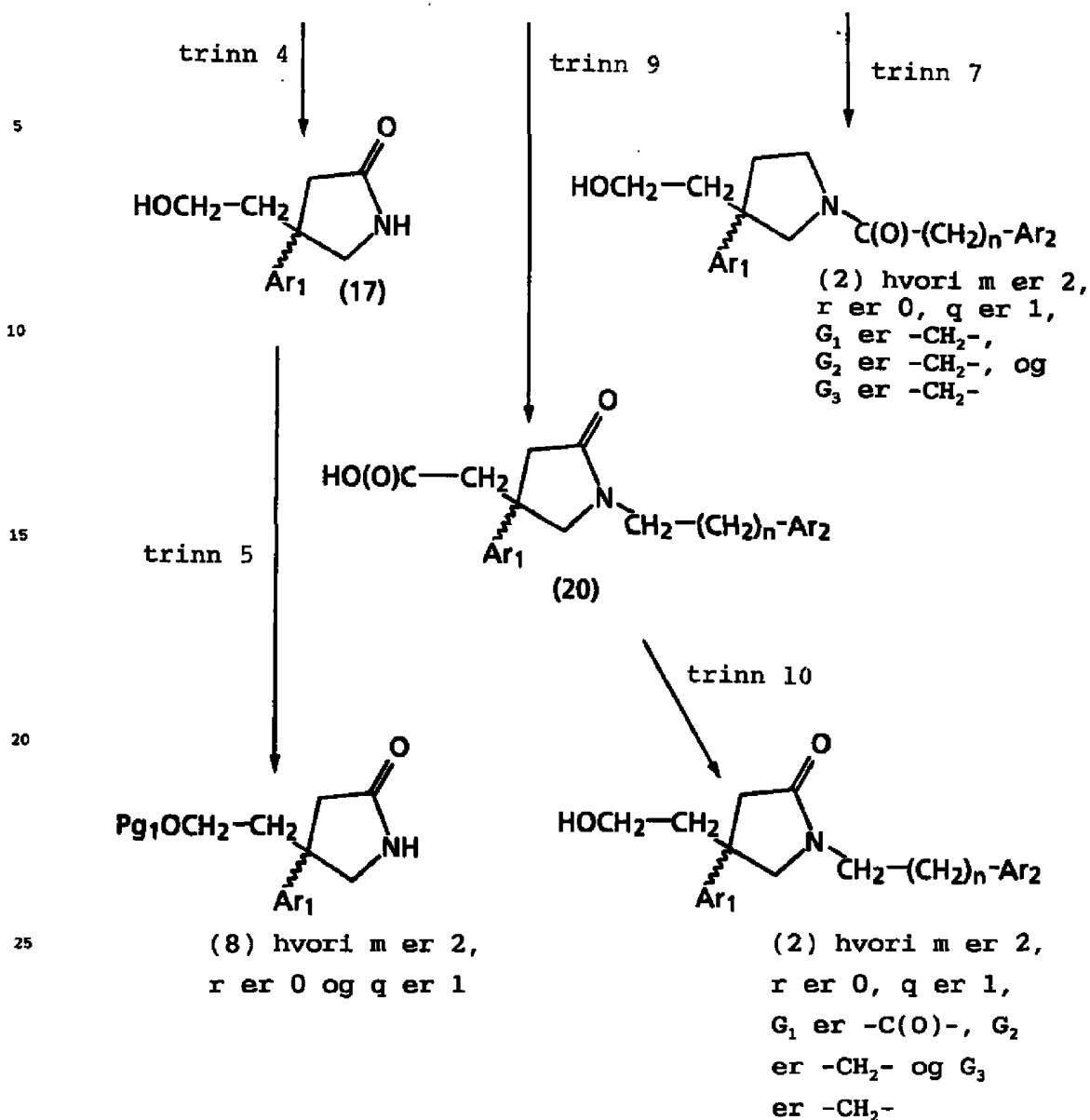
25

30

35

Reaksjonsskjema C

Reaksjonsskjema C (forts.)



I reaksjonsskjema C, trinn 1, bis-alkyleres et egnet arylacetonitril av struktur 5a med etylbromacetat for å gi en nitril-bis-esterforbindelse av struktur 14. Et egnet arylacetonitril av struktur 5a er ett hvori Ar₁ er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar₁ som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis bringes et egnet aryl-acetonitril av struktur 5a i kontakt med 2,0 til 3,0 molarekvivalenter etylbromacetat. Reaksjonen utføres i nærvær av ca. 2,0 til

3,0 molarekvivalenter av en egnet base, slik som natrium-bis-(trimetylsilyl)amid eller litiumdiisopropylamid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -78 °C til
 5 0 °C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerings, destillasjon, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema C, trinn 2, reduseres og sykliseres
 10 nitril-bis-esterforbindelsen av struktur 14 for å gi et 5-okso-3-eddiksyreesterpyrrolidin av struktur 15.

Eksempelvis bringes nitril-bis-esterforbindelsen av struktur 14 i kontakt med et egnet reduksjonsmiddel, slik som natriumborhydrid i nærvær av kobolt-II-kloridheksahydrat eller
 15 hydrogen i nærvær av en egnet katalysator, slik som Raney-nikkel eller platinaoksid som angitt i reaksjonsskjema B, trinn 3. For forbindelser av struktur 14, hvori Ar₁ er tienyl, er natriumborhydrid i nærvær av kobolt-II-kloridheksahydrat foretrukket.

20 I reaksjonsskjema C, valgfritt trinn 3, hydrolyseres 5-okso-3-eddiksyreesterpyrrolidin av struktur 15 for å gi et 5-okso-3-eddiksyrepyrrolidin av struktur 16.

Eksempelvis bringes 5-okso-3-eddiksyreesterpyrrolidin av struktur 15 i kontakt med et egnet hydrolysemiddel, slik
 25 som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller litiumhydroksid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som vann, tetrahydrofuran/vannblandinger, metanol, metanol/vannblandinger eller etanol/vannblandinger. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0 °C til tilbakeløpstemperaturen for
 30 løsningsmidlet. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturerings, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema C, trinn 4, reduseres 5-okso-3-
 35 eddiksyrepyrrolidin av struktur 16 for å gi et 5-okso-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin av struktur 17.

Eksempelvis bringes 5-okso-3-eddiksyrepyrrolidin av struktur 16 i kontakt med et egnet boranreagens, slik som borandimetylsulfidkompleks. Reaksjonen utføres i et egnet

løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved en temperatur på fra 0 °C til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet. Når reaksjonen er fullført, stanses den ved forsiktig tilsetning av en egnet vandig syreløsning, slik som 1 M saltsyreløsning. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt kan 5-okso-3-eddiksyrepyrrolidin av struktur 16 reduseres ved dannelsen av et blandet anhydrid-mellomprodukt og ved at det blandede anhydridmellomprodukt bringes i kontakt med et egnet mildt reduksjonsmiddel, slik som natriumborhydrid.

Eksempelvis bringes 5-okso-3-eddiksyrepyrrolidin av struktur 16 i kontakt med 1,2 til 1,7 ekvivalenter av en egnet base, slik som N-metylmorfolin, i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran eller dietyleter. Reaksjonsblandingen avkjøles til en temperatur på mellom -50 °C og 0 °C, hvor -25 °C til -20 °C er foretrukket, før tilsetning av 1,2 til 1,7 ekvivalenter isobutylklorformiat. Reaksjonsblandingen tilsettes å omrøres i 30 min til 3 t for å muliggjøre dannelsen av det blandede anhydrid. Etter at dannelsen av det blandede anhydrid er fullført, tilsettes natriumborhydrid. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema C, trinn 5, beskyttes 5-okso-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin av struktur 17 for å gi et 5-okso-3-(ω-beskyttet-hydroksyetyl)pyrrolidin av struktur 8, hvori m er 2, r er 0 og q er 1, anvendt i reaksjonsskjema B for fremstilling av forbindelser av struktur 2. Valg og anvendelse av egnede beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget.

I reaksjonsskjema C, valgfritt trinn 6, reduseres 5-okso-3-eddiksyreesterpyrrolidinet av struktur 15 for å gi et 3-(ω-hydroksyetyl)pyrrolidin av struktur 18 som angitt i reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 5.

I reaksjonsskjema C, trinn 7, aroyleres 3-(ω-hydroksyetyl)pyrrolidin av struktur 18 med et egnet aroyl-

halogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A_1-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ for å gi en alkohol av struktur 2. Et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A_1-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori A_1 er en aktivert forlatende gruppe, slik som klor, brom eller en gruppe som danner et anhydrid eller blandet anhydrid, n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1) eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_2 som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes 3-(ω -hydroksyetyl)pyrrolidinet av struktur 18 i kontakt med 1 til 1,1 molarekvivalenter av et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A_1-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, diklormetan, aceton, etylacetat eller dietyleter. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som N-metylmorfolin, natriumkarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, kaliumkarbonat eller natriumbikarbonat. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ til omgivende temperatur. Generelt krever reaksjonene 1 til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

Alternativt bringes f.eks. 3-(ω -hydroksyetyl)pyrrolidinet av struktur 18 i kontakt med 1 til 1,1 molarekvivalenter av et egnet aroylhalogenid, aroylanhydrid eller aroylblandet anhydrid, $A_1-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ under Schotten-Baumann-betingelser. Reaksjonen utføres i en egnet løsningsmiddelblanding, slik som aceton/vann, tetrahydrofuran/vann eller etylacetat/vann. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som kaliumkarbonat, kaliumbikarbonat, natriumbikarbonat eller natriumkarbonat. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Generelt krever reaksjonene 15 min til 24 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema C, valgfritt trinn 8, alkyleres 5-okso-3-eddiksyreesterpyrrolidin av struktur 15 med et egnet alkylhalogenid, $X_4-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, for å gi et 1-arylalkyl-5-okso-3-eddiksyreesterpyrrolidin av struktur 19. Et egnet alkylhalogenid, $X_4-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, er ett hvori X_4 er klor, brom

eller jod; n er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og Ar_2 er som ønsket i formel (1) eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_2 som ønsket i formel (1).

Eksempelvis bringes 5-okso-3-eddiksyreesterpyrrolidinet av struktur 15 i kontakt med 1,0 til 1,2 molarekvivalenter av et egnet alkylhalogenid, $X_1-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, acetonitril eller dimetylformamid. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, natrium-bis(trimetylsilyl)amid, kalium-t-butoksid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0 °C til 50 °C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema C, trinn 9, hydrolyseres 1-arylalkyl-5-okso-3-eddiksyreesterpyrrolidinet av struktur 19 for å gi et 1-arylalkyl-5-okso-3-eddiksyrepyrrolidin av struktur 20.

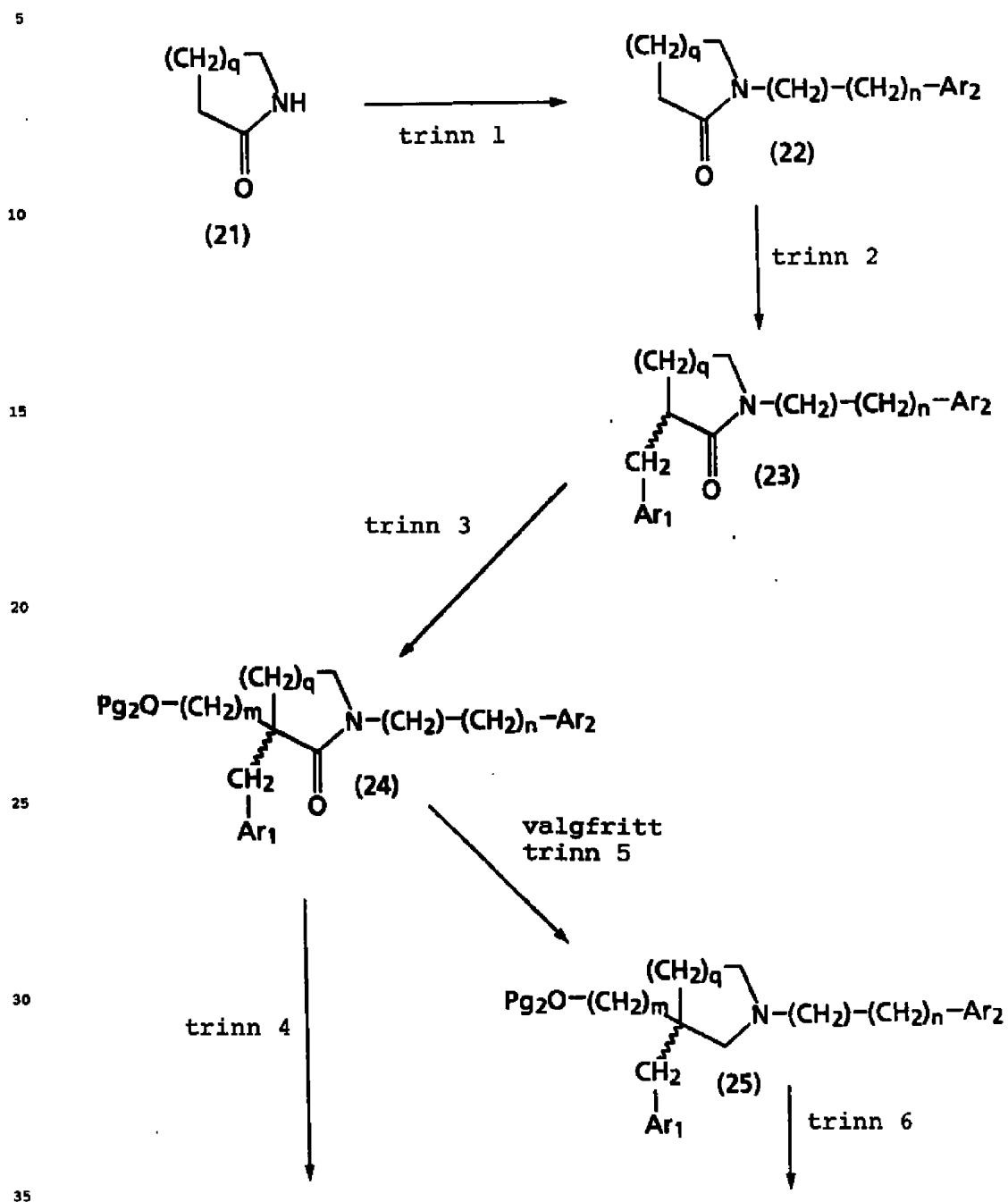
Eksempelvis bringes 1-arylalkyl-5-okso-3-eddiksyreesterpyrrolidinet av struktur 19 i kontakt med et egnet hydrolyseringsmiddel, slik som natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller litiumhydroksid. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som vann, tetrahydrofuran/vannblandinger, metanol, metanol/vannblandinger eller etanol/vannblandinger. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0 °C til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

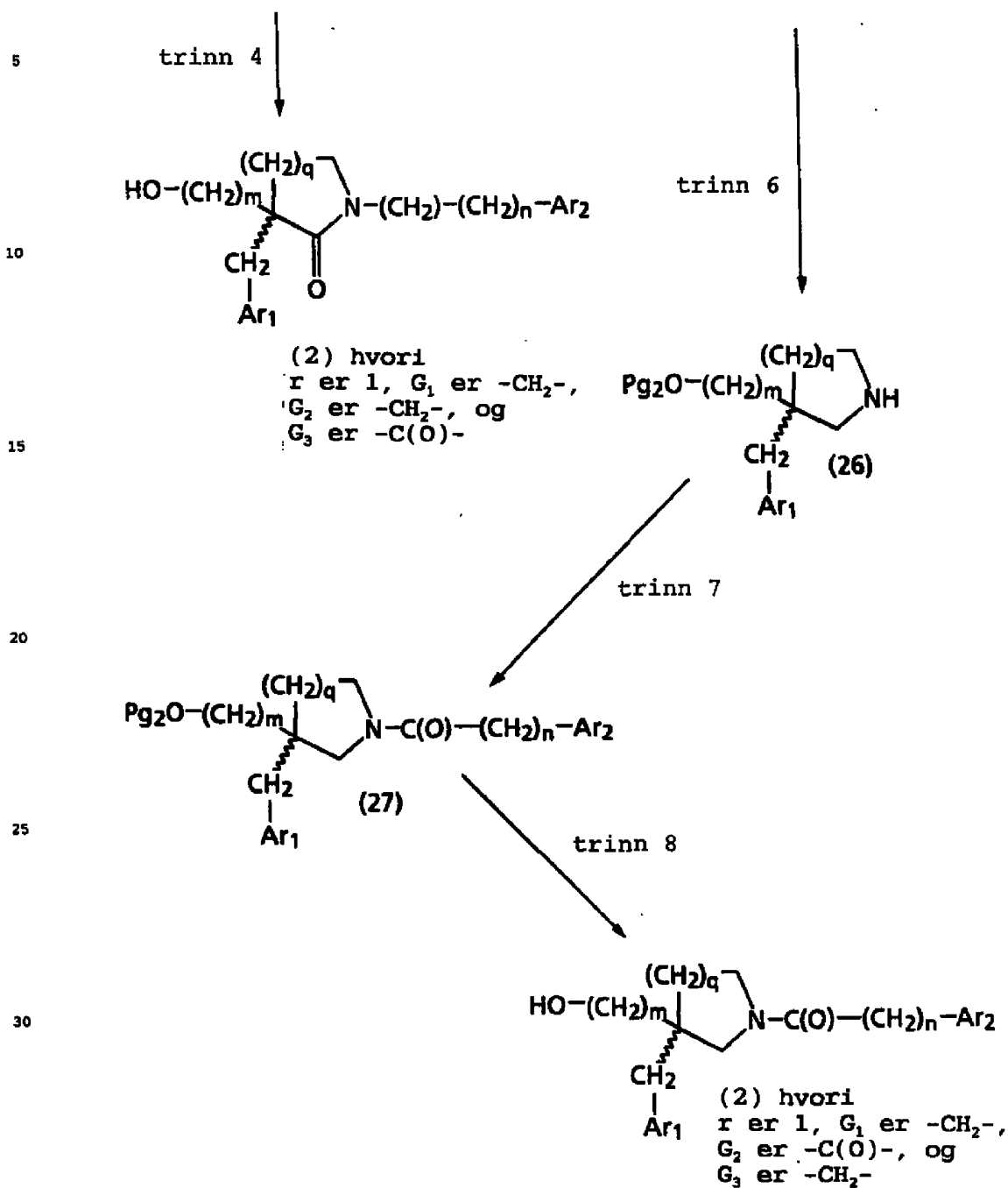
I reaksjonsskjema C, trinn 10, reduseres 1-arylalkyl-5-okso-3-eddiksyrepyrrolidinet av struktur 20 som angitt i reaksjonsskjema C, trinn 4, ovenfor, for å gi en alkohol av struktur 2, hvori r er 0, q er 1, m er 2, G_1 er $-C(O)-$ og G_2 og G_3 er $-CH_2-$.

Reaksjonsskjema D angir en synteseprosedyre for fremstilling av alkoholer av struktur 2, hvori G_1 er $-CH_2-$, anvendt som et utgangsmateriale i reaksjonsskjema A.1 og A.2. Reagensene og utgangsmaterialene anvendt i reaksjonsskjema D, er lett tilgjengelige for fagmannen. I reaksjonsskjema D er alle sub-

stituenten som tidligere definert, med mindre annet er angitt.

Reaksjonsskjema D



Reaksjonsskjema D (forts.)

I reaksjonsskjema D, trinn 1, alkyleres en egnet forbindelse av struktur 21 med et egnet alkyleringsmiddel for å gi en 1-arylalkyl-2-oksoforbindelse av struktur 22. En egnet forbindelse av struktur 21 er én hvori q er som ønsket i

formel (1). Et egnet alkyleringsmiddel, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$, er som definert i reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 4.

Eksempelvis bringes en egnet forbindelse av struktur 21 i kontakt med fra 1 til 5 molarekvivalenter av et egnet alkyleringsmiddel, $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, kalium-t-butoksid, kalium-bis(trimetylsilyl)amid, hvor kalium-bis(trimetylsilyl)amid er foretrukket. Reaksjonen utføres ved temperaturer på fra -78 °C til tilbakeløpstemperaturen for løsningsmidlet. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema D, trinn 2, arylmetyleres 1-arylalkyl-2-oksoforbindelsen av struktur 22 med et egnet arylmetyleringsmiddel for å gi en 1-arylalkyl-2-okso-3-arylmetylforbindelse av struktur 23. Et egnet arylmetyleringsmiddel, $X_5-CH_2-Ar_1$, er ett hvori X_5 er metansulfonyl, klor, brom eller jod og Ar_1 er som ønsket i formel (1) eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i formel (1). Eksempler på egnede arylmetyleringsmidler innbefatter, men er ikke begrenset til, benzylbromid, benzylklorid, 3,4,5-trimetoksybenzylmetansulfonat, 4-fluorbenzylbromid, 4-fluorbenzylklorid, 3,4-difluorbenzylbromid, 3,4-difluorbenzylklorid, 4-metoksybenzylklorid, 3,4-dimetoksybenzylbromid, 3,4-dimetoksybenzylklorid, 3,4-diklorbenzylbromid, 3,4-diklorbenzylklorid, 3-klorbenzylbromid, 4-klorbenzylklorid, 2,4-difluorbenzylbromid, 2,4-difluorbenzylklorid, 2-(brommetyl)tiofen, 2-(klormetyl)pyridin, 3-(klormetyl)pyridin, 4-(klormetyl)pyridin, 1-(klormetyl)naftalen, 2-(klormetyl)naftalen og lignende.

Eksempelvis bringes 1-arylalkyl-2-oksoforbindelsen av struktur 22 i kontakt med fra 1 til 5 molarekvivalenter av et egnet arylmetyleringsmiddel. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som sek-butyllitium, n-butyllitium og litium-bis(trimetylsilyl)amid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0 °C til -78 °C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved tek-

nikker velkjent innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema D, trinn 3, alkyleres 1-arylalkyl-2-okso-3-arylmetylforbindelsen av struktur 23 med en egnet beskyttet alkohol, $\text{Pg}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_3$, for å gi en 1-arylalkyl-2-okso-3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 24.

En egnet beskyttet alkohol, $\text{Pg}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_3$, er én hvori m er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) og den forlatende gruppe, L_3 , er én som kan fortrenses av et anion avledet fra en egnet 1-arylalkyl-2-okso-3-arylmetylforbindelse av struktur 23. Egnede forlatende grupper, L_3 , innbefatter, men er ikke begrenset til, metansulfonyl, klor, brom og jod. Egnede hydroksybeskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjente innen faget. I reaksjonsskjema D er anvendelsen av t-butyldimetylsilyl generelt foretrukket.

Eksempelvis bringes 1-arylalkyl-2-okso-3-arylmetylforbindelsen av struktur 23 i kontakt med 1,0 til 1,2 molarekvivalenter av en egnet beskyttet alkohol, $\text{Pg}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_3$. Reaksjonen utføres i nærvær av en ekvimolar mengde av en egnet base, slik som sek-butyllitium, n-butyllitium og litium-bis(trimetylsilyl)amid. Reaksjonen utføres i et løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra -78°C til 0°C . Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema D, trinn 4, avbeskyttes 1-arylalkyl-2-okso-3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 24 for å gi en alkohol av struktur 2, hvori r er 1 og G_3 er $-\text{C}(\text{O})-$. En avbeskyttelsesreaksjon, slik som fjerning av hydroksybeskyttende grupper under anvendelse av egnede beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget.

I reaksjonsskjema D, valgfritt trinn 5, reduseres 1-arylalkyl-2-okso-3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 24 for å gi en 1-arylalkyl-3-aryl-

metyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 25.

Denne reaksjon utføres som angitt i reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 5, og kan resultere i fjerning av den beskyttende gruppe Pg_2 . Når den beskyttende gruppe Pg_2 fjernes, kan den samme eller en annen beskyttende gruppe, Pg_2 , innføres, eller alternativt kan de etterfølgende trinn utføres på den ubeskyttede hydroksyforbindelse.

I reaksjonsskjema D, trinn 6, debenzyleres en egnet 1-arylalkyl-3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 25 for å gi en 3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 26. En egnet 1-arylalkyl-3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 25 er én, hvori n er 0 og Ar_2 er fenyl eller 4-metoksyfenyl; og m , q og Ar_1 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) eller Ar_1 gir etter avbeskyttelse, opphav til en Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

Eksempelvis hydrogeneres en egnet 1-arylalkyl-3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 25. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som etanol, metanol eller vann. Reaksjonen utføres i nærvær av en egnet katalysator, slik som 20% palladium-hydroksid-på-karbon. Reaksjonen utføres med trykk fra atmosfæretrykk til ca. 690 kPa. Når reaksjonen utføres ved et trykk større enn atmosfæretrykk, utføres reaksjonen i en egnet trykkapparat, slik som en Parr-apparat eller en autoklav. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 50 °C til 0 °C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som filtrering, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema D, trinn 7, aroyleres 3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 26 som beskrevet i reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 7, for å gi en 1-aroyl-3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelse av struktur 27.

I reaksjonsskjema D, trinn 8, avbeskyttes 1-aroyl-3-arylmetyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)forbindelsen av struktur 27, om nødvendig, for å gi en alkohol av struktur 2, hvori r er 1, G_3 er $-CH_2-$ og G_2 er $-C(O)-$. En avbeskyttelsesreaksjon, slik som fjerning av hydroksybeskyttende grupper

under anvendelse av egnede beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget.

Reaksjonsskjema E angir fremstillingen av alkoholer
5 av struktur 2, hvori r er O og G₁ er -CH₂-, anvendt som et utgangsmateriale i reaksjonsskjema A.1 og A.2. Reagensene og utgangsmaterialene er lett tilgjengelige for fagmannen. I reaksjonsskjema E er alle substituenten som tidligere definert, med mindre annet er angitt.

10

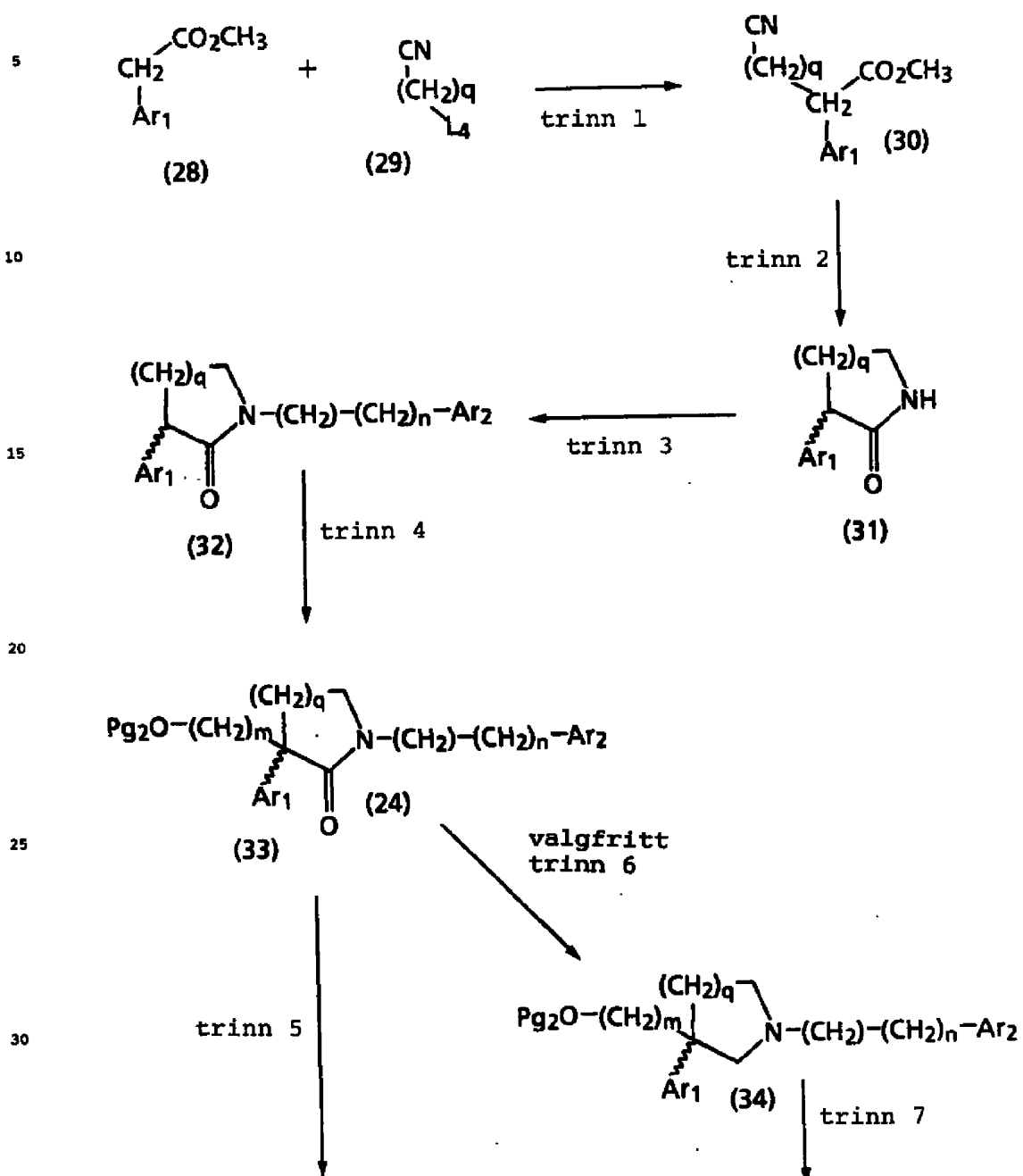
15

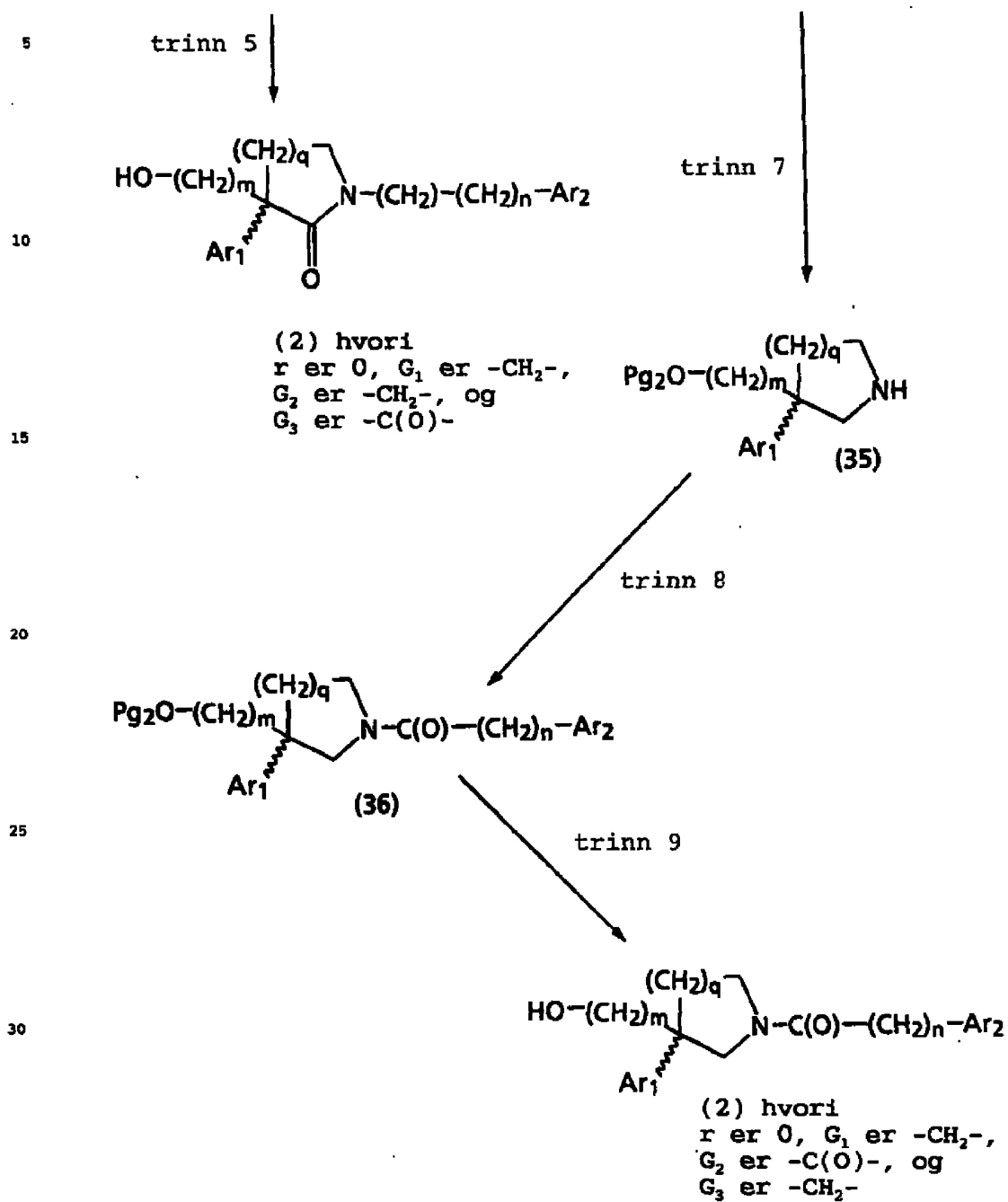
20

25

30

35

Reaksjonsskjema E

Reaksjonsskjema E (forts.)

I reaksjonsskjema E, trinn 1, alkyleres et egnet metylarylacetat av struktur 28 med et egnet ω -cyanalkyleringsmiddel av struktur 29 for å gi en cyanester av struktur 30.

Et egnet metylarylacetat av struktur 28 er ett hvori Ar_1 er som ønsket i formel (1) eller som etter avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 som ønsket i formel (1). Et egnet ω -cyanalkyleringsmiddel av struktur 29 er ett hvori q er som ønsket i formel (1) og L_4 er klor eller brom. Eksempler på egnede ω -cyanalkyleringsmidler av struktur 29 innbefatter α -kloracetonitril, α -bromacetonitril, akrylnitril, β -klorpropionitril og β -brompropionitril.

Eksempelvis bringes et egnet metylarylacetat av struktur 28 i kontakt med fra 0,8 til 1,2 molarekvivalenter av et egnet ω -cyanalkyleringsmiddel av struktur 29. Reaksjonen utføres i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres i nærvær av en base, slik som natriumhydrid, litium-bis(trimetylsilyl)amid eller kalium-bis(trimetylsilyl)amid. Reaksjonen utføres generelt ved temperaturer på fra 0 °C til -78 °C. Generelt krever reaksjonene 1 til 72 t. Produktet kan isoleres og renses ved teknikker velkjente innen faget, slik som ekstraksjon, fordampning, triturering, kromatografi og omkrystallisering.

I reaksjonsskjema E, trinn 2, reduseres og sykliseres cyanesteren av struktur 30 for å gi en 2-okso-3-arylforbindelse av struktur 31 som beskrevet i reaksjonsskjema B, trinn 3.

I reaksjonsskjema E, trinn 3, alkyleres 2-okso-3-arylforbindelsen av struktur 31 med et egnet alkyleringsmiddel som beskrevet i reaksjonsskjema D, trinn 1, under dannelse av en 1-arylalkyl-2-okso-3-arylforbindelse av struktur 32.

I reaksjonsskjema E, trinn 4, alkyleres 1-arylalkyl-2-okso-3-arylforbindelsen av struktur 32 med en egnet beskyttet alkohol, $Pg_2O-(CH_2)_n-L_3$, som beskrevet i reaksjonsskjema D, trinn 3, under dannelse av en 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-1-arylalkyl-2-okso-3-arylforbindelse av struktur 33.

I reaksjonsskjema E, trinn 5, avbeskyttes 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-1-arylalkyl-2-okso-3-arylforbindelsen av struktur 33 for å gi en alkohol av struktur 2, hvori r er 0

og G_3 er $-C(O)-$. En avbeskyttelsesreaksjon, slik som fjerning av hydroksybeskyttende grupper under anvendelse av egnede beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget.

I reaksjonsskjema E, valgfritt trinn 6, reduseres 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-1-arylalkyl-2-okso-3-arylforbindelsen av struktur 33 for å gi en 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-1-arylalkyl-3-arylforbindelse av struktur 34.

Denne reaksjon utføres som beskrevet i reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 5, og kan resultere i fjerning av den beskyttende gruppe Pg_2 . Når den beskyttende gruppe Pg_2 fjernes, kan den samme eller en annen beskyttende gruppe Pg_2 innføres, eller alternativt kan de etterfølgende trinn utføres på den ubeskyttede hydroksyforbindelse.

I reaksjonsskjema E, trinn 7, debenzyleres en egnet 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-1-arylalkyl-3-arylforbindelse av struktur 34 som beskrevet i reaksjonsskjema D, trinn 6, for å gi en 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-3-arylforbindelse av struktur 35. En egnet 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-1-arylalkyl-3-arylforbindelse av struktur 34 er én hvori n er 0 og Ar_2 er fenyl eller 4-metoksyfenyl; og m , q og Ar_1 er som ønsket i sluttproduktet av formel (1) eller Ar_1 gir etter avbeskyttelse opphav til en Ar_1 som ønsket i sluttproduktet av formel (1).

I reaksjonsskjema E, trinn 8, aroyleres en 3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-3-arylforbindelse av struktur 35 som angitt i reaksjonsskjema B, valgfritt trinn 7, for å gi en 1-aroyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-3-arylforbindelse av struktur 36.

I reaksjonsskjema E, trinn 9, avbeskyttes 1-aroyl-3-(ω -beskyttet-hydroksyalkyl)-3-arylforbindelsen av struktur 36, om nødvendig, for å gi en alkohol av struktur 2, hvori r er 0, G_3 er $-CH_2-$ og G_2 er $-C(O)-$. En avbeskyttelsesreaksjon, slik som fjerningen av hydroksybeskyttende grupper under anvendelse av egnede beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i Protecting Groups in Organic Synthesis av T. Greene, er velkjent innen faget.

De etterfølgende eksempler og fremstillinger repre-

senterer typiske synteser av forbindelsene av formel (1).

Fremstilling 1.1

4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan

5 Kombiner i henhold til metoden ifølge R. Iemura et al., J. Med. Chem., 29, 1178-1183 (1986), 1-klor-2-nitrobenzen (69,0 g, 440 mmol) og 2-aminoetyletyleter (102,5 g, 1,15 mol) og oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 18 t og for-
10 tynn reaksjonsblandingen med 400 ml etylacetat. Ekstraher med saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med diklormetan under dannelsen av N-(2-etoksyetyl)-2-nitroanilin.

Kombiner N-(2-etoksyetyl)-2-nitroanilin (85,4 g, 406 mmol) og 300 ml etanol. Tilsett en løsning av 6 g natrium-
15 hydroksid i 60 ml vann. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Fjern varmebadet og tilsett porsjonsvis sinkmetall (106 g, 1,62 mol) i en slik grad at reaksjonsblandingen opprettholdes ved tilbakeløpskokning. Omrør i 30 min etter at tilsetningen av sink-
20 metall er fullført. Filtrer reaksjonsblandingen og skyll med vann. Ekstraher filtratet tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelsen av 1-(2-
25 etoksyetyl)-1,2-fenylendiamin.

Kombiner 1-(2-etoksyetyl)-1,2-fenylendiamin (55,4 g, 307 mmol) og urea (37,5 g, 624 mmol). Oppvarm til 150 °C. Av-
kjøl til omgivende temperatur etter 5 t og omrør. Fordel reaksjonsblandingen etter 18 t mellom etylacetat og vann. Separer
30 lagene og ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag og ekstraher med vandig 1 M salt-syreløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med diklormetan under dannelsen av 2-hydroksy-1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol.
35

Kombiner 2-hydroksy-1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol

(36,4 g, 177 mmol) og 72 ml fosforoksyklorid og kok under tilbakeføpskjøling. Avkjøl til omgivende temperatur etter 30 min og hell reaksjonsblandingen over på knust is. Juster pH til ca. 9 under anvendelse av vandig 50% natriumhydroksidløsning.

5 Ekstraher tre ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag og ekstraher med saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelsen av 2-klor-1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol.

10 Kombiner 2-klor-1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol (12,2 g, 54,2 mmol) og [1,4]diazepan (11,34 g, 113 mmol), 9 ml 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en og 90 ml pyridin. Oppvarm til tilbakeføpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 18 t og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Fordel
15 residuet mellom vandig 1 M natriumhydroksidløsning og etylacetat. Separer lagene og ekstraher det vandige lag to ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 30%
20 metanol/etylacetat og deretter 2% konsentrert, vandig ammoniakk/metanol under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,26$ (silikagel, 2% konsentrert, vandig ammoniakk/metanol).

Kombiner alternativt 2-klor-1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol (15,56 g, 69,3 mmol) og [1,4]diazepan (13,89 g,
25 138,7 mmol), 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (12,34 ml, 83,1 mmol) og 200 ml pyridin. Oppvarm til tilbakeføpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 18 t og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Fordel residuet mellom vandig
1 M natriumhydroksidløsning og diklormetan. Separer lagene og
30 ekstraher det vandige lag to ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag, ekstraher med vandig 1 M natriumhydroksidløsning, vann og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 2%
35 konsentrert, vandig ammoniakk/metanol under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,26$ (silikagel, 2% konsentrert, vandig ammoniakk/metanol).

Fremstilling 1.24-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan

Kombiner 2-klor-1H-benzimidazol (21,1,4 g, 138,4 mmol) og 200 ml dimetylformamid. Tilsett porsjonsvis
 5 natriumhydrid (24,0 g, 60% i olje, 153,3 mmol). Tilsett etter 15 min 2-kloretyletyleter (21,9 g, 201,5 mmol). Oppvarm til 60 °C. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 18 t og fortynn med etylacetat. Ekstraher med en mettett, vandig natriumbikarbonatløsning, vann og deretter saltvann. Tørk det organiske lag
 10 over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 10% etylacetat/heksan og deretter 30% etylacetat/heksan under dannelsen av 2-klor-1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol: $R_f = 0,74$ (silikagel, 7/3 etylacetat/heksan).

15 Kombiner 2-klor-1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol (22,3 g, 99,4 mmol), 1-metyl[1,4]diazepan (19 ml, 152,8 mmol) og 75 ml trietylamin. Oppvarm til 70 °C. Tilsett etter 18 t 10 ml 1-metyl[1,4]diazepan og fortsett oppvarmingen til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 96 t og
 20 fordel reaksjonsblandingen mellom vann og etylacetat. Separer lagene og ekstraher det organiske lag med en mettett, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer
 25 sekvensvis med 50% etylacetat/heksan og deretter 10% metanol/diklormetan under dannelsen av 1-metyl-4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: $R_f = 0,52$ (silikagel, diklormetan/metanol/konsentrert, vandig ammoniakk, 90/10/0,1).

Kombiner 1-metyl-4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (1,79 g, 5,9 mmol) og etylklorformiat
 30 (0,75 ml, 7,8 mmol) i 20 ml toluen. Oppvarm til 80 °C. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 2 t og fortynn med etylacetat. Ekstraher med en mettett, vandig natriumbikarbonatløsning, tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under
 35 dannelsen av 1-etoksykarbonyl-4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: $R_f = 0,87$ (silikagel, diklormetan/metanol, 90/10).

Kombiner 1-etoksykarbonyl-4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (17,2 g, 47,6 mmol), 40 ml

hydrazinhydrat og kaliumhydroksid (40,7 g, 725 mmol) i 150 ml etylenglykol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 5 t og fortynn med 500 ml vann. Ekstraher tre ganger med diklormetan. Kombiner diklormetanlagene og ekstraher med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,25$ (silikagel, diklormetan/metanol, 90/10).

10 Fremstilling 2

4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt

Kombiner 1,30 g 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan, 10 ml 48% hydrojodsyre, 10 ml etanol og 80 ml dietyleter og omrør. Tilsett etter 30 min 800 ml dietyleter og fortsett omrøringen under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: smp. 156-163 °C.

Kombiner alternativt 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (18,42 g, 63,9 mmol), 8,30 ml 57% hydrojodsyre, 80 ml etanol og omrør. Avkjøl etter 2,5 t under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering, skyll med dietyleter og tørk i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

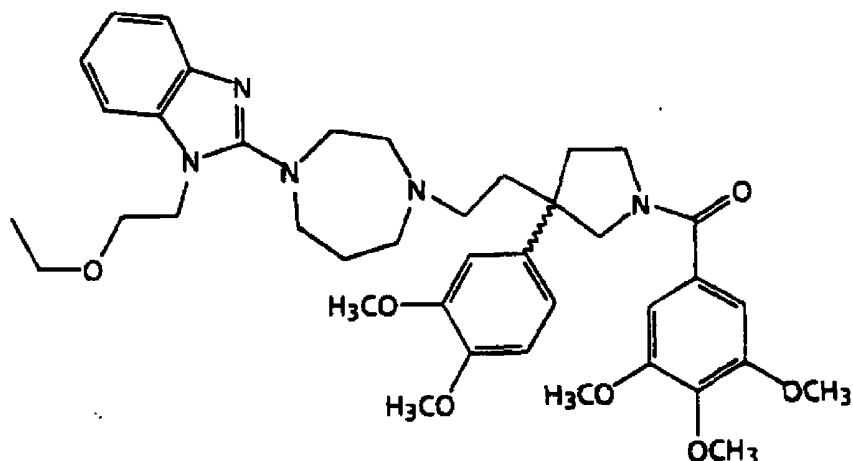
25

Eksempel 1

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)pyrrolidin

30

35



1.1 Syntese av 3-cyan-3-(3,4-dimetoksyfenyl)pentandisyredietylester

Kombiner 3,4-dimetoksyfenylacetonitril (20 g, 113 mmol) og 100 ml vannfritt tetrahydrofuran. Avkjøl i et tørris/acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av natrium-bis-(trimetylsilyl)amid (226 ml, 1 M i THF, 226 mmol). Oppvarm reaksjonsblandingen til 10 °C etter at tilsetningen er fullført og tillat blandingen å omrøres i 15 min. Avkjøl i et tørris/acetonbad, tilsett dråpevis etylbromacetat (37,7 g, 226 mmol). Oppvarm reaksjonsblandingen til omgivende temperatur etter at tilsetningen av etylbromacetat er fullført. Fordel reaksjonsblandingen etter 18 t mellom dietyleter og vann. Ekstraher det organiske lag med vann og mettet, vandig løsning av ammoniumklorid. Separer det organiske lag, tørk over MgSO_4 , filtrert og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 33% etylacetat/heksan. Fjern gjenværende løsningsmiddel i vakuum ved 82 °C under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,37$ (silikagel, 33% etylacetat/heksan). Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C 61,88; H 6,64; N 4,01. Funnet: C 61,79; H 6,62; N 3,91.

1.2 Syntese av (3-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-etylester

Kombiner 3-cyano-3-(3,4-dimetoksyfenyl)pentandisyredietylester (1,3 g, 3,24 mmol) og kobolt(II)kloridheksahydrat (1,54 g, 6,48 mmol) i 50 ml metanol. Tilsett porsjonsvis natriumborhydrid (2,17 g, 57 mmol), mens temperaturen opprettholdes ved eller under 20 °C med et isbad. Tillat reaksjonsblandingen å stå ved omgivende temperatur i 18 t etter at tilsetningen er fullført. Fordamp reaksjonsblandingen i vakuum under dannelse av et residuum. Fordel residuet mellom diklormetan og 1 M saltsyreløsning. Ekstraher det vandige lag flere ganger med diklormetan, kombiner de organiske lag, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 20/1 etylacetat/metanol. Fjern restløsningsmidlet i vakuum ved 82 °C under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,74$ (silikagel, 5/1 etylacetat/metanol); smp. 116-118 °C. Elementæranalyse

lyse beregnet for $C_{16}H_{21}NO_5$: C 62,53; H 6,89; N 4,56. Funnet: C 62,52; H 6,85; N 4,50.

1.3 Syntese av 3-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrro-

5 lidin

Kombiner litiumaluminiumhydrid (0,99 g, 26,0 mmol) og 20 ml vannfritt tetrahydrofuran. Tilsett langsomt 3-(3,4-dimetoksyfenyl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl)eddiksyreetyler (2,0 g, 6,5 mmol) som en løsning i 40 ml vannfritt tetrahydrofuran.

- 10 Oppvarm til tilbakeløpskokning etter at tilsetningen er fullført. Avkjøl etter 18 t på et isbad. Tilsett 1 ml vann dråpevis i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger 20 °C. Avkjøl til 10 °C, tilsett 1,0 ml 15% natriumhydroksidløsning. Tilsett 3 ml vann. Filtrer reaksjonsblandingen etter 15 min og konsentrer filtratet i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,68$ (silikagel, 5/1 etylacetat/metanol).

- Fremstill en analytisk prøve som følger: Kombiner 3-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,51 g, 2,02 mmol) og oksalsyre (0,18 g, 2,00 mmol) i 70 ml tetrahydrofuran. Filtrer og tørk etter 18 t. Triturer med 100 ml dietyleter, filtrer og tørk i vakuum ved 81 °C under dannelsen av tittelforbindelsen som dens oksalatsalt: smp. 140-142 °C. Elementæranalyse beregnet for $C_{14}H_{21}NO_3 \cdot C_2H_2O_4$: C 56,30; H 6,79; N 4,10. Funnet: C 56,15; H 6,76; N 4,13.

1.4.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

- Kombiner 3-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (2,27 g, 9,03 mmol) og N-metylmorfolin (2,48 ml, 22,6 mmol) i 100 ml vannfritt diklormetan. Avkjøl reaksjonsblandingen til -5 °C med et salt-isbad. Tilsett langsomt 3,4,5-trimetoksybenzoylklorid (2,2 g, 9,5 mmol) som en løsning i 30 ml diklormetan. Oppvarm til omgivende temperatur.
- 35 Ekstraher reaksjonsblandingen etter 18 t med en mettet løsning av kaliumkarbonat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 95% diklormetan/-metanol under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og

100 ml diklormetan og ekstraher 3 ganger med 1 M saltsyreløsning og mettet løsning av kaliumkarbonat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 20/1 etylacetat/metanol under dannelsen av en olje: $R_f = 0,14$ (silikagel, 20/1 etylacetat/metanol). Tørk i vakuum ved 110°C under dannelsen av tittelforbindelsen som et glass: smp. $60-62^\circ\text{C}$. Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_7$: C 64,70; H 7,01; N 3,14. Funnet: C 64,40; H 7,21; N 2,85.

10

1.4.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 3-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (5,34 g, 21,2 mmol) og natriumkarbonat (1,24 g, 11,7 mmol) i 120 ml etylacetat/vann (4/1). Avkjøl reaksjonsblandingen til -5°C med et salt-isbad. Tilsett langsomt 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid (5,14 g, 22,3 mmol) som en løsning i 60 ml etylacetat i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overskrider ca. 0°C . Oppretthold reaksjonstemperaturen ved ca. 0°C . Separer det organiske lag etter 18 t. Ekstraher det organiske lag 2 ganger med 1 M vandig saltsyreløsning, mettet løsning av natriumbikarbonat, vann og en mettet løsning av natriumklorid. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kombiner de vandige lag og nøytraliser med en mettet løsning av natriumbikarbonat. Ekstraher de nøytralisererte, vandige lag med diklormetan. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et annet residuum. Kombiner residuet og kromatografer på silikagel og eluer med 10/1 diklormetan/metanol under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og 100 ml diklormetan og ekstraher 3 ganger med 1 M saltsyreløsning og mettet løsning av kaliumkarbonat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,23$ (silikagel, 10/1 etylacetat/metanol).

1.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-di-

metoksyfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,43 g, 0,97 mmol), trietylamin (3,3 ml, 2,4 mmol) og 30 ml vannfritt diklormetan. Avkjøl reaksjonsblandingen til -5 °C med et saltisbad. Tilsett langsomt metansulfonylchlorid (0,082 ml, 1,06 mmol) i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger 2 °C. Oppvarm til omgivende temperatur. Stans reaksjonen etter 18 t ved tilsetning av is. Separer det organiske lag og ekstraher 3 ganger med 1 M saltsyreløsning og 2 ganger med en mettet løsning av natriumbikarbonat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelselse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,48$ (silikagel, 20/1 etylacetat/metanol).

1.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,86 g, 1,64 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan (0,57 g, 1,97 mmol), natriumjodid (0,25 g, 1,64 mmol) og diisopropyletylamin (0,42 g, 3,3 mmol) i 9 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 3 dager og forynn reaksjonsblandingen med etylacetat. Ekstraher tre ganger med en mettet, vandig ammoniumkloridløsning, to ganger med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelselse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/metanol som etter tørking i vakuum ved 70 °C gir tittelforbindelsen: smp. 45-50 °C. Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0,9 \text{ H}_2\text{O}$: C 65,56; H 7,55; N 9,56. Funnet: C 65,57; H 7,38; N 9,63.

1.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)pyrrolidin-fumarsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)pyrrolidin (0,29 g, 0,40 mmol), fumarsyre (0,14 g, 1,21 mmol) og 100 ml etylacetat. Oppvarm til tilbake-

løpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 18 t og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med 100 ml dietyleter under omrøring under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk i vakuum ved 65 °C under dannelsen av tittelforbindelsen: smp. 90-100 °C. Elementæranalyse beregnet for $C_{40}H_{53}N_5O_7 \cdot 2 C_4H_4O_4 \cdot 1,6 H_2O$: C 59,03; H 6,62; N 7,17. Funnet: C 59,18; H 6,43; N 7,18.

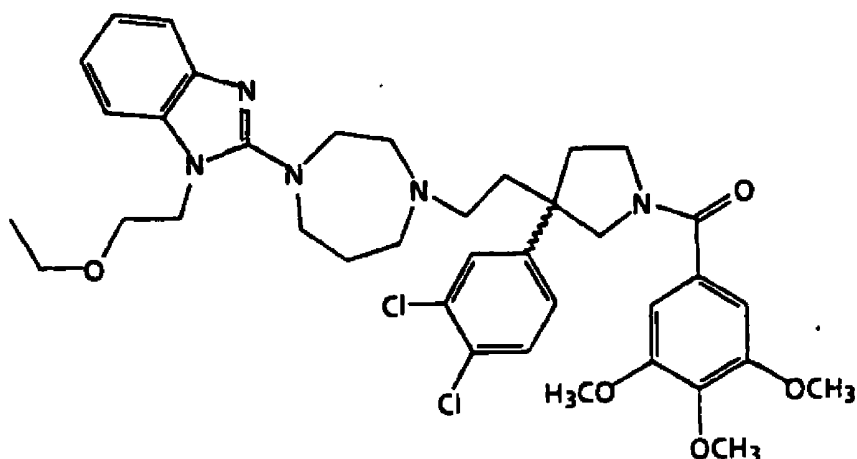
Eksempel 2

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-pyrrolidin

15

20

25



2.1.1 Syntese av 3-cyan-3-(3,4-diklorfenyl)pentandisyre-dietylester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.1 under anvendelse av 3,4-diklorfenylacetonitril (30,0 g, 0,161 mol). Rens ved omkrystallisering fra dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,28$ (silikagel, 20% etylacetat/-heksan), smp. 68-69 °C. Elementæranalyse beregnet for $C_{16}H_{17}Cl_2NO_4$: C 53,65; H 4,78; N 3,91. Funnet: C 53,69; H 4,79; N 3,93.

2.1.2 Syntese av 3-cyan-3-(3,4-diklorfenyl)pentandisyre-dietyleter

Avkjøl en løsning av natrium-bis(trimetylsilyl)amid (1 058,21 kg, 1 M i THF) til ca. -10 °C og omrør. Tilsett en
 5 løsning av 3,4-diklorfenylacetonitril i metyl-t-butyleter (34,5 vekt%, 275,58 kg av løsningen) i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger ca. 10 °C. Kombiner 207,2 kg etylbromacetat og 275,58 kg metyl-t-butyleter og avkjøl til ca. -18 °C og tilsett deretter løsningen fremstilt ovenfor i løpet av 60-90 min. Tilsett 68 l vann
 10 etter at reaksjonen er fullført som bestemt ved kromatografi. Tilsett en 12 M vandig saltsyreløsning inntil pH er ca. 4. Anvend 20% vandig natriumhydroksidløsning hvis pH faller til under 3 for å heve pH til ca. 4. Separer lagene og ekstraher
 15 det organiske lag med saltvann. Fordamp i vakuum ved ca. 40 °C under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og 99,2 kg isopropanol og fordamp i vakuum ved ca. 40 °C under dannelse av et residuum. Tilsett 419 kg isopropanol, oppvarm til ca. 35 °C og avkjøl deretter til ca. -10 °C under dannelse av et
 20 fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering, skylle med kald isopropanol og sentrifuger under dannelse av tittelforbindelsen som en våt kake inneholdende isopropanol.

2.2.1 Syntese av (3-(3,4-diklorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyreetyleter

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.2 under anvendelse av 3-cyan-3-(3,4-diklorfenyl)pentandisyre-dietyleter (10 g, 28 mmol). Rens ved kromatografi på silikagel og eluer
 25 sekvensvis med 3% metanol/diklormetan og deretter 6% metanol/-diklormetan under dannelse av tittelforbindelsen.

2.2.2 Syntese av (3-(3,4-diklorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-etyleter

Kombiner 3-cyan-3-(3,4-diklorfenyl)pentandisyre-dietyleter (32 g, 89 mmol) og 150 ml etanol i en Parr-kolbe.
 35 Tilsett 100 g Raney-nikkel og 40 ml av en vandig konsentrert ammoniakkløsning. Hydrogener ved 345 kPa i 24 t. Filtrer gjennom en celittpute og skylle det faste materiale med etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelse av et residuum.

Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 6% metanol/-diklormetan under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,34$ (silikagel, 6% metanol/diklormetan); smp. 87-90 °C. Elementæranalyse beregnet for $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$: C 53,18; H 4,78; N 4,43. Funnet: C 53,34; H 4,71; N 4,51.

2.2.3 Syntese av (3-(3,4-diklorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-etylester

Kombiner 53 kg Raney-nikkel og 41,9 kg av en vandig, konsentrert ammoniakkløsning. Tilsett en løsning av 33 kg 3-cyan-3-(3,4-diklorfenyl)pentandisyre-dietyler og 258 kg etanol i en trykkreaktor. Hydrogener ved 1 380 kPa og 35 °C. Avkjøl etter 20 t, ventiler karet, spyl med nitrogen og filtrer. Skyll det faste materiale med etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelse av et residuum. Krystalliser residuet ved oppløsning i etylacetat og triturer løsningen med heptan under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale under dannelse av tittelforbindelsen. Elementæranalyse beregnet for $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$: C 53,18; H 4,78; N 4,43. Funnet: C 53,18; H 4,72; N 4,46.

2.2.4 Syntese av (3-(3,4-diklorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-etylester

Kombiner 3-cyan-3-(3,4-diklorfenyl)pentandisyre-dietyler (6,7 kg, våtkake inneholdende isopropanol, ca. 3% L.O.D.) og 52 kg 3 C etanol i en trykkreaktor. Tilsett Raney-nikkel i vann (17,5 kg, ca. 11 kg aktiv katalysator) og 8,7 kg av en vandig, konsentrert ammoniakkløsning. Hydrogener ved 1 380 kPa og 35 °C. Avkjøl når reaksjonen er fullført, ventiler reaktoren og spyl med nitrogen. Filtrer gjennom en filterpose, skyll med etanol og filtrer deretter gjennom et 0,2 mikrometers patronfilter og skyll det faste materiale med etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

2.2.5 Syntese av (3-(3,4-diklorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-etylester

Kombiner Raney-nikkel (vasket to ganger med vann og to ganger med etanol, 3,6 kg), 3-cyan-3-(3,4-diklorfenyl)-

pentandisyre-dietylester (1 260 g, 3,51 mol), 9 l etanol og 1,6 l av en vandig, konsentrert ammoniakkløsning i en 19 l autoklav. Hydrogener ved 3,80 kPa. Ventiler karet etter 20 t, spyl med nitrogen og filtrer. Skyll det faste materiale med ca. 1 l etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og 10 l etylacetat og ekstraher to ganger med 1 l vann og deretter med saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Krystalliser residuet fra ca. 1,8 l etylacetat og ca. 7,2 l heptan under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale under dannelsen av tittelforbindelsen: smp. 98-99 °C.

2.3 Syntese av 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Avkjøl en løsning av litiumaluminiumhydrid (450 ml, 1 M i THF, 450 mmol) til -10 °C i et is/acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av svovelsyre (12 ml, 99,999%, 225,3 mmol) i 35 ml THF. (Vær forsiktig ved tilsetning av svovelsyren til THF og også ved tilsetning av svovelsyre/THF-løsningen til litiumaluminiumhydridløsningen). Omrør i 1 t etter at tilsetningen er fullført. Oppvarm til omgivende temperatur og omrør i 2 t. Tilsett dråpevis en løsning av 3-(3,4-diklorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyreetylester (23,2 g, 73,4 mmol) i 70 ml THF. Oppvarm til 45-50 °C i 36 t. Avkjøl på et isbad. Tilsett dråpevis en løsning av THF/vann (1/1, 70 ml). Filtrer og skyll filterkaken med THF og diklormetan og bibehold filtratet. Kombiner filterkaken med THF/vann/15% natriumhydroksidløsning (1 l/70 ml/20 ml) og omrør kraftig i 2 t. Filtrer og kombiner filtratet med det ovenfor erholdte filtrat. Konsentrer de kombinerte filtrater i vakuum under dannelsen av et residuum. Oppløs residuet i diklormetan og tørk over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Omkrystalliser residuet fra dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,27$ (silikagel, 9:1:0,2; diklormetan/metanol/ammoniumhydroksid); smp. 91-94 °C. Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$: C 55,40; H 5,81; N 5,38. Funnet: C 55,64; H 5,88; N 5,20.

2.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

- Kombiner 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (288 mg, 1,1 mmol) og 4-metylmorfolin (0,25 ml, 2,27 mmol) i 10 ml diklormetan. Avkjøl til -78 °C i et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoylklorid (250 mg, 1,1 mmol) i 3 ml diklormetan. Oppvarm reaksjonsblandingen til 0 °C. Ekstraher reaksjonsblandingen etter 1 t med 1 M saltsyreløsning og 5% natriumbikarbonatløsning.
- 10 Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 50% etylacetat/heksan og 6% metanol/diklormetan under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,38$ (silikagel, 6% metanol/diklormetan).

2.5.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

- Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.5 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,65$ (silikagel, 6% metanol/diklormetan).

2.5.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

- 25 Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (200 mg, 0,44 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,17 ml, 0,97 mmol) i 25 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett dråpevis metansulfonylklorid (0,066 g, 0,57 mmol). Ekstraher etter 2 t med 1 M saltsyreløsning og 5% natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,42$ (silikagel, 6% metanol/diklormetan); smp. 64,0-66,0 °C.

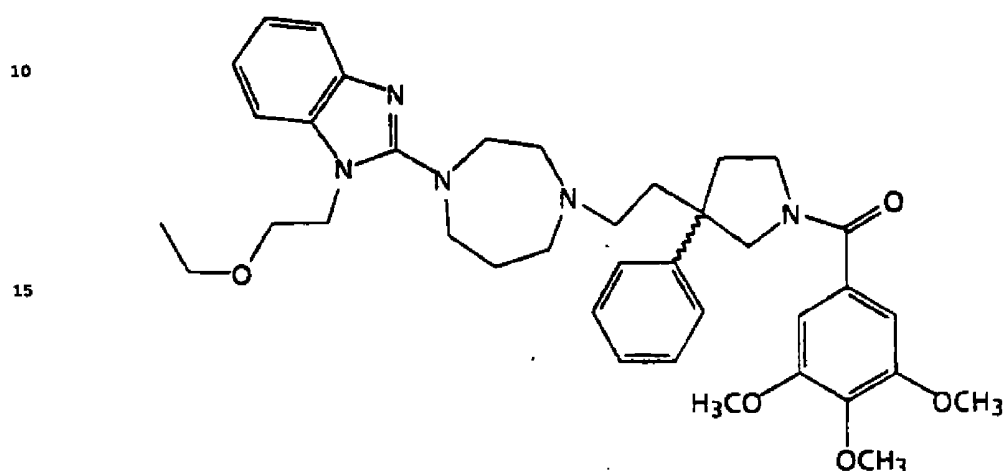
2.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin

- Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-

(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelsen av tittelforbindelsen.

5 Eksempel 3

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



20

3.1.1 Syntese av 3-cyan-3-fenylpentandisyre-dietyleter

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.1 under anvendelse av fenylacetonitril (5,85 g, 50,0 mmol). Rens ved kromatografi på silikagel og eluer med 20% etylacetat i heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,23$ (silikagel, 20% etylacetat i heksan).

3.1.2 Syntese av 3-cyan-3-fenylpentandisyre-dietyleter

Kombiner fenylacetonitril (5,85 g, 50,0 mmol) og 140 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til ca. 5 °C. Tilsett dråpevis en løsning av natrium-bis(trimetylsilyl)amid (800 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 800 mmol). Oppvarm reaksjonsblandingen til omgivende temperatur når tilsetningen er fullført og tillat blandingen å omrøres i 1 t. Overfør den ovenfor angitte løsning via kanyle inn i en avkjølt (-8 °C) løsning av etylbromacetat (84,5 ml, 762 mmol) i 500 ml tetrahydrofuran i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger ca. 20 °C. Tillat blandingen å omrøres ved omgivende temperatur. Fortynn etter 18 t med 1,5 l dietyleter og ekstra-

her med mettet, vandig løsning av ammoniumklorid, deretter vann og deretter mettet, vandig løsning av natriumklorid. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Destiller residuet ved kolbe-til-kolbe-destillasjon under dannelsen av tittelforbindelsen: kokepunkt 140-150 °C ved 0,2 mmHg (27 Pa).

3.1.3 Syntese av 3-cyan-3-fenylpentandisyre-dietyleter

Kombiner fenylacetonitril (175,5 g, 1,5 mol) og 1,95 l tetrahydrofuran. Avkjøl til ca. 0 °C. Tilsett dråpevis i løpet av ca. 15 min en løsning av natrium-bis(trimetylsilyl)amid (3,2 l, 1 M i tetrahydrofuran, 3,2 mol). Oppvarm reaksjonsblandingen til omgivende temperatur når tilsetningen er fullført og tillat blandingen å omrøres i 1 t. Overfør den ovenfor angitte løsning i løpet av ca. 45 min over i en avkjølt (ca. -20 °C) løsning av etylbromacetat (510 g, 3,05 mol) i 1,95 l tetrahydrofuran. Oppvarm til omgivende temperatur og tillat blandingen å omrøres. Fortynn etter 18 t med 3 l dietyleter og 1,5 l vann. Ekstraher to ganger med mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (2,25 l) og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Destiller residuet ved kolbe-til-kolbe-destillasjon under dannelsen av tittelforbindelsen: kokepunkt 180-190 °C ved 30 mmHg (4,0 kPa). Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C 66,43; H 6,62; N 4,84. Funnet: C 66,34; H 6,57; N 4,82.

3.2.1 Syntese av (3-fenyl-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyleter

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.2.2 under anvendelse av 3-cyan-3-fenylpentandisyre-dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,60$ (silikagel, 6% metanol/diklormetan).

3.2.2 Syntese av (3-fenyl-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyleter

Kombiner 3-cyan-3-fenylpentandisyre-dietyleter (93 g, 321 mmol) og 400 ml etanol i en 7,6 l trykkreaktor. Tilsett 280 g Raney-nikkel. Oppvarm til 50 °C og fyll med

- 1 380 kPa hydrogen. Ventiler reaktoren etter 15 min og tilsett 120 ml vandig, konsentrert ammoniakkløsning. Fyll reaktoren med 1 380 kPa hydrogen. Ventiler reaktoren etter 7 t og tillat blandingen å stå i 18 t. Filtrer gjennom en celittpute og
- 5 skyllet det faste materiale med etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og 500 ml 1/5 dietyleter/heksan og avkjøl til -20 °C. Dekanter etter 18 t og tilsett 500 ml 1/5 dietyleter/heksan og avkjøl til -20 °C under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det
- 10 faste materiale ved filtrering og triturer med 500 ml 1/5 dietyleter/heksan. Filtrer og oppløs i 300 ml dietyleter og tilsett 700 ml heksan under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelse av tittelforbindelsen. Elementæranalyse beregnet for
- 15 $C_{14}H_{17}NO_3$: C 68,00; H 6,93; N 5,66. Funnet: C 67,63; H 6,99; N 5,81.

3.2.3 Syntese av (3-fenyl-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyler

- 20 Kombiner 3-cyan-3-fenylpentandisyre-dietylester (396,6 g, 1,37 mol) og 4 l etanol og 530 ml konsentrert, vandig ammoniakk i en 7,6 l autoklav. Tilsett 410 g Raney-nikkel. Oppvarm til 24 °C og fyll med 1 414 kPa hydrogen. Ventiler reaktoren etter 26 t og spyl med nitrogen. Filtrer reaksjons-
- 25 blandingen gjennom en celittpute og skyllet det faste materiale med 1,5 l etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

3.2.4 Syntese av (3-fenyl-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyler

- 30 Kombiner 3-cyan-3-fenylpentandisyre-dietylester (243 g, 0,84 mol) og 2,5 l etanol, 325 ml konsentrert, vandig ammoniakk og Raney-nikkel (250 g, på forhånd vasket tre ganger med vann) i en 7,6 l autoklav. Fyll med 1 380 kPa hydrogen.
- 35 Oppvarm til 50 °C. Ventiler reaktoren etter 24 t og spyl med nitrogen. Filtrer reaksjonsblanding gjennom en celittpute og skyllet det faste materiale med 1 l etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

3.3.1 Syntese av 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.3 under anvendelse av (3-fenyl-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyler (8,7 g, 35 mmol) som etter omkrystallisering fra diklormetan/-dietyler gir tittelforbindelsen: smp. 115,0-117,0 °C; R_f = 0,03 (silikagel, 6% metanol/diklormetan). Elementæranalyse beregnet for $C_{12}H_{17}NO$: C 75,36; H 8,96; N 7,32. Funnet: C 75,78; H 8,96; N 7,45.

3.3.2 Syntese av 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner (3-fenyl-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyler (301 g, 1,25 mol) og 3,5 l tetrahydrofuran. Avkjøl til ca. 5 °C. Tilsett langsomt og porsjonsvis i løpet av ca. 45 min en løsning av litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (3,9 l, 1 M, 3,9 mol). Oppvarm til 60 °C etter at tilsetningen er fullført. Avkjøl etter 18 t i et isbad. Tilsett dråpevis 1,95 l vann/tetrahydrofuran 1/1 i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger 20 °C. Fortynn reaksjonsblandingen med 2,25 l tetrahydrofuran og omrør. Filtrer reaksjonsblandingen etter 1,5 t. Suspendeer det faste materiale i 3 l dietyler og filtrer. Kombiner filtratene og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og 4 l diklormetan og ekstraher tre ganger med 1 l vann. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et fast materiale. Triturer det faste materiale med 0,3 l dietyler, oppsamle ved filtrering, skyll med dietyler og tørk under dannelse av tittelforbindelsen: R_f = 0,12 (silikageldiklormetan/metanol/konsentrert, vandig ammoniak, 9/1/0,1).

30

3.3.3 Syntese av 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner (3-fenyl-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyler (171 g, 0,69 mol) og 2 l tetrahydrofuran. Avkjøl til ca. 5 °C. Tilsett langsomt i løpet av ca. 15 min en løsning av litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (2,24 l, 1 M, 2,24 mol). Oppvarm til ca. 60 °C etter at tilsetningen er fullført. Avkjøl etter 18 t i et isbad. Stans reaksjonen langsomt ved tilsetning av 208 ml av en mettet, vandig løsning av natriumkaliumtartrat. Tilsett 100 g Na_2SO_4 og 150 g celitt

etter at reaksjonsstansingen er fullført og omrør. Fortynn reaksjonsblandingen etter 3 t med 2 l tetrahydrofuran og filtrer. Suspender det faste materiale i 2 l dietyleter og filtrer. Kombiner filtratene og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: smp. 106-110 °C. R_f = 0,12 (silikagel/diklormetan/metanol/konsentrert, vandig ammoniakk, 9/1/0,1).

3.4.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.4.1 under anvendelse av 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,38 (silikagel, 6% metanol/diklormetan).

3.4.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.4.2 under anvendelse av 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,05 (silikagel, etylacetat).

3.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,5 g, 1,3 mmol), diisopropyletylamin (0,5 ml, 2,9 mmol) og 17 ml vannfritt diklormetan. Avkjøl til 0 °C under anvendelse av et isbad. Tilsett metansulfonylchlorid (201 mg, 1,36 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 2 t med diklormetan og ekstraher med en mettet løsning av natriumbi-karbonat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,26 (silikagel, etylacetat).

3.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (1,0 g, 2,2 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,72 g,

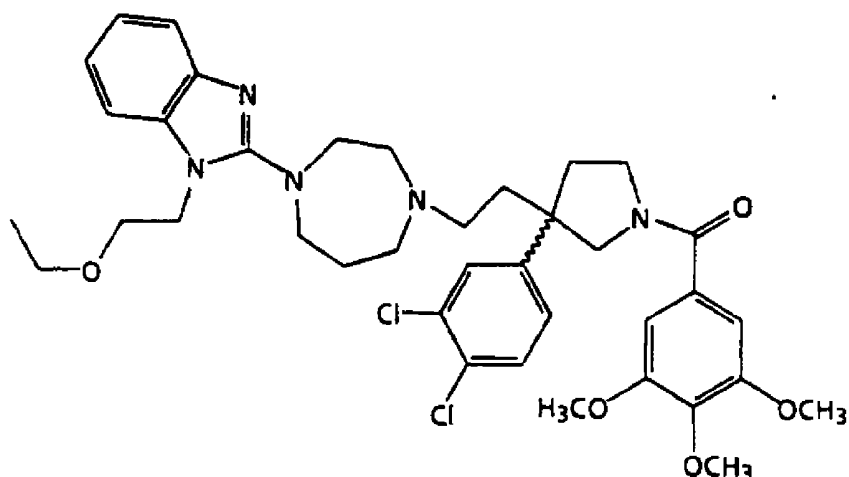
2,2 mmol) og diisopropyletylamin (0,75 ml, 4,4 mmol) i 70 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 72 t og hell reaksjonsblandingen over i 700 ml diklormetan. Ekstraher to ganger med vann og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på en kort kolonne av silikagel og eluer sekvensvis med 25% metanol/0,6% konsentrert, vandig ammoniakk/etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,38$ (silikagel, 25% metanol/0,6% konsentrert, vandig ammoniakk/etylacetat).

3.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-metansulfonsyresalt

Kombiner 1,45 g 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin og 40 ml etylacetat. Tilsett dråpevis en løsning av metansulfonsyre (0,42 g, 8,7 mmol) i 5 ml etylacetat. Tilsett 100 ml dietyleter etter 18 t. Dekanter løsningsmidlet og tilsett dietyleter. Dekanter igjen løsningsmidlet, tilsett dietyleter og fordamp i vakuum under dannelse av et fast materiale. Tørk det faste materiale i vakuum ved 56 °C under dannelse av tittelforbindelsen: smp. 68-85 °C.

Eksempel 4

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-pyrrolidin



4.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-oksoetyl)pyrrolidin

Kombiner oksalyklorid (0,32 g, 2,5 mmol) med 6 ml diklormetan og avkjøl til -60 °C. Tilsett dråpevis en løsning
 5 av dimetylsulfoksid (0,39 g, 5,0 mmol) i 1 ml diklormetan mens temperaturen opprettholdes under -50 °C. Omrør i 5 min etter at tilsetningen er fullført. Tilsett en løsning av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin (1,03 g, 2,3 mmol) i 2 ml diklormetan og omrør.
 10 Avkjøl reaksjonsblandingen til -78 °C etter 15 min og tilsett dråpevis trietylamin (15,6 ml, 11,3 mmol). Tillat reaksjonsblandingen å oppvarmes til romtemperatur og omrør i 30 minutter. Hell reaksjonsblandingen over i vann. Ekstraher tre ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag og tørk over
 15 Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat som etter tørking i vakuum ved 90 °C gir tittelforbindelsen: smp. 45-48 °C. R_f = 0,28 (silikagel, etylacetat).

20 4.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-oksoetyl)pyrrolidin (0,51 g, 1,13 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,40 g,
 25 1,36 mmol) og ca. 2 g silikagel i 24 ml metanol og omrør. Tilsett etter 3 dager natriumcyanborhydrid (0,71 g, 11,3 mmol) og ca. 12 g 3 Å molekylsiler og omrør under en inert atmosfære. Tilsett etter 18 t en løsning av 2 M natriumhydroksid og diklormetan og omrør. Filtrer etter 18 t, separer lagene i filtratet og ekstraher det organiske lag med saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/metanol som etter tørking i vakuum
 30 ved 82 °C gir tittelforbindelsen: smp. 55-65 °C. R_f = 0,36 (silikagel, 1/1 etylacetat/metanol). Elementæranalyse beregnet for C₃₈H₄₇Cl₂N₅O₅: C 62,98; H 6,54; N 9,66. Funnet: C 62,65; H 6,65; N 9,51.

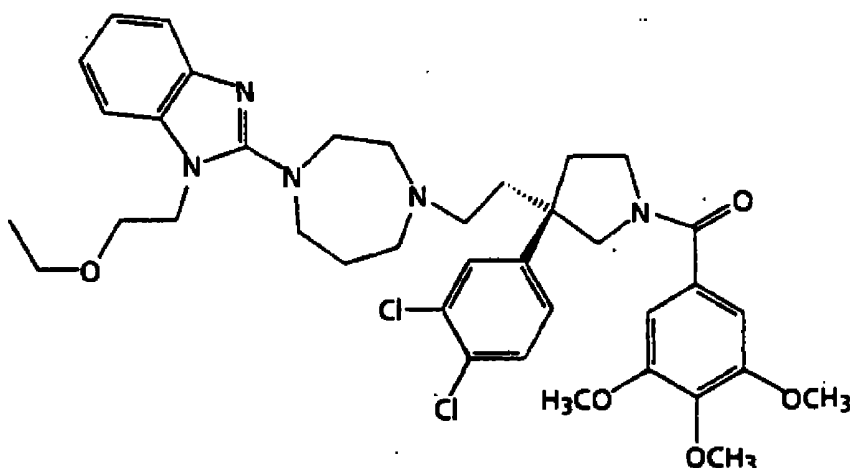
Eksempel 5

(R)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin

5

10

15



20 5.1.1 Oppløsning av (S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt og (R)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt

Kombiner 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (1,0 g, 38,5 mmol) og butanon. Tilsett en løsning av (R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (1,6 g, 38,0 mmol) i 80 ml butanon. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 15 min og avkjøl deretter ytterligere på et salt-isbad. Filtrer det faste materiale som dannes, og skyll med butanon. Omkrystalliser det faste materiale fra vann/-metanol under dannelse av (S)-(-)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt: smp. 201-204 °C (dek.). $[\alpha]_D^{20} = -18,9$ °C (c = 0,60, dimetylsulfoksid). Røntgendiffraksjonsanalyse på en enkelt krystall bekrefter (S)-konfigurasjonen. Analyse på HPLC, på en analytisk prøve av det frie amin erholdt ved ekstraksjon under anvendelse av en "CHIRALPAK AD" 25 cm x 0,46 cm kolonne og eluering med pentan/metanol/trietylamin (80/10/0,1) med en strømningshastighet på 1,0 ml/min indikerer et enantiomert overskudd på

96%, (96% ee), en retensjonstid for (S)-isomeren på 11,2 min, en retensjonstid for (R)-isomeren på 14,5 min.

5.1.2 Oppløsning av (S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksy-
5 etyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt og (R)-3-(3,4-
diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner (R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (0,8 g, 19 mmol) og en vandig 12 M saltsyreløsning (0,16 ml, 19 mmol) i 10 ml vann/10 ml metanol. Oppvarm til tilbakeløpskokning.
10 Tilsett dråpevis en løsning av 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (1,0 g, 38,5 mmol) i 10 ml metanol. Avkjøl langsomt etter 15 minutter til omgivende temperatur. Filtrer det faste materiale som dannes og skyll med vann under dannelse av (S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyre: smp. 201-204 °C (dek.). Analyse
15 ved HPLC som beskrevet i eksempel 5.1.1, indikerer et enantiomert overskudd på 97% (97% ee).

5.1.3 Syntese og oppløsning av (S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-
20 hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt

Kombiner 88,2 kg (3-(3,4-diklorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyreetyler og 573,2 kg tetrahydrofuran. Spyl karet med nitrogen. Tilsett en løsning av borandimetyl-sulfidkompleks (83,77 kg, 2 M løsning i tetrahydrofuran). Opp-
25 varm til tilbakeløpskokning. Destiller etter 60 t inntil den indre temperatur stiger til ca. 70 °C og stans deretter langsomt reaksjonen med 1 433 kg metanol. Tilsett 1 433 kg vann. Tilsett 35,27 kg metansulfonsyre. Oppvarm til tilbakeløpskokning og fjern destillatet for å fjerne mesteparten av rest-
30 tetrahydrofuranet. Kombiner ca. 68 l metanol og 70,55 kg (R,R)-di-p-anisoylvinsyre. Oppvarm til tilbakeløpskokning og overfør til karet inneholdende det ovenfor angitte residuum. Tilsett så krystaller og avkjøl langsomt til 10 °C under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale og
35 kombiner 549 l metanol og 549 l vann. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl langsomt etter 1 t til 10 °C under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale under dannelse av tittelforbindelsen etter tørking.

5.1.4 Oppløsning under dannelsen av (S)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (4,5 g, 9,9 mmol) og di-
 5 klormetan/pyridin (70 ml, 6/1). Tilsett eddiksyreanhydrid (1,04 ml, 11,0 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (50 mg, 0,41 mmol). Konsentrer reaksjonsblandingen etter 2 t i vakuum under dannelsen av et residuum. Oppløs residuet i etylacetat og ekstraher med 2 x 200 ml 1 M saltsyreløsning, mettet natrium-
 10 bikarbonatløsning og mettet natriumkloridløsning. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelsen av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-acetoksyetyl)pyrrolidin: R_f =
 15 0,38 (silikagel, etylacetat). Elementæranalyse beregnet for $C_{24}H_{27}Cl_2NO_6$: C 58,07; H 5,48; N 2,82. Funnet: C 57,67; H 5,46; N 2,84.

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-acetoksyetyl)pyrrolidin (6,6 g, 13,3 mmol) og
 20 100 ml diklormetan. Tilsett 32 g silikagel. Konsentrer oppslemmingen i vakuum under dannelsen av et residuum. Suspender residuet i fosfatbuffer (800 ml, 0,1 M, pH = 7,5, bufferen ble fremstilt med 11,5 g H_3PO_4 (85%) fortynnet til 1 l med avionisert vann og deretter justering av pH med faste kaliumhydroksidpellets til 7,5) under dannelsen av en oppslemming. Behandle oppslemmingen med Lipase (13 g, EC 3.1.1.3, type VII, fra *Candida cylindracea*). Overvåk reaksjonen ved HPLC på en
 25 "CHIRALPAK AD" 25 cm x 0,46 cm kolonne og eluer med pentan/-etanol/metanol (80/15/5) med en strømningshastighet på
 30 1,0 ml/min. Fremstill en aliquot for analyse som følger: sentrifuger løsningen i 10 min ved 1400 cm^{-1} , fjern supernatanten og konsentrer under en nitrogenstrøm under dannelsen av et residuum, oppløs residuet i ca. 1 ml diklormetan og injiser i kolonnen for analyse. Filtrer reaksjonsblandingen
 35 når det enantiomere overskudd (ee) er tilfredsstillende (>95% ee) for (+)-acetatet. Skyll det faste materiale med 8 x 500 ml diklormetan. Ekstraher filtratet med 8 x 500 ml diklormetan. Kromatografer det faste materiale på silikagel og eluer med 6% metanol/diklormetan. Konsentrer det kombinerte eluer-

ingsmiddel og ekstrakter i vakuum under dannelse av et residuum. Oppløs residuet i diklormetan, tørk over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under
 5 dannelse av (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-acetoksyetyl)pyrrolidin: $R_f = 0,38$ (silikagel, etylacetat). Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_6 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C 57,14; H 5,59; N 2,78. Funnet: C 57,37; H 5,45; N 2,87. $[\alpha]_D^{20} = +36,4^\circ$ ($c = 0,894$, kloroform).

10 Kombiner (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-acetoksyetyl)pyrrolidin (670 mg, 1,35 mmol) og vandig litiumhydroksidløsning (4,2 ml, 1 M) i 15 ml metanol. Konsentrer etter 3,5 t i vakuum under dannelse av et residuum. Oppløs residuet i diklormetan og ekstraher med 1 M saltsyre-
 15 løsning og mettet natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Tørk residuet under høyvakuum i 18 t under dannelse av (S)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin: $R_f = 0,11$ (silikagel,
 20 etylacetat).

5.2.1 Syntese av (S)-(+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner (S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-
 25 pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (0,14 g, 0,21 mmol) og 15 ml etylacetat, 6 ml acetonitril, 6 ml vann og natriumbikarbonat (0,09 g, 1,03 mmol). Avkjøl til 0°C i et salt-isbad. Tilsett 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid (0,048 g, 0,21 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 30 min.
 30 Fordel reaksjonsblandingen etter 30 min ved omgivende temperatur mellom etylacetat og saltvann. Ekstraher det organiske lag med 1 M saltsyreløsning og deretter mettet, vandig natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f =$
 35 0,11 (silikagel, etylacetat). $[\alpha]_D^{20} = +61,7^\circ$ ($c = 1,01$, metanol).

5.2.2 Syntese av (S)-(+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner (S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (6,0 g, 8,84 mmol),
 40 ml aceton, 40 ml vann, natriumhydroksid (0,335 g, 8,87 mmol) og natriumbikarbonat (3,73 g, 8,87 mmol). Avkjøl til ca. 0 °C. Tilsett en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoyl-klorid (2,2 g, 9,7 mmol) i 12 ml aceton i løpet av ca. 15 min. Fordel reaksjonsblandingen etter 3 t mellom etylacetat og saltvann. Ekstraher det organiske lag med 1 M natriumhydroksidløsning, mettet natriumbikarbonatløsning, 1 M saltsyreløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,11 (silikagel, etylacetat).

5.3 Syntese av (S)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av (S)-(+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (1,351 mmol) og metansulfonylklorid (0,14 ml, 1,81 mmol) under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,27 (silikagel, etylacetat).

5.4.1 Syntese av (R)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av (S)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelsen av tittelforbindelsen.

5.4.2 Syntese av (R)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin

Kombiner 3,4,5-trimetoksybenzosyre (3,5 kg, 16,5 mol) og 1,2-dimetoksyetan (14,2 kg) og 4 g dimetylformamid. Avkjøl på et isbad. Tilsett oksalyklorid (2,99 kg, 23,5 mmol) i løpet av ca. 50 min og la ikke temperaturen på reaksjonsbland-

ingen overstige ca. 19 °C. Konsentrer etter 20 t i vakuum ved 25 °C for å fjerne ca. 3,7 kg destillat, under dannelsen av en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid.

- Kombiner (S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-
 5 pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (9,05 kg, 13,3 mol), kaliumkarbonat (6,42 kg) i 27,2 kg aceton. Avkjøl til ca. 5 °C og tilsett 31,4 l vann. Avkjøl til ca. 3 °C og tilsett langsomt en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid (14,0 kg, 26,9% i 1,2-dimetoksyetan, 16,3 mol) i løpet av ca. 25 min.
 10 Oppvarm til 25 °C når reaksjonen er fullført. Fortynn reaksjonsblandingen med 36,35 kg toluen. Separer lagene og ekstraher det organiske lag med en løsning av 7,6 l vann og 2 kg 3 M vandig saltsyreløsning og deretter saltvann. Konsentrer det organiske lag i vakuum inntil ca. 19 l er tilbake. Tilsett
 15 18,2 kg toluen og konsentrer igjen i vakuum inntil ca. 19 l er tilbake. Tilsett 36,15 kg toluen og avkjøl til ca. -3 °C. Tilsett N-metylmorfolin (6,85 kg, 67,7 mol) og deretter metansulfonylchlorid (3,40 kg, 29,7 mol). Tilsett 18,2 l vann når reaksjonen er fullført og oppvarm til ca. 25 °C. Separer
 20 lagene og ekstraher det organiske lag med 18,1 kg av en 3 M vandig saltsyreløsning. Separer lagene under dannelsen av en løsning av (S)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin.

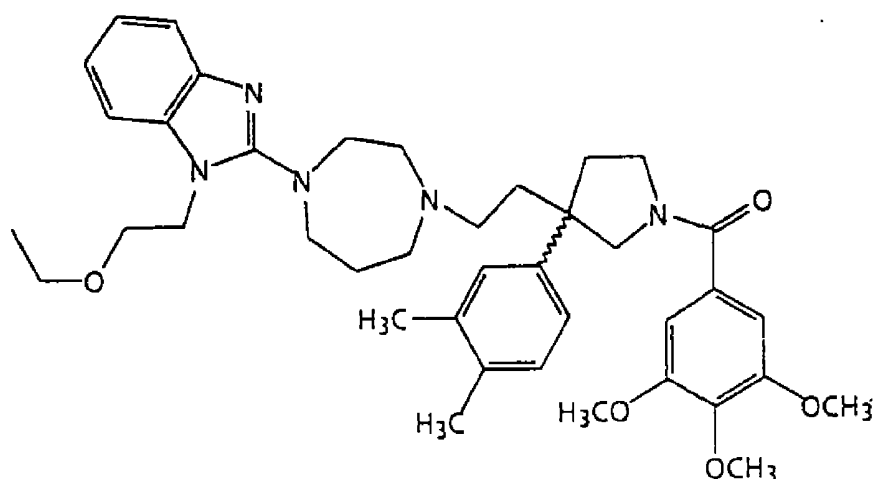
- Kombiner den ovenfor angitte løsning av (S)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin, kaliumkarbonat (4,07 kg, 29,5 mol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (12,0 mol) og 12,5 l vann. Oppvarm til ca. 70 °C. Fortynn reaksjonsblandingen når reaksjonen er fullført med 18,1 kg metyletylketon og
 30 separer lagene etter ca. 15 min omrøring. Ekstraher det organiske lag med 12,9 l vann og konsentrer deretter i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 6**1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-dimetylfenyl)-pyrrolidin**

5

10

15

**6.1.1 Syntese av 3-cyan-3-(3,4-dimetylfenyl)pentandisyre-di-****etylester**

Kombiner 50,0 mmol 3,4-dimetylfenylacetonitril og 140 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til ca. 5 °C. Tilsett dråpevis en løsning av natrium-bis(trimetylsilyl)amid (800 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 800 mmol). Oppvarm reaksjonsblandingen etter at tilsetningen er fullført til omgivende temperatur og la blandingen omrøres i 1 t. Overfør den ovenfor angitte løsning via kanyle inn i en avkjølt (-8 °C) løsning av etylbromacetat (84,5 ml, 762 mmol) i 500 ml tetrahydrofuran i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger ca. 20 °C. Tillat blandingen å omrøres ved omgivende temperatur. Fortynn etter 18 t med 1,5 l dietyleter og ekstraher med mettet, vandig løsning av ammoniumklorid, deretter vann og deretter en mettet, vandig løsning av natriumklorid. Tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

6.1.2 Syntese av 3-cyan-3-(3,4-dimetylfenyl)pentandisyre-di-etylester

Avkjøl en løsning av natrium-bis(trimetylsilyl)amid

(723 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 723 mmol) til 0 °C i et isbad. Tilsett en løsning av 50,0 mmol 3,4-dimetylfenylacetonitril i 130 ml tetrahydrofuran i løpet av ca. 1,5 t. Oppvarm reaksjonsblandingen etter at tilsetningen er fullført til om-

5 givende temperatur og la blandingen omrøres. Overfør den ovenfor angitte løsning etter 2 t via kanyle over i en avkjølt (-50 °C) løsning av etylbromacetat (126 g, 757 mmol) i 250 ml tetrahydrofuran. Tillat reaksjonsblandingen å oppvarmes til omgivende temperatur etter at overføringen er fullført. For-

10 tynn med 500 ml dietyleter etter 18 t og ekstraher med vann, 1 M saltsyreløsning, mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Omkrystalliser residuet fra dietyleter under dannelsen av

15 tittelforbindelsen som et fast materiale.

6.2.1 Syntese av (3-(3,4-dimetylfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyreetyler

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.2.2 under

20 anvendelse av 3-cyan-3-(3,4-dimetylfenyl)pentandisyre-dietyler ester under dannelsen av tittelforbindelsen.

6.2.2 Syntese av (3-(3,4-dimetylfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyreetyler

25 Kombiner 3-cyan-3-(3,4-dimetylfenyl)pentandisyre-dietyler (56 g, 177 mmol) og 500 ml etanol i en Parr-kolbe. Tilsett 50 g Raney-nikkel og 85 ml av en vandig, konsentrert ammoniakkløsning. Hydrogener ved 50 °C og 690 kPa i 48 t. Filtrer gjennom en celittpute og skyl det faste materiale med

30 etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 6% metanol/diklormetan under dannelsen av tittelforbindelsen.

6.3 Syntese av 3-(3,4-dimetylfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

35

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.3 under anvendelse av (3-(3,4-dimetylfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyreetyler, som etter omkrystallisering fra diklormetan/dietyleter gir tittelforbindelsen: $R_f = 0,35$ (silikagel, 85/10/5

diklormetan/metanol/eddiksyre).

6.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-dimetylfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

5 Kombiner 3-(3,4-dimetylfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin (20 mmol) og 8,4 g natriumbikarbonat i 50 ml aceton/50 ml vann. Tilsett en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoylklorid (4,6 g, 19,9 mmol) i 50 ml aceton. Ekstraher reaksjonsblandingen etter 3 t tre ganger med etylacetat. Tørk
10 det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,25$ (silikagel, 6% metanol/diklormetan).

6.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-dimetylfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

15 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-dimetylfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,44$ (silikagel, etylacetat).

20

6.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-dimetylfenyl)pyrrolidin

25 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-dimetylfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelse av tittelforbindelsen.

30

35

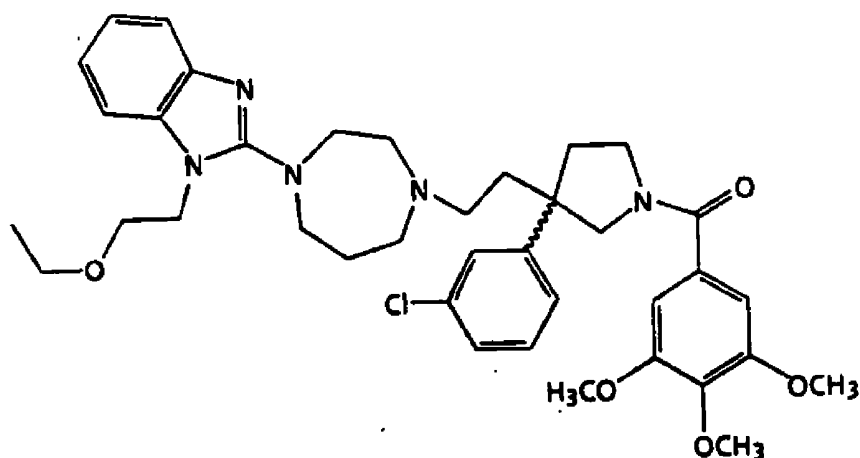
Eksempel 7

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl))[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3-klorfenyl)pyrrolidin

5

10

15



20

7.1 Syntese av 3-cyan-3-(3-klorfenyl)pentandisyre-dietyler

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 6.1.1 under anvendelse av 3-klorfenylacetonitril under dannelse av tittel-forbindelsen. Elementæranalyse beregnet for $C_{16}H_{18}ClNO_4$:

25 C 59,35; H 5,55; N 4,33. Funnet: C 59,47; H 5,54; N 4,51.

7.2 Syntese av (3-(3-klorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etylester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.2.2 under anvendelse av 3-cyan-3-(3-klorfenyl)pentandisyre-dietyler under dannelse av tittel-forbindelsen.

7.3 Syntese av 3-(3-klorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.3 under anvendelse av (3-(3-klorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etylester under dannelse av tittel-forbindelsen: $R_f = 0,30$ (silikagel, 85/10/5 diklormetan/metanol/eddiksyre).

7.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-(3-(3-klorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 3-(3-klorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (4,5 g, 20 mmol) og 8,4 g natriumbikarbonat i 50 ml aceton/-
 5 50 ml vann. Tilsett en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoyl-
 klorid (4,6 g, 19,9 mmol) i 50 ml aceton. Ekstraher etter 3 t
 reaksjonsblandingen tre ganger med etylacetat. Tørk det organ-
 iske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dan-
 nelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,46$ (silikagel, 6% metan-
 10 ol/diklormetan).

7.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3-klorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under
 15 anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3-klorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelsen av tittelforbind-
 elsen: $R_f = 0,47$ (silikagel, etylacetat).

7.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3-klorfenyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3-klorfenyl)-
 3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,82 g, 1,65 mmol), 4-
 (1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojod-
 25 syresalt (1,04 g, 1,91 mmol) og diisopropyletylamin (1,3 ml,
 7,43 mmol) i 50 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskok-
 ning. Avkjøl etter 2 dager og fortynn reaksjonsblandingen med
 300 ml etylacetat. Ekstraher med en mettet, vandig natrium-
 bikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk over Na_2SO_4 , fil-
 30 trer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kroma-
 tografer residuet på silikagel og eluer med 24% metanol/etyl-
 acetat inneholdende konsentrert, vandig ammoniakk (20 ml/3 l)
 under dannelsen av tittelforbindelsen.

7.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3-klorfenyl)pyrrolidin-fumarsyresalt

Kombiner 0,76 g 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-

etyl)-3-(3-klorfenyl)pyrrolidin og fumarsyre (0,31 g, 2,68 mmol) i 30 ml metanol. Tilsett 100 ml etylacetat og omrør. Fordamp i vakuum etter 3 dager under dannelse av et residuum. Kombiner residuet med 200 ml dietyleter og omrør. Dekan-
 5 ter etter 18 t og tilsett dietyleter og omrør. Dekanter etter 6 dager, oppsamle det faste materiale som dannes og tørk i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: smp. 66-78 °C.

Fremstilling 3

10 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt

Kombiner [1,4]diazepan (33,9 g, 340 mmol) og 250 ml vann. Tilsett metylorange og juster pH under anvendelse av 3 M vandig saltsyreløsning til indikatoren blir rød. Tilsett
 15 dråpevis etylklorformiat (38 ml, 400 mmol) i løpet av ca. 2,5 t mens pH opprettholdes under anvendelse først av vandig natriumacetat og deretter vandig natriumhydroksidløsning. Juster pH til 8 etter at tilsetningen er fullført under anvendelse av vandig natriumhydroksidløsning og ekstraher tre
 20 ganger med dietyleter. Kast de organiske ekstrakter og mett det vandige lag med kaliumkarbonat. Ekstraher tre ganger med dietyleter. Kombiner de organiske lag fra den andre ekstraksjon, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av 1-etoksykarbonyl[1,4]diazepan.

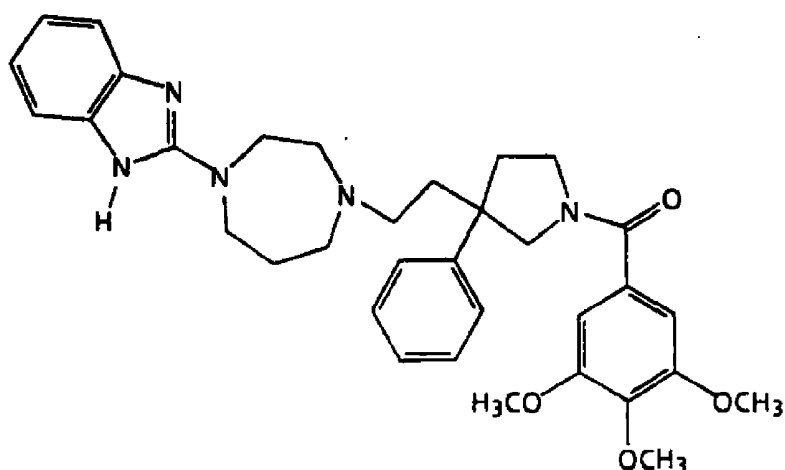
Kombiner 1-etoksykarbonyl[1,4]diazepan (36,6 g, 212 mmol) og 2-klorbenzimidazol (18,0 g, 106 mmol). Oppvarm til 130 °C. Avkjøl til omgivende temperatur etter 4 t og tilsett varm metanol for å oppløse reaksjonsblandingen. Fordel metanolløsningen mellom 700 ml diklormetan og en løsning av
 20 g natriumhydroksid i 500 ml vann. Separer lagene og
 30 ekstraher det vandige lag tre ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag, ekstraher med saltvann, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et fast materiale. Triturer det faste materiale med 100 ml etylacetat og avkjøl til 0 °C. Oppsamle det faste materiale ved filtrering
 35 og tørk i vakuum under dannelse av 1-etoksykarbonyl-4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan.

Kombiner 1-etoksykarbonyl-4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (16,7 g, 58 mmol) og 80 ml vandig 48% hydrobromsyreløsning. Oppvarm til tilbaketilbakekokning. Avkjøl etter

3 t til omgivende temperatur, tilsett 700 ml etanol og avkjøl til 0 °C under dannelsen av et fast materiale. Kombiner det faste materiale med 80 ml 48% hydrojodsyre og 150 ml vann. Oppvarm på et dampbad. Avkjøl etter 1 time til omgivende temperatur, fortynn med 500 ml etanol og tilsett til 8 l dietyl-
 eter under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: smp. >290 °C.

Eksempel 8

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



8.1.1 Oppløsning av (+)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyre og (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-hydrokloridsalt

Kombiner (R,R)-di-p-anisoylvinsyre (1,10 g, 2,62 mmol) i 13,6 ml vann/13,6 ml metanol. Tilsett 12 M salt-syreløsning (0,217 ml, 2,63 mmol). Tilsett en varm løsning av 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (1,0 g, 5,23 mmol) i 13,6 ml metanol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl langsomt til omgivende temperatur etter 30 min under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og omkrystalliser det faste materiale to ganger fra metanol/-vann, én gang fra metanol/2-butanon og én gang fra etanol under dannelsen av (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyre. Etter omdannelse av en prøve til

3,4,5-trimetoksybenzamid under anvendelse av natriumkarbonat og 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid i aceton/vann, indikerer analyse på HPLC under anvendelse av en "CHIRALPAK AD"-kolonne (10 μ m x 4,6 cm x 250 cm) og eluering med pentan/etanol/metanol/trietylamin (80/15/5/0,1) med en strømningshastighet på 1,5 ml/min, et enantiomert overskudd på 98%, (98% ee), en retensjonstid på 22,30 min for 3,4,5-trimetoksybenzamidet av isomeren fremstilt fra (-)-isomeren av (R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt.

10

8.1.2 Oppløsning av (+)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt og (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt

Tilsett en varm løsning av 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (5,0 g, 20,2 mmol) i 100 ml etanol til en tilbakeløpskokende løsning av (R,R)-di-p-anisoylvinsyre (8,46 g, 20,2 mmol) inneholdende en liten mengde aceton i 200 ml etanol. Avkjøl langsomt til omgivende temperatur etter at tilsetningen er fullført under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og omkrystalliser det faste materiale tre ganger fra etanol under dannelsen av (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt: smp. 178,0-179,0 °C. Elementæranalyse beregnet for $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10}$: C 63,05; H 5,79; N 2,30. Funnet: C 62,72; H 5,80; N 2,33. Etter omdannelse av en prøve til 3,4,5-trimetoksybenzamidet under anvendelse av natriumkarbonat og 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid i aceton/vann, indikerer analyse på HPLC under anvendelse av en "CHIRALPAK AD"-kolonne (10 μ m x 4,6 cm x 250 m) og eluering med pentan/etanol/metanol/trietylamin (80/15/5/0,1) med en strømningshastighet på 1,5 ml/min, et enantiomert overskudd på 99,9%, (99,9% ee), en retensjonstid på 22,30 min for 3,4,5-trimetoksybenzamidet fremstilt fra (-)-isomeren av (R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt.

Etter henstand gir de ovenfor angitte modervæsker et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og omkrystalliser to ganger fra etanol under dannelsen av (+)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt: smp. 175,0-176,0 °C. Elementæranalyse beregnet for $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10} \cdot 0,8 C_3H_6O$: C 62,98; H 6,11; N 2,13. Funnet:

C 62,86; H 5,94; N 2,33. Etter omdannelse av en prøve til 3,4,5-trimetoksybenzamidet under anvendelse av natriumkarbonat og 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid i aceton/vann, indikerer analyse på HPLC under anvendelse av en "CHIRALPAK AD"-kolonne
 5 (10 µm x 4,6 cm x 250 cm) og eluering med pentan/etanol/metanol/trietylamin (80/15/5/0,1) med en strømningshastighet på 1,5 ml/minutt, et enantiomert overskudd på 99,9% (99,9% ee), en retensjonstid på 10,26 min for 3,4,5-trimetoksybenzamidet fremstilt fra (+)-isomeren av (R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt.

10

8.1.3 Oppløsning av (+)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt og (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt

Kombiner 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

15 (99,2 g, 659 mmol) og 2,5 l etanol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett en tilbakeløpskokende løsning av (R,R)-di-p-anisoylvinsyre (212 g, 507 mmol) i 5,07 l etanol. Avkjøl langsomt til omgivende temperatur under omrøring etter at tilsetningen er fullført under dannelse av en olje. Oppløs oljen i
 20 etanol ved tilbakeløpstemperaturen (595 ml) og tilsett en tilbakeløpskokende løsning av 49,2 g (R,R)-di-p-anisoylvinsyre i 1,1 l etanol. Avkjøl til omgivende temperatur under omrøring under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og omkrystalliser fra 3,2 l etanol
 25 under dannelse av et andre fast materiale. Oppsamle det andre faste materiale ved filtrering og omkrystalliser fra 2,6 l etanol, så med (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt under dannelse av (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (121 g).

30

8.1.4 Oppløsning av (+)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt og (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt

Kombiner 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (101 g,

35 530 mmol) og 1,92 l etanol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett en tilbakeløpskokende løsning av (R,R)-di-p-anisoylvinsyre (107 g, 410 mmol) i 3,9 l etanol. Fortsett kokningen under tilbakeløpskjøling. Avkjøl langsomt til omgivende temperatur etter 10 min og tilsett såkrystaller. Oppsamle etter

18 t det faste materiale som dannes ved filtrering, skyll med 200 ml etanol. Omkrystalliser to ganger fra etanol under dannelsen av (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt: smp. 179-180 °C. $[\alpha]_D^{20} = -108,8$ (c = 1,02, metanol).

8.2.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (3,95 g, 6,48 mmol) og 20 ml aceton, 6 ml vann og kaliumkarbonat (2,70 g, 19,5 mmol). Avkjøl til 0 °C i et isbad. Tilsett etter 30 min dråpevis en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoylklorid (1,71 g, 7,4 mmol) i 20 ml aceton. Oppvarm til omgivende temperatur. Fordel reaksjonsblandingen etter 18 t mellom etylacetat og mettet, vandig natriumbikarbonatløsning. Separer det organiske lag og ekstraher med saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,23 (silikagel, etylacetat). Analyser på HPLC under anvendelse av en "CHIRALPAK AD"-kolonne (10 µm x 4,6 cm x 250 cm) og eluer med pentan/etanol/metanol/trietylamin (80/15/5/0,1) med en strømningshastighet på 1,5 ml/min som indikerer et enantiomert overskudd på 98% (98% ee) og en retensjonstid på 22,30 min.

8.2.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (56,0 g, 92,1 mmol), natriumkarbonat (19,5 g, 184 mmol) i 2 l etylacetat og 2 l vann. Avkjøl til ca. 0 °C på et isbad. Tilsett etter 30 min langsomt og dråpevis i porsjoner 3,4,5-trimetoksybenzoylklorid (21,2 g, 92,1 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur når tilsetningen er fullført. Fortynn reaksjonsblandingen etter 1 time med etylacetat og ekstraher med vann, 1 M vandig saltsyreløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

8.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksy-
5 syetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksy-etyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (2,21 g, 5,51 mmol) og metansulfonylchlorid (0,7 ml, 9,0 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,47$ (silikagel, etylacetat).

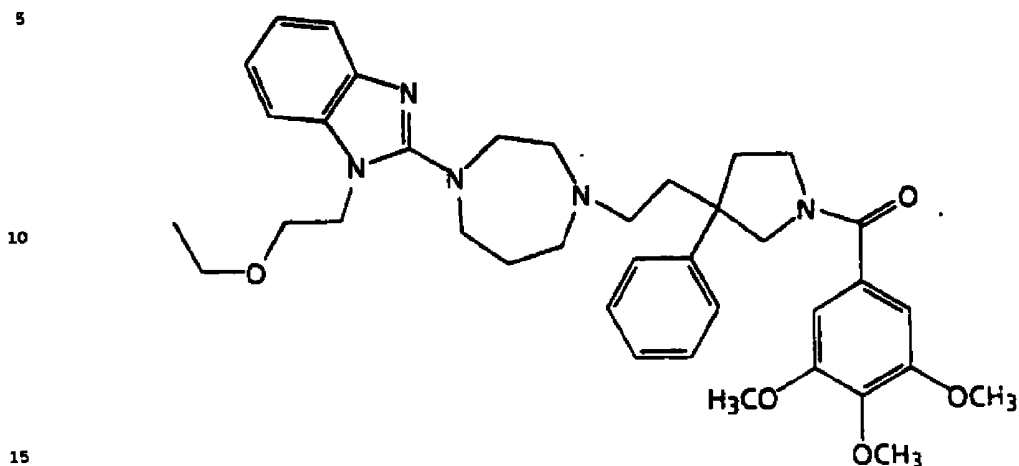
10

8.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (5,0 g, 10,7 mmol), 4-(1H-
15 benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (5,76 g, 12,2 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (16 mmol) i 100 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 20 t, fortynn med etylacetat og ekstraher med en kombinasjon av 500 ml vann og 100 ml mettet, vandig
20 natriumbikarbonat. Ekstraher det organiske lag med saltvann, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 25% metanol/etylacetat inneholdende vandig, konsentrert ammoniakk (20 ml/3 l) som etter tørking i vakuum ved 56 °C gir
25 tittelforbindelsen: smp. 99-107 °C. $R_f = 0,27$ (silikagel, 30% metanol/etylacetat).

30

35

Eksempel 91-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

9.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (5,5 g, 11,9 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (7,0 g, 12,9 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (9,0 ml, 51,4 mmol) i 100 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 18 timer og fortynn reaksjonsblandingen med 400 ml etylacetat. Ekstraher med en mett, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter med saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 25% metanol/diklormetan inneholdende vandig, konsentrert ammoniakk (20 ml/3 l). Kombiner de produktholdige fraksjoner under dannelse av et residuum. Oppløs residuet i diklormetan og filtrer. Fordamp filtratet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: smp.: 43-48 °C.

9.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-fumarsyresalt

Kombiner 0,47 g 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin og 0,17 g fumarsyre i ca. 20 ml metanol. Tilsett 100 ml etylacetat og omrør. Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen: smp.: 82-94 °C.

9.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-maleinsyresalt

Kombiner 0,47 g 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin og 0,17 g maleinsyre i 15 ml metanol. Tilsett 100 ml etylacetat og omrør. Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyleter under dannelsen av tittelforbindelsen: smp.: 69-79 °C.

9.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 0,61 g 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin og 20 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i metanol (0,035 ml, 4 M, 1,4 mmol) og omrør. Fordamp i vakuum etter 10 minutter under dannelsen av et residuum. Oppløs residuet i ca. 5 ml metanol og fortynn med 200 ml dietyleter under dannelsen av et fast materiale. Omrør i 3 timer, tillat det faste materiale å avleires og dekanter løsningsmidlet. Tilsett dietyleter og oppsamle det faste materiale ved filtrering som etter tørking gir tittelforbindelsen: smp.: 137-142 °C (krymper), 145-149 °C.

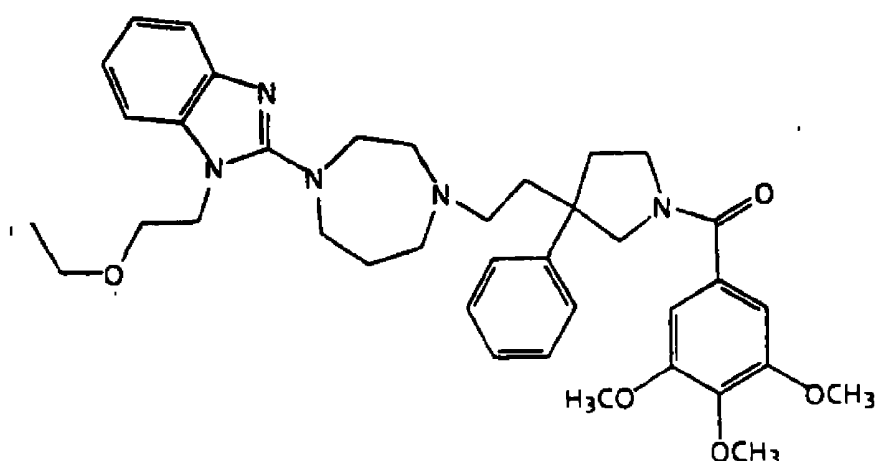
Eksempel 10

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

5

10

15



20

10.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 8.2 under anvendelse av (+)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,23$ (silikagel, etylacetat).

25

10.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (+)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,47$ (silikagel, etylacetat).

35

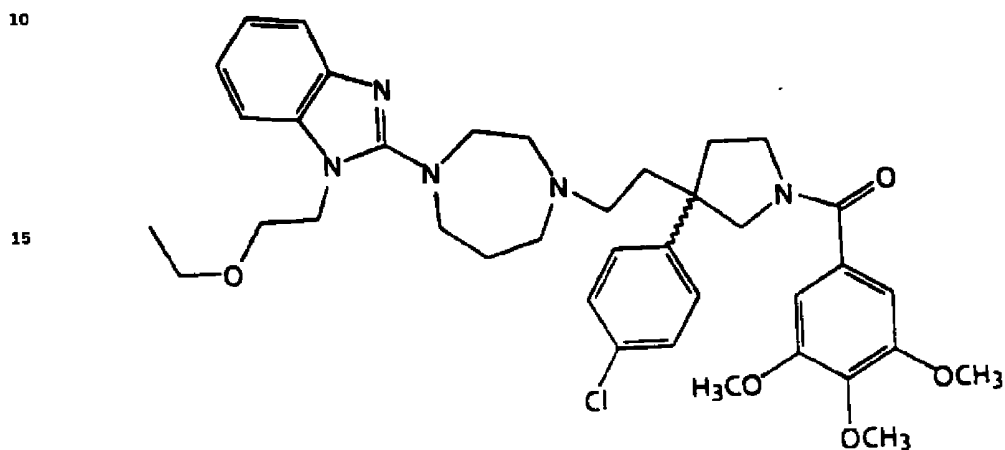
10.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 9.1 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimida-

zol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 11

5 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-klorfenyl)pyrrolidin



11.1.1 Syntese av 3-cyan-3-(4-klorfenyl)pentandisyre-dietyl-ester

25 Kombiner 50,0 mmol 4-klorfenylacetonitril og 140 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til ca. 5 °C. Tilsett dråpevis en løsning av natriumbis(trimetylsilyl)amid (800 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 800 mmol). Oppvarm reaksjonsblandingen til omgivende temperatur når tilsetningen er fullført, og tillat blandingen å omrøres i 1 time. Overfør den ovenfor angitte løsning via kanyle over i en avkjølt (-8 °C) løsning av etylbromacetat (84,5 ml, 762 mmol) i 500 ml tetrahydrofuran i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger ca. 20 °C. Tillat blandingen å omrøres ved omgivende temperatur. Fortynn 30 med 1,5 l dietyleter etter 18 timer og ekstraher med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid, deretter vann og deretter mettet, vandig løsning av natriumklorid. Tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen. Elementæranalyse beregnet for

$C_{16}H_{18}ClNO_4$: C 59,35; H 5,60; N 4,33. Funnet: C 59,27; H 5,54; N 4,33.

11.1.2 Syntese av 3-cyan-3-(4-klorfenyl)pentandisyre-dietyl-

5 ester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 6.1.2 under anvendelse av 4-klorfenylacetonitril (60,65 g, 400 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen.

10 11.2.1 Syntese av (3-(4-klorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-etylester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.2.2 under anvendelse av 3-cyan-3-(4-klorfenyl)pentandisyre-dietyler under dannelse av tittelforbindelsen.

15

11.2.2 Syntese av (3-(4-klorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-etylester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 6.2.2 under anvendelse av 3-cyan-3-(4-klorfenyl)pentandisyre-dietyler
20 under dannelse av tittelforbindelsen.

11.3 Syntese av 3-(4-klorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.3 under anvendelse av (3-(4-klorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etylester under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,30$
25 (silikagel, 85/10/5 diklormetan/metanol/eddiksyre).

11.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-(3-(4-klorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

30 Kombiner 20 mmol 3-(4-klorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin og 8,4 g natriumbikarbonat i 50 ml aceton/50 ml vann. Tilsett en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoylklorid (4,6 g, 19,9 mmol) i 50 ml aceton. Ekstraher reaksjonsblandingen etter 3 timer tre ganger med etylacetat. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,42$ (silikagel, 6% metanol/-diklormetan).
35

11.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-klorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-klorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,44$ (silikagel, etylacetat).

11.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-klorfenyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-klorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (1,0 g, 2,0 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (1,2 g, 2,2 mmol) og diisopropyletylamin (1,4 ml, 8,1 mmol) i 60 ml acetonitril. Oppvarm til tilbaketilbakeløpskokning. Avkjøl etter 20 timer og fortynn reaksjonsblandingen med etylacetat. Ekstraher tre ganger med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 25% metanol/etylacetat inneholdende konsentrert, vandig ammoniakk, 20 ml/3 l, under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,49$ (silikagel, 30% metanol/etylacetat).

11.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-klorfenyl)pyrrolidin-fumarsyresalt

Kombiner 0,79 g 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-klorfenyl)pyrrolidin og fumarsyre (0,31 g, 2,7 mmol) i 145 ml metanol. Tilsett 150 ml etylacetat og omrør. Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyleter under dannelsen av et fast materiale. Dekanter løsningsmidlet og oppsamle det faste materiale etter fordampning i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: smp.: 74-81 °C.

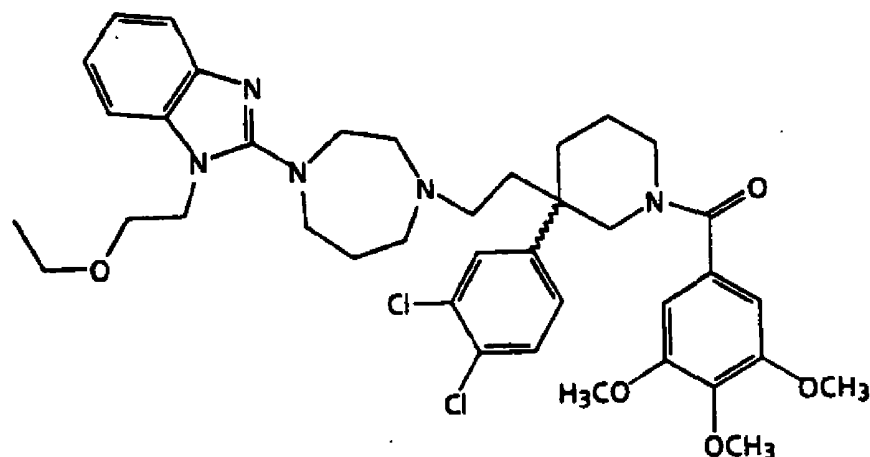
Eksempel 12

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-piperidin

5

10

15



20 12.1 Syntese av 2-(3,4-diklorfenyl)-4-(t-butyldimetylsilyloksy)butyronitril

Kombiner 3,4-diklorfenylacetonitril (10 g, 53,8 mmol) og 50 ml vannfritt tetrahydrofuran. Avkjøl i et tørris/acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av litiumbis(trimetylsilyl)-amid (64,5 ml, 1 M i THF, 64,5 mmol). Tilsett dråpevis 2-(t-butyldimetylsilyloksy)-1-brometan (15,43 g, 64,5 mmol). Oppvarm reaksjonsblandingen til omgivende temperatur når tilsetningen av 2-(t-butyldimetylsilyloksy)-1-brometan er fullført. Fordel reaksjonsblandingen etter 12 timer mellom etylacetat og vann. Ekstraher det vandige lag to ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag og ekstraher med 1 M saltsyreløsning, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 10% etylacetat/heksan under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,42$ (silikagel, 10% etylacetat/heksan).

35

12.2 Syntese av etyl-4-cyan-4-(3,4-diklorfenyl)-6-(t-butyldimetylsilyloksy)heksanoat

Kombiner 2-(3,4-diklorfenyl)-4-(t-butyldimetylsilyl-

oksy)butyronitril (13,35 g, 38,8 mmol) og 50 ml vannfritt tetrahydrofuran. Avkjøl i et tørris/acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid (42,6 ml, 1 M i THF, 42,6 mmol). Tilsett dråpevis etyl-3-brompropionat
 5 (7,71 g, 42,6 mmol). Oppvarm reaksjonsblandingen til omgivende temperatur. Tilsett vann etter 18 timer. Separer det vandige lag og ekstraher tre ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 90% etylacetat/heksan under dannelse av
 10 tittelforbindelsen: $R_f = 0,35$ (silikagel, 10% etylacetat/heksan).

12.3 Syntese av 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyl)oksy)etyl)-6-oksopiperidin

Kombiner etyl-4-cyan-4-(3,4-diklorfenyl)-6-(t-butyldimetylsilyloksy)heksanoat (9,58 g, 21,55 mmol) og kobolt(II)-klorid-heksahydrat (10,25 g, 43,1 mmol) i 200 ml metanol. Avkjøl på et isbad og tilsett porsjonsvis natriumborhydrid
 20 (8,15 g, 215,5 mmol). Konsentrer etter 18 timer reaksjonsblandingen i vakuum under dannelse av et residuum. Oppløs residuet i diklormetan og ekstraher med 1 M saltsyreløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel
 25 og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,46$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

12.4 Syntese av 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)piperidin

Kombiner en løsning av litiumaluminiumhydrid (42 ml, 1 M i THF, 42,0 mmol). Avkjøl til ca. -10°C under anvendelse av et isopropylalkohol/isbad. Tilsett langsomt en løsning av svovelsyre (1,15 ml, 21,6 mmol) i 4 ml tetrahydrofuran i en slik grad at reaksjonstemperaturen ikke overstiger -10°C .
 30 Omrør kraftig og oppvarm til omgivende temperatur. Tilsett etter 2 timer en løsning av 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-6-oksopiperidin (5,56 g, 13,85 mmol) i 12 ml tetrahydrofuran. Oppvarm til tilbaketilbakeløpskokning. Tilsett etter 18 timer 1/1 tetrahydrofuran/vann. Filtrer etter 1 time

og skylle med diklormetan. Suspender det faste materiale fjernet ved filtrering i 400 ml tetrahydrofuran. Tilsett 20 ml vann til tetrahydrofuransuspensjonen og 8 ml 15% vandig natriumhydroksidløsning og omrør kraftig. Filtrer etter 2 timer.

- 5 Kombiner filtratene og konsentrer i vakuum under dannelsen av en vandig suspensjon. Ekstraher to ganger med diklormetan. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

10 12.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)piperidin

- Kombiner 3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)piperidin (1,08 g, 3,94 mmol) og natriumkarbonat (0,21 g, 2,00 mmol) i 50 ml 1/1 etylacetat/vann. Avkjøl reaksjonsblandingen til 0 °C med et isbad. Tilsett 3,4,5-trimetoksybenzoylklorid (0,83 g, 3,58 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Separer lagene etter 18 timer og ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et
- 20 residuum. Kromatografer residuet på silikagel under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,5$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan). Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_5$: C 58,97; H 5,81; N 2,99. Funnet: C 58,85; H 5,90; N 2,96.

25 12.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)piperidin

- Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)piperidin (0,61 g, 1,3 mmol) og diisopropyletylamin (0,37 g, 2,86 mmol) i 12 ml vannfritt diklormetan. Avkjøl reaksjonsblandingen til 0 °C med et isbad. Tilsett langsomt metansulfonylklorid (0,19 g, 1,7 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 3,5 timer med diklormetan og ekstraher med 1 M saltsyre og med en mettet løsning av natriumbikarbonat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og
- 35 konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,60$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

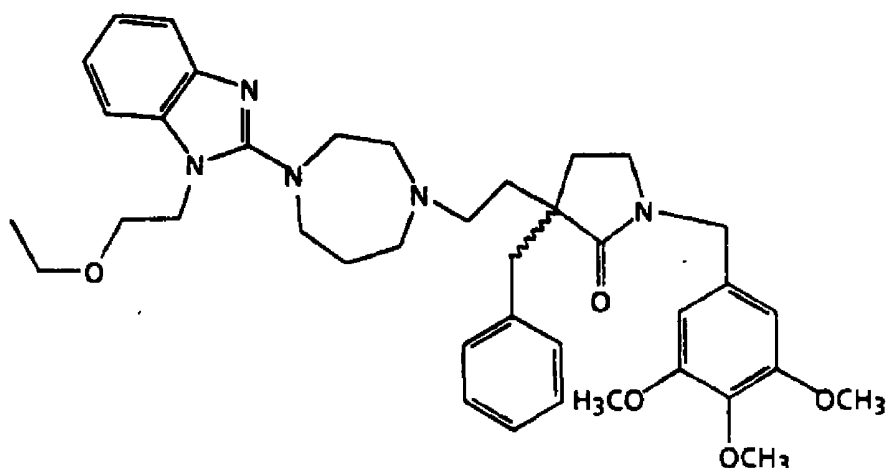
12.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)piperidin

- Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)piperidin (0,71 g, 1,32 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan (0,38 g, 1,32 mmol) og diisopropyletylamin (0,37 g, 2,9 mmol) i 15 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeføpskokning. Fordel residuet etter 36 timer mellom etylacetat og mettet, vandig bikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 15% metanol/2% trietylamin/etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen. Elementæranalyse beregnet for C₃₉H₄₉Cl₂N₅O₅: C 63,40; H 6,68; N 9,48. Funnet: C 63,68; H 6,69; N 9,57.

Fremstilling 4

Syntese av 3,4,5-trimetoksybenzylmesylat

- Kombiner 3,4,5-trimetoksybenzylalkohol (9,0 g, 45,4 mmol), N,N-diisopropyletylamin (12,9 g, 100 mmol) og 60 ml acetonitril. Avkjøl i et isbad. Tilsett metansulfonylklorid (6,76 g, 49,0 mmol). Fordel reaksjonsblandingen etter 2 timer mellom vann og etylacetat. Separer lagene og ekstraher det organiske lag med 1 M saltsyreløsning og deretter en mettet løsning av natriumbikarbonat. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 131-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(fenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin20 13.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-2-okso-pyrrolidin

Kombiner av 2-pyrrolidinon (2,85 g, 33,5 mmol) og 70 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av kaliumbis(trimetylsilyl)amid (67 ml, 0,5 M i toluen, 33,5 mmol). Tilsett etter 25 45 minutter en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzylmesylat (8,8 g, 32 mmol) i 60 ml tetrahydrofuran. Oppvarm til tilbake-løpskokning etter at tilsetningen av 3,4,5-trimetoksybenzylmesylat er fullført. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 18 timer og fordel mellom vann og etylacetat. Separer det vandige lag 30 og ekstraher 4 ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,35$ (silikagel, etylacetat).

35

13.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(fenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-2-okso-pyrrolidin (1,0 g, 3,77 mmol) og 5 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C

under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid (4,25 ml, 1 M i THF, 4,52 mmol). Tilsett etter 30 minutter en løsning av benzylbromid (0,77 g, 4,52 mmol) i 1 ml tetrahydrofuran. Oppvarm langsomt til omgivende temperatur etter at tilsetningen av benzylbromid er fullført. Tilsett vann etter 15 minutter og ekstraher tre ganger med diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,69$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

13.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin (1,0 g, 2,81 mmol) og 10 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78°C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid (3,09 ml, 1 M i THF, 3,09 mmol). Tilsett etter 30 minutter en løsning av 2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl-bromid (0,74 g, 3,09 mmol) i 1 ml tetrahydrofuran. Oppvarm langsomt til omgivende temperatur etter at tilsetningen av 2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl-bromid er fullført. Tilsett vann etter 2 timer og ekstraher tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/3 etylacetat/heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,58$ (silikagel, 1/3 etylacetat/heksan).

13.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin (1,0 g, 1,95 mmol) og 5 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til 0°C under anvendelse av et isbad. Tilsett en løsning av tetrabutylammoniumfluorid (3,90 ml, 1 M i THF, 3,90 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter at tilsetningen er fullført. Tilsett etter 1,5 time 20 ml vandig 1 M saltsyreløsning. Ekstraher tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over

Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelse av tittelforbindelsen: R_f = 0,27 (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

13.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

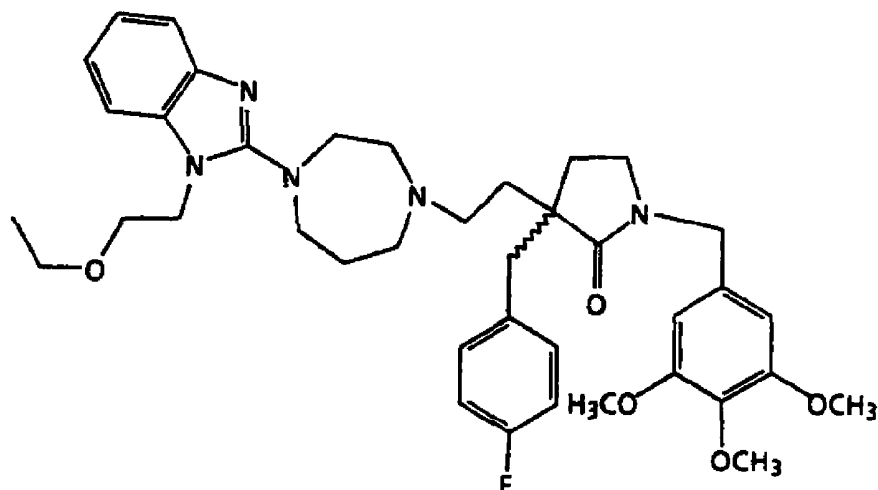
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen.

13.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 14

1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin



14.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenyl-metyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.2 under anvendelse av 4-fluorbenzylbromid under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,58$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

14.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenyl-metyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.3 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,89$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

14.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenyl-metyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.4 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,22$ (silikagel, etylacetat).

14.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenyl-metyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,92$ (silikagel, etylacetat).

14.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin (0,34 g, 0,63 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan-hydrojodsyresalt (0,35 g, 0,63 mmol) og diisopropyletylamin (0,33 g, 2,5 mmol) i 10 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 12 timer og fordel reaksjonsblandingen mellom diklormetan og en mettet, vandig ammoniumkloridløsning. Separer lagene og ekstraher det organiske lag

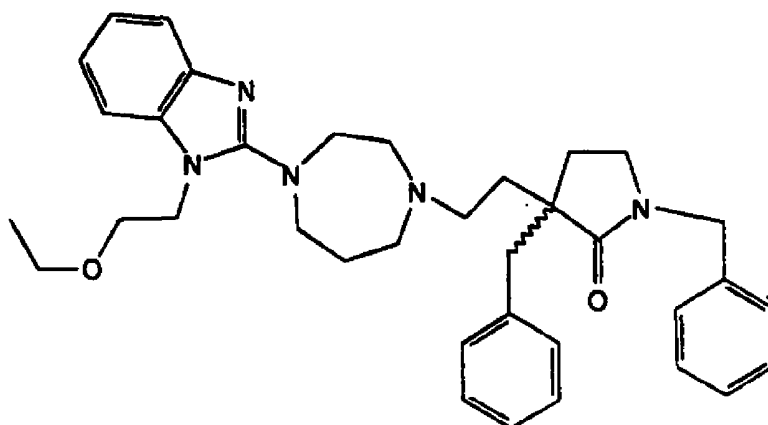
med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på en kort kolonne av silikagel og eluer med 2% trietylamin/5% metanol/etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,39$ (silikagel, 2% trietylamin/10% metanol/etylacetat).

14.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin (0,35 g, 0,51 mmol) og 20 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre (0,26 g, 4 M, 1,02 mmol) i dioksan. Fordamp etter 18 timer reaksjonsblandingen i vakuum under dannelse av et residuum. Triturer residuet med 100 ml dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Dekanter supernatanten etter 3 timer og tilsett dietyleter og omrør. Dekanter gjentatte ganger supernatanten og tilsett dietyleter. Dekanter supernatanten og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: smp.: 191-194 °C.

Eksempel 15

1-benzyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin



15.1 Syntese av 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.2 under anvendelse av 1-benzyl-2-oksopyrrolidin og benzylbromid under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,46$ (silikagel, 1/1 etyl-
 5 acetat/heksan).

15.2 Syntese av 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.3 under anvendelse av 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin under
 10 dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,35$ (silikagel, 1/4 etylacetat/heksan).

15.3 Syntese av 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.4 under anvendelse av 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,40$ (silikagel, etylacetat).
 20

15.4 Syntese av 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,68$
 25 (silikagel, etylacetat).

15.5 Syntese av 1-benzyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

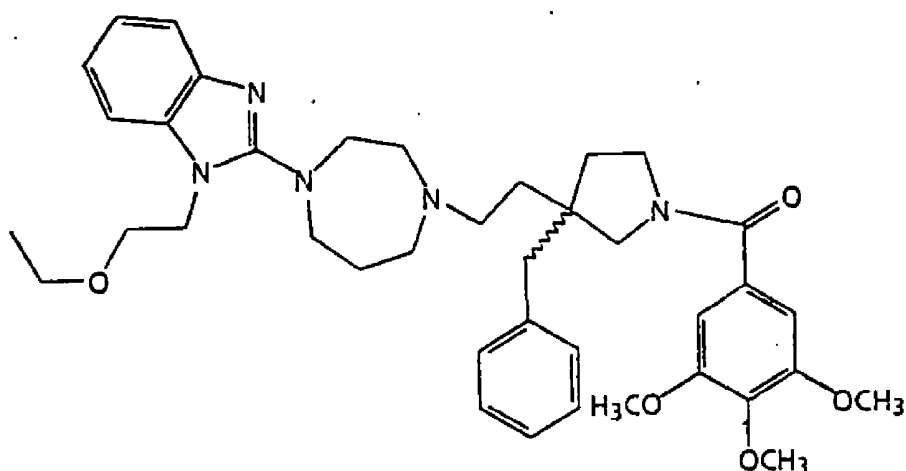
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelse av tittelforbindelsen.
 35

Eksempel 16**1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(fenylmetyl)pyrrolidin**

5

10

15

**16.1 Syntese av 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin**

Kombiner 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-3-(2-(t-butyldi-metylsilyloksy)etyl-2-okso-pyrrolidin (1,19 g, 2,81 mmol) og 20 ml tetrahydrofuran. Avkjøl i et isbad. Tilsett dråpevis en
 25 løsning av litiumaluminiumhydrid (2,81 ml, 1 M i THF, 2,81 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter at tilsetningen er fullført. Oppvarm til tilbakeløpskokning etter 2 timer. Avkjøl til omgivende temperatur etter 1 time og tilsett forsiktig 0,11 ml vann, 2,67 ml av en løsning av 1 M
 30 natriumhydroksid og 0,32 ml vann. Omrør kraftig. Filtrer etter 2 timer gjennom celitt og skyll med diklormetan. Tørk filtratet over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen: R_f =
 35 0,34 (silikagel, 2% trietylamin/30% metanol/etylacetat).

16.2 Syntese av 3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-benzyl-3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin (0,72 g, 2,45 mmol) og 20 ml metanol. Tilsett

0,231 g 20% palladiumhydroksid-på-karbon. Hydrogener i en Parr-apparatur ved et begynnelsestrykk på 345 kPa. Filtrer etter 24 timer gjennom celitt, skyll med metanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,01$ (silikagel, 2% trietylamin/metanol).

16.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 3,94 mmol 3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin og natriumkarbonat (0,21 g, 2,00 mmol) i 50 ml 1/1 etylacetat/vann. Avkjøl reaksjonsblandingen til 0 °C med et isbad. Tilsett 3,4,5-trimetoksybenzoylklorid (0,83 g, 3,58 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Separer lagene etter 18 timer og ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,09$ (silikagel, etylacetat).

16.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,54$ (silikagel, 1/4 etylacetat/heksan).

16.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(fenylmetyl)pyrrolidin

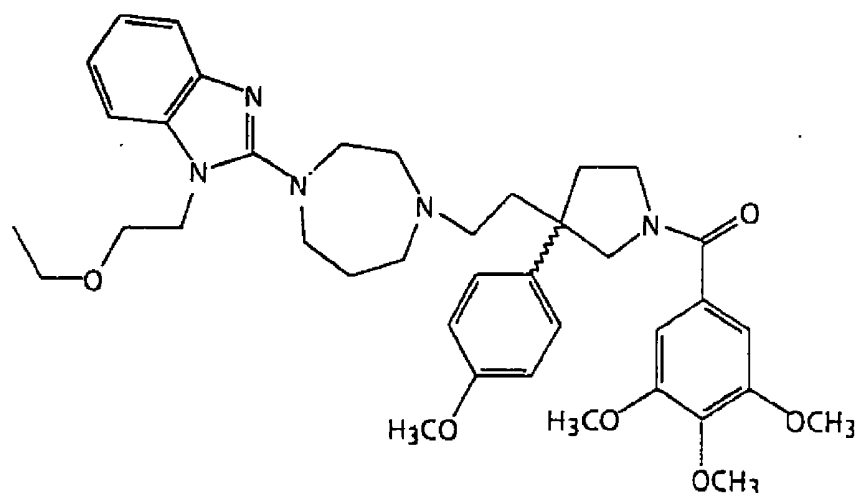
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan.

Eksempel 17**1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-metoksyfenyl)-pyrrolidin**

..5

10

15



20

17.1 Syntese av 3-cyan-3-(4-metoksyfenyl)pentandisyre-dietyl-ester

Kombiner 4-metoksyfenylacetonitril (200 g, 1,36 mol) og 500 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til ca. -5 °C. Tilsett dråpevis en løsning av natriumbis(trimetylsilyl)amid (2 900 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 2,90 mol). Oppvarm reaksjonsblandingen til omgivende temperatur når tilsetningen er fullført og la blandingen omrøres i 1 time. Overfør den ovenfor angitte løsning via kanyle over i en avkjølt (-12 °C) løsning av 459,9 g etylbromacetat i 1 800 ml tetrahydrofuran i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger ca. 15 °C. Tillat blandingen å omrøres ved omgivende temperatur. Fortynn etter 18 timer med dietyleter og ekstraher med vann, 10% saltsyreløsning og mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat. Tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelselse av et residuum. Destiller residuet ved kolbe-til-kolbe-destillasjon under dannelselse av tittelforbindelsen: kp. 175-185 °C ved 1,0 mmHg (133 Pa).

17.2 Syntese av (3-(4-metoksyfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)- eddiksyre-etylester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.2.2 under
anvendelse av 3-cyan-3-(4-metoksyfenyl)pentandisyre-dietyl-
5 ester under dannelse av tittelforbindelsen.

17.3 Syntese av 3-(4-metoksyfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.3 under an-
10 vendelse av (3-(4-metoksyfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddik-
syre-etylester under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,35$
(silikagel, 85/10/5 diklormetan/metanol/eddiksyre).

17.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-(3-(4- 15 metoksyfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 20 mmol 3-(4-metoksyfenyl)-3-(2-hydroksy-
etyl)pyrrolidin og 8,4 g natriumbikarbonat i 50 ml aceton/-
50 ml vann. Tilsett en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoyl-
klorid (4,6 g, 19,9 mmol) i 50 ml aceton. Ekstraher reaksjons-
20 blandingen etter 3 timer tre ganger med etylacetat. Tørk det
organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under
dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,25$ (silikagel, 6% metan-
ol/diklormetan).

17.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-metoksyfen- 25 yl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under
anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-metoksyfenyl)-
3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelse av tittelforbin-
30 delsen: $R_f = 0,44$ (silikagel, etylacetat).

17.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2- etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3- (4-metoksyfenyl)pyrrolidin

35 Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-metoksyfen-
yl)-3-(2-metansulfonyletyl)pyrrolidin (0,94 g, 1,90 mmol), 4-
(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan og diiso-
propyletylamin (0,7 ml, 4,0 mmol) i 30 ml acetonitril. Oppvarm
til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 18 timer og fortynn reak-

sjonsblandingen med 300 ml etylacetat. Ekstraher tre ganger med en vandig 1% natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 25% metanol/etylacetat inneholdende konsentrert ammoniumhydroksid (20 ml/3 l). Fordamp de produktholdige fraksjoner i vakuum under dannelse av et residuum. Oppløs residuet i diklormetan, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,20$ (silikagel, 20% metanol/etylacetat).

17.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-metoksyfenyl)pyrrolidin-fumarsyresalt

Kombiner 0,53 g 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-metoksyfenyl)pyrrolidin og 50 ml etylacetat. Tilsett en løsning av 0,17 g fumarsyre i 5 ml metanol. Tilsett 200 ml dietyleter og omrør. Fordamp etter 18 timer i vakuum under dannelse av et residuum. Triturer residuet med dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Dekanter løsningsmidlet, tilsett dietyleter og omrør. Dekanter løsningsmidlet etter 18 timer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

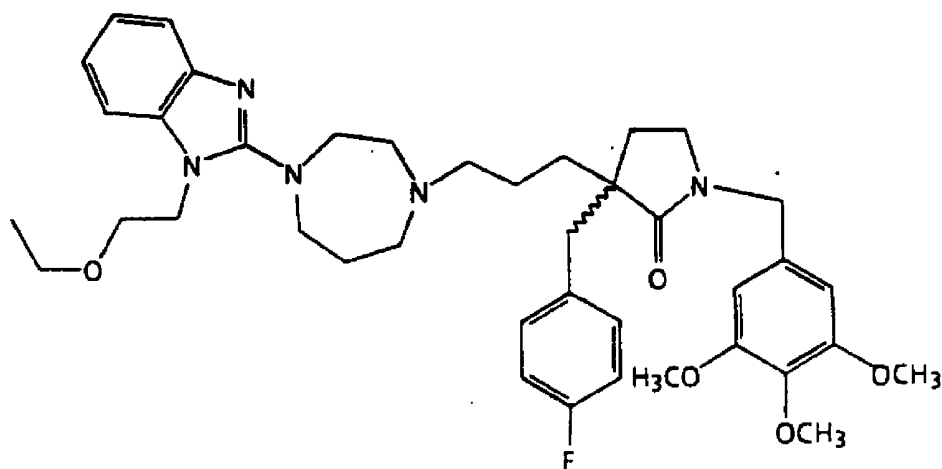
Eksempel 18

1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(3-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)propyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

5

10

15



20

18.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(3-t-butyldimetylsilyloksypropyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.3 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin og 3-t-butyldimetylsilyloksypropyljodid under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,52$ (silikagel, 1/4 etylacetat/hexan).

25

18.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(3-hydroksypropyl)-2-oksopyrrolidin

30

Kombiner 1,08 mmol 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(3-(t-butyldimetylsilyloksy)propyl)-2-oksopyrrolidin og ammoniumfluorid (0,24 g, 6,48 mmol) i 10 ml metanol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 2 timer og hell reaksjonsblandingen over i 30 ml saltvann. Ekstraher fem ganger med diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelsen av tittel-

35

forbindelsen: $R_f = 0,30$ (silikagel, etylacetat).

18.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(3-metansulfonyloksypropyl)-2-oksopyrrolidin

5 Kombiner 2,6 mmol 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(3-hydroksypropyl)-2-oksopyrrolidin og 15 ml diklormetan. Avkjøl til -5°C under anvendelse av et salt-isbad. Tilsett dråpevis metansulfonylchlorid (0,19 g, 1,62 mmol) i en slik grad at reaksjonstemperaturen oppretthol-

10 des under 0°C . Ekstraher reaksjonsblandingen etter 1 time med 1 M saltsyreløsning og deretter en 5% natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,71$ (silikagel, etylacetat).

15

18.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(3-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)propyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(3-metansulfonyloksypropyl)-2-oksopyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,39$ (silikagel, 2% trietylamin/20% metanol/etylacetat).

25

30

35

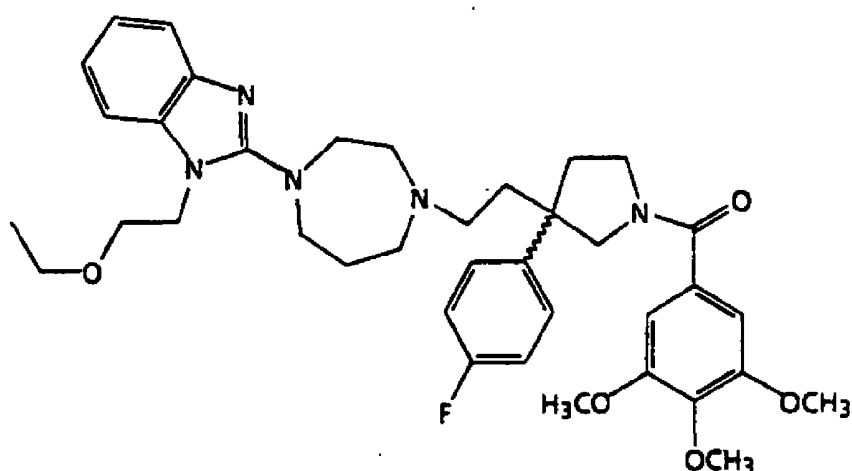
Eksempel 19

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenyl)pyrrolidin

5

10

15



20 19.1.1 Syntese av 3-cyan-3-(4-fluorfenyl)pentandisyre-dietyl-ester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 17.1 under anvendelse av 4-fluorfenylacetonitril under dannelse av tittelforbindelsen.

25

19.1.2 Syntese av 3-cyan-3-(4-fluorfenyl)pentandisyre-dietyl-ester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 6.1.2 under anvendelse av 4-fluorfenylacetonitril som etter omkrystallisering fra dietyleter gir tittelforbindelsen.

30

19.2 Syntese av (3-(4-fluorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddisyre-etyleter

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.2.2 under anvendelse av 3-cyan-3-(4-fluorfenyl)pentandisyre-dietyleter under dannelse av tittelforbindelsen.

35

19.3 Syntese av 3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.3 under an-

vendelse av (3-(4-fluorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-
etylester under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,10$
(silikagel, 90/10/10 diklormetan/metanol/eddiksyre).

5 19.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-(3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (4,0 g, 19 mmol) og natriumbikarbonat (8,0 g, 95 mmol) i 50 ml aceton og 50 ml vann. Tilsett en løsning av 3,4,5-tri-
10 metoksybenzoylchlorid (4,4 g, 19,0 mmol) i 50 ml aceton. Ekstraher reaksjonsblandingen etter 3 timer tre ganger med etylacetat. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,41$ (silikagel, 6% metanol/diklormetan).

15

19.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-3-
20 (2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,31$ (silikagel, etylacetat).

19.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenyl)pyrrolidin

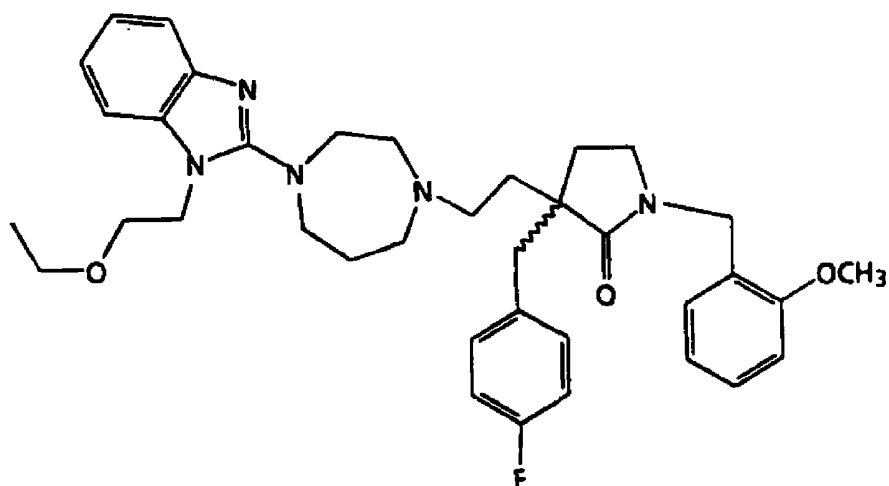
Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,62 g, 1,4 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,5 g, 1,7 mmol) og diisopropyletylamin (0,39 g, 3,0 mmol) i
30 10 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 2 dager og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 2% trietylamin/20% metanol/etylacetat under dannelsen av et residuum. Oppløs residuet i diklormetan, ekstraher med saltvann, tørk
35 det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,36$ (silikagel, 2% trietylamin/30% metanol/etylacetat).

19.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-maleinsyresalt

Kombiner 0,41 g 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenyl)pyrrolidin og maleinsyre (0,12 g, 1,03 mmol) i 5 ml etylacetat og oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 1 time. Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelse av et residuum. Triturer residuet med 15 ml dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering, skyll med dietyleter og tørk i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 20

1-(2-metoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin



20.1 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.1 under anvendelse av 2-metoksybenzylklorid under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,55$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

20.2 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.2 under anvendelse av 4-fluorbenzylbromid under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,54$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

20.3 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.3 under anvendelse av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,89$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

20.4 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 18.2 under anvendelse av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,28$ (silikagel, etylacetat).

20.5 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,45$ (silikagel, 1/4 etylacetat/heksan).

20.6 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

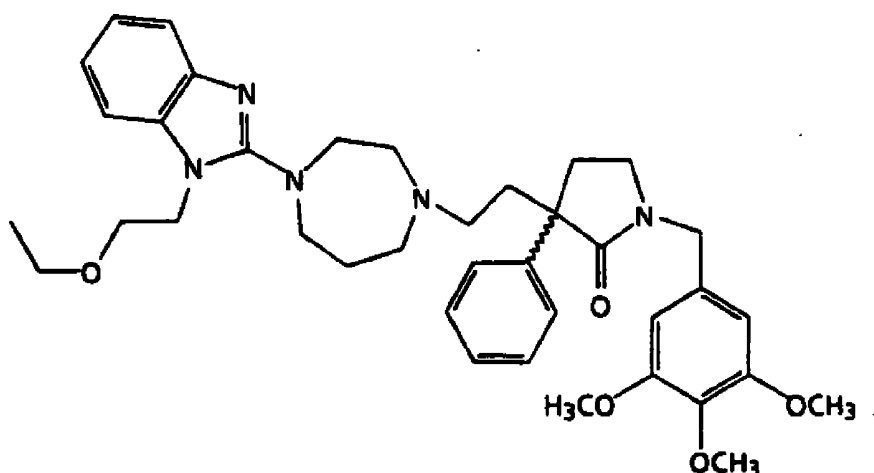
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 21**1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenyl-2-oksopyrrolidin**

5

10

15



20

21.1 Syntese av metyl-3-cyan-2-fenylpropionat

Kombiner metylfenylacetat (2,0 g, 13,3 mmol) og 15 ml tetrahydrofuran. Avkjøl i et tørris/acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av litiumdiisopropylamid (6,66 ml, 2 M i THF, 13,32 mmol). Tilsett etter 1 time α -bromacetonitril (1,6 g, 13,3 mmol). Oppvarm reaksjonsblandingen etter 2 timer til omgivende temperatur og fordel reaksjonsblandingen mellom etylacetat og vann. Separer det vandige lag og ekstraher tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Destiller residuet på kolbe-til-kolbe under dannelse av tittelforbindelsen: kp. 150 °C ved 0,5 mmHg; R_f = 0,72 (silikagel, 25% etylacetat/heksan).

21.2 Syntese av 3-fenyl-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.2.2 under anvendelse av metyl-3-cyan-2-fenylpropionat under dannelse av tittelforbindelsen: R_f = 0,20 (silikagel, etylacetat).

21.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-fenyl-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.1 under anvendelse av 3-fenyl-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittel-
 5 forbindelsen: $R_f = 0,24$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

21.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-3-fenyl-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.3 under an-
 10 vendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-fenyl-2-oksopyrroli-
 din under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,66$ (silikagel,
 1/1 etylacetat/heksan).

21.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-hydroksyetyl)-3-fenyl-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 18.2 under an-
 vendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(t-butyldimetyl-
 silyloksy)etyl)-3-fenyl-2-oksopyrrolidin under dannelse av
 tittelforbindelsen: $R_f = 0,55$ (silikagel, etylacetat).

21.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-metansulfonyl-oksyetyl)-3-fenyl-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under
 anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-hydroksyetyl)-3-
 25 fenyl-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: R_f
 $= 0,74$ (silikagel, etylacetat).

21.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenyl-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under an-
 vendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-metansulfonylok-
 syetyl)-3-fenyl-2-oksopyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-
 benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelse av tittelfor-
 35 bindelsen.

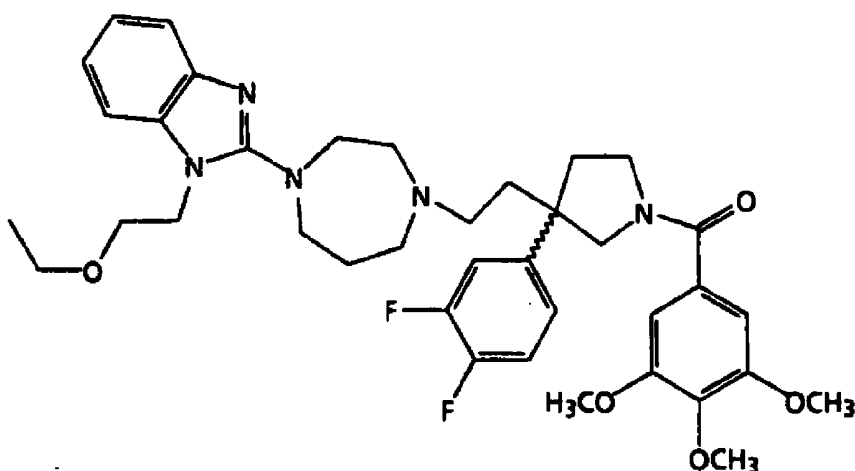
Eksempel 22

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenyl)-pyrrolidin

5

10

15



20

22.1.1 Syntese av 3-cyan-3-(3,4-difluorfenyl)pentandisyre-dietyler

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 3.1.2 under anvendelse av 3,4-difluorfenylacetonitril under dannelsen av tittelforbindelsen.

25

22.1.2 Syntese av 3-cyan-3-(3,4-difluorfenyl)pentandisyre-dietyler

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 6.1.2 under anvendelse av 3,4-difluorfenylacetonitril under dannelsen av tittelforbindelsen.

30

22.2.1 Syntese av (3-(3,4-difluorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etylester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.2.2 under anvendelse av 3-cyan-3-(3,4-difluorfenyl)pentandisyre-dietyler under dannelsen av tittelforbindelsen.

35

22.2.2 Syntese av (3-(3,4-difluorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyler

Kombiner 3-cyan-3-(3,4-difluorfenyl)pentandisyre-dietyler (106 g, 326 mmol), etanol (3 l), 160 ml konsentrert, vandig ammoniakk og 100 g Raney-nikkel. Hydrogener ved ca. 50 °C og 1 380 kPa i en autoklav. Filtrer etter 22 timer gjennom celitt og skyll det faste materiale med etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelse av et residuum. Triturer residuet med etylacetat/heksan under dannelse av tittel-
forbindelsen.

22.3 Syntese av 3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.3 under anvendelse av (3-(3,4-difluorfenyl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyler under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,26$ (silikagel, 85/10/5 diklormetan/metanol/eddiksyre).

22.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-(3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 7.4 under anvendelse av 3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,25$ (silikagel, etylacetat).

25

22.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,44$ (silikagel, etylacetat).

22.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenyl)pyrrolidin

35

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,37 g, 1,6 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,43 g, 0,8 mmol) og diisopropyletyl-

amin (0,41 g, 3,2 mmol) i 10 ml acetonitril. Oppvarm til tilbake-
 løpskokning. Avkjøl etter 12 timer og konsentrer i vakuum
 under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på sili-
 kagel og eluer med 2% trietylamin/10% metanol/etylacetat under
 5 dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,36$ (silikagel, 2% tri-
 etylamin/10% metanol/etylacetat).

22.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-
 10 etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-
 (3,4-difluorfenyl)pyrrolidin-fumarsyresalt

Kombiner 0,57 g 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-
 (1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-
 etyl)-3-(3,4-difluorfenyl)pyrrolidin og fumarsyre (0,19 g,
 1,64 mmol) i 20 ml etylacetat og oppvarm til tilbake-
 15 løpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 2 timer og omrør
 under dannelsen av et fast materiale. Dekanter løsningsmidlet
 etter 18 timer og tilsett gjentakende ganger dietyleter, omrør
 og dekanter. Oppsamle det faste materiale ved filtrering som
 etter tørking i vakuum gir tittelforbindelsen.

20

Fremstilling 4

Syntese av 4-metoksybenzylmesylat

Kombiner 45,4 mmol 4-metoksybenzylalkohol, diisopro-
 pyletylamin (12,9 g, 100 mmol) og 60 ml acetonitril. Avkjøl i
 25 et isbad. Tilsett metansulfonylklorid (6,76 g, 49,0 mmol).
 Fordel reaksjonsblandingen etter 2 timer mellom vann og etyl-
 acetat. Separer lagene og ekstraher det organiske lag med 1 M
 saltsyreløsning og deretter en mettet løsning av natriumbikar-
 bonat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i
 30 vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

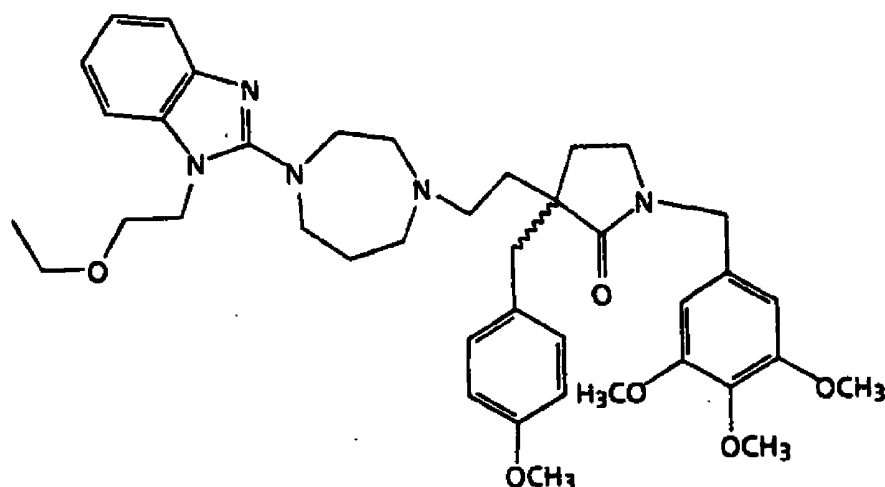
Eksempel 23

1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-metoksyfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

5

10

15



20 23.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(t-butyl-dimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.3 under anvendelse av 1-jod-2-t-butyldimetylsilyloksyetan under dannelse av tittelforbindelsen.

25

23.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-metoksyfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 13.3 under anvendelse av 4-metoksybenzylmesylat og 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,15$ (silikagel, 1/4 etylacetat/heksan).

35

23.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-metoksyfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 18.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-metoksyfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,33$ (silikagel, etylace-

tat).

23.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-metoksyfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

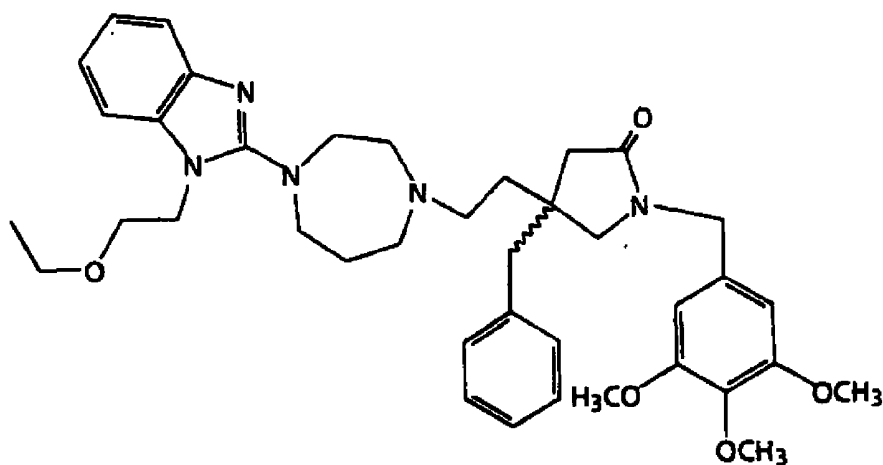
5 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-metoksyfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,53$ (silikagel, etylacetat).

10 23.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-metoksyfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-metoksyfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 24

20 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(fenylmetyl)-5-okso-pyrrolidin



24.1 Syntese av 2-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-3-fenylpropionitril

Kombiner 3-fenylpropionitril (2,0 g, 15,25 mmol) og 15 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid (16,0 ml, 1 M i THF, 16,0 mmol). Tilsett etter 1 time 2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyljodid (4,58 g, 16,0 mmol). Oppvarm langsomt til omgivende temperatur over ca. 7 timer etter at tilsetningen av 2-(t-butyldimetylsilyloksy)-etyljodid er fullført. Tilsett vann og ekstraher to ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 5% etylacetat/heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,50 (silikagel, 10% etylacetat/heksan).

24.2 Syntese av 2-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-allyl-3-fenylpropionitril

Kombiner 2-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-3-fenylpropionitril (1,32 g, 4,55 mmol) og 8 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid (9,1 ml, 1 M i THF, 9,1 mmol). Tilsett etter 30 minutter 0,25 ml heksametylfosforamid og allylbromid (1,10 g, 9,1 mmol). Oppvarm langsomt til omgivende temperatur. Tilsett vann etter 12 timer og separer lagene. Ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag og ekstraher med vandig 1 M saltsyreløsning. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 5% etylacetat/heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,83 (silikagel, 1/4 etylacetat/heksan).

24.3 Syntese av 2-(2-hydroksyetyl)-2-karbometyloksymetyl-3-fenylpropionitril

Kombiner 1,19 g 2-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-allyl-3-fenylpropionitril og 25 ml diklormetan og 25 ml vann. Tilsett 0,01 g tetrabutylammoniumbromid og 8,0 ml eddiksyre. Tilsett porsjonsvis 2,24 g kaliumpermanganat i løpet av

2 timer. Tilsett etter 18 timer natriumsulfitt for å oppløse det utfelte mangandioksid. Separer lagene og juster pH på det vandige lag til ca. 2 under anvendelse av vandig 1 M saltsyreløsning. Ekstraher det vandige lag tre ganger med diklormetan.

5 Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelsen av 4-cyan-4-fenylmetyl- δ -valerolakton.

Kombiner 0,52 g 4-cyan-4-fenylmetyl- δ -valerolakton,

10 20 ml metanol og 2 dråper svovelsyre. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett etter 2 dager ca. 1 g natriumbikarbonat og omrør, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen. $R_f = 0,28$ (silikagel, etylacetat).

15 24.4 Syntese av 2-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-karbometyloksymetyl-3-fenylpropionitril

Kombiner 2,5 mmol t-butyldimetylsilylchlorid, 5 mmol imidazol og 5 ml dimetylformamid. Avkjøl til 0 °C i et isbad. Tilsett en løsning av 2-(2-hydroksyetyl)-2-karbometyloksy-

20 metyl-3-fenylpropionitril (0,54 g, 2,28 mmol) i 5 ml dimetylformamid. Oppvarm til omgivende temperatur. Fortynn reaksjonsblandingen etter 12 timer med 100 ml heksan og 10 ml etylacetat. Ekstraher med vandig 1 M saltsyreløsning og vandig 5% natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 ,

25 filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/4 etylacetat/heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,65$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

30 24.5 Syntese av 3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-3-(fenylmetyl)-5-okso-pyrrolidin

Kombiner 2-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-karbometyloksymetyl-3-fenylpropionitril (0,26 g, 0,72 mmol) og 20 ml 10% vandig, konsentrert ammoniakkløsning/etanol i en

35 Parr-flaske. Tilsett 2,21 g Raney-nikkel etter skylling med vann og etanol. Hydrogener ved 345 kPa i 24 timer. Filtrer gjennom en celitt-pute og skyll det faste materiale med etanol. Fordamp filtratet i vakuum under dannelsen av et residuum. Fordel residuet mellom diklormetan og vann. Ekstraher det

vandige lag med diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,11$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

24.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(t-butyl-dimetylsilyloksy)etyl)-3-(fenylmetyl)-5-oksopyrrolidin

Kombiner 3-(2-(t-butyl-dimetylsilyloksy)etyl)-3-(fenylmetyl)-5-oksopyrrolidin (0,13 g, 0,38 mmol) og 2 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78°C under anvendelse av et tørris-/acetonbad. Tilsett en løsning av kaliumbis(trimetylsilyl)amid (0,76 ml, 0,5 M i toluen, 0,38 mmol). Tilsett etter 30 minutter en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzylklorid (0,08 g, 0,38 mol) i 1 ml tetrahydrofuran. Oppvarm til omgivende temperatur og tilsett 0,01 g tetrabutylammoniumbromid. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 12 timer og fordel mellom vann og etylacetat. Separer det vandige lag og ekstraher to ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/4 etylacetat/heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,43$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

24.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-hydroksyetyl)-3-(fenylmetyl)-5-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 18.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(t-butyl-dimetylsilyloksy)etyl)-3-(fenylmetyl)-5-oksopyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen.

24.8 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-3-(fenylmetyl)-5-oksopyrrolidin

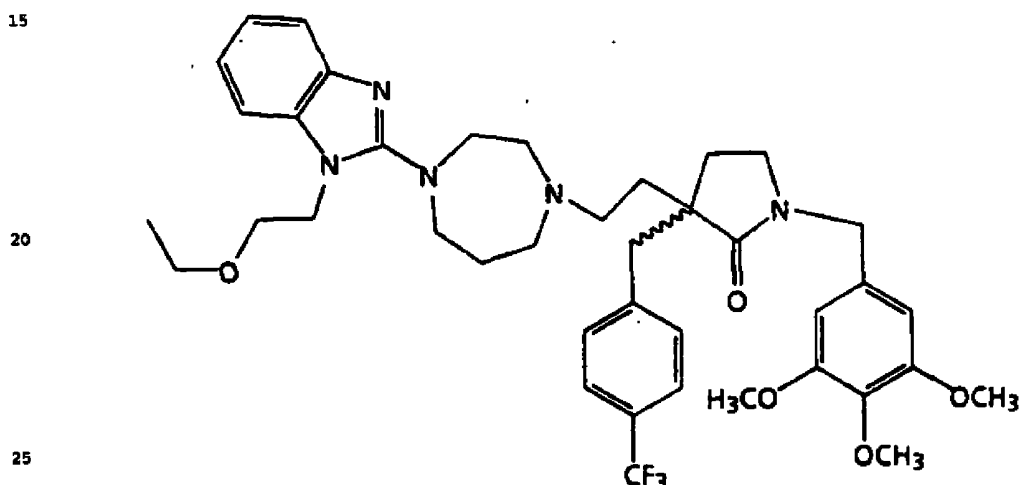
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-hydroksyetyl)-3-(fenylmetyl)-5-oksopyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,42$ (silikagel, etylacetat).

24.9 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(fenylmetyl)-5-okso-pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-3-(fenylmetyl)-5-okso-pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 25

1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-(trifluormetyl)-fenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin



25.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-2-okso-pyrrolidin (1,76 g, 6,63 mmol) og 10 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av sek.-butyllitium (5,10 ml, 1,3 M i heksan, 6,63 mmol). Tilsett langsomt etter 45 minutter en løsning av 4-(trifluormetyl)benzylbromid (1,58 g, 6,63 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran. Tilsett 10 ml vann etter 5 timer og oppvarm til omgivende temperatur. Separer lagene og ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under

dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelse av tittel-forbindelsen: $R_f = 0,35$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

5 25.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-(trifluor-metyl)fenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-okso-pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-(trifluor-metyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin (1,55 g, 3,66 mmol) og
 10 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78°C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av sek.-butyllitium (3,1 ml, 1,3 M i heksan, 4,0 mmol). Tilsett etter 30 minutter en løsning av 1-jod-2-(t-butyldimetylsilyloksy)etan (1,15 g, 4,0 mmol) i 1 ml tetrahydrofuran. Oppvarm til omgivende temp-
 15 eratur etter 2 timer. Tilsett 5 ml vann etter 12 timer. Separer lagene og ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , fil-trer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kroma-tografer residuet på silikagel og eluer med 1/4 etylacetat/-
 20 heksan under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,79$ (silika-gel, 1/1 etylacetat/heksan).

25.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-(trifluor-metyl)fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

25 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 18.2 under an-vendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-(trifluormetyl)-fenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrro-lidin (0,6 g, 1,0 mmol) og ammoniumfluorid (0,23 g, 6,2 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,35$ (silikagel,
 30 etylacetat).

25.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-(trifluor-metyl)fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

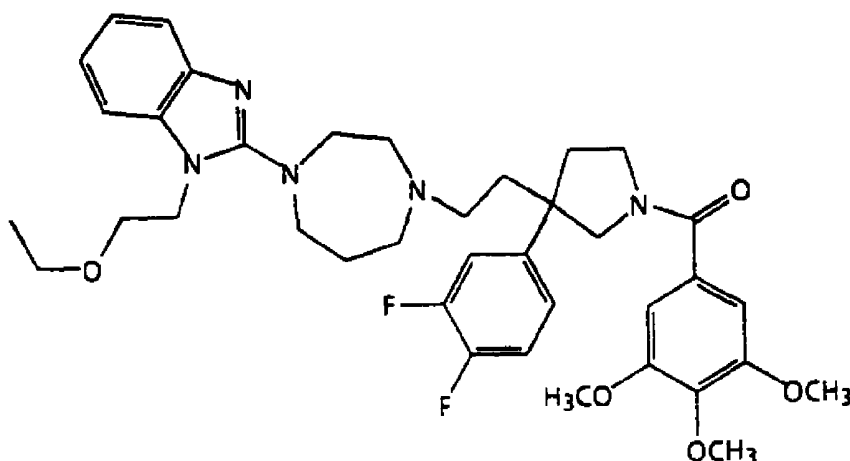
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under
 35 anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-(trifluormetyl)-fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin (0,46 g, 0,99 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,67$ (silikagel, etylacetat).

25.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(4-(trifluor-
 5 metyl)fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin
 (0,54 g, 0,99 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-
 yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,54 g, 0,99 mmol) og di-
 isopropyletylamin (0,5 g, 3,94 mmol) og 10 ml acetonitril.
 Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende tempera-
 10 tur etter 12 timer, fortynn med diklormetan og ekstraher to
 ganger med vann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og
 fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer
 residuet på silikagel og eluer med 0,5% konsentrert, vandig
 ammoniakkløsning/5% metanol/etylacetat under dannelse av tit-
 15 telforbindelsen: $R_f = 0,34$ (silikagel, 0,5% konsentrert, vandig
 ammoniakkløsning/5% metanol/etylacetat).

Eksempel 26

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benz-
 20 imidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenyl)-
 pyrrolidin



26.1.1 Oppløsning av (+)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt og (-)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-saltsyresalt

- Kombiner (R,R)-di-p-anisoylvinsyre (0,93 g, 2,2 mmol) og vandig 12 M saltsyreløsning (0,19 ml, 2,28 mmol) i 10 ml vann/10 ml metanol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett dråpevis en løsning av 3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (1,0 g, 4,4 mmol) i 10 ml metanol. Avkjøl langsomt til omgivende temperatur etter 15 minutter. Filtrer det faste materiale som dannes og skyll med vann under dannelse av (-)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt. $[\alpha]_D^{20} = -25,1$ (c = 1,02, dimetylsulfoksid). Analyse på HPLC, på en analytisk prøve av det frie amin erholdt ved ekstraksjon, under anvendelse av en "CHIRALPAK AD" 25 cm x 0,46 cm kolonne og eluering med pentan/metanol/trietylamin (80/10/0,1) med en strømningshastighet på 1,0 ml/minutt indikerer et enantiomert overskudd på 97,8% (97,8% ee), en retensjonstid på 19,0 minutter for 3,4,5-trimetoksybenzamidet fremstilt fra (-)-isomeren av (R,R)-di-p-anisoylvinsyresaltet, en retensjonstid på 12,5 minutter for 3,4,5-trimetoksybenzamidet fremstilt fra (+)-isomeren av (R,R)-di-p-anisoylvinsyresaltet.

26.1.2 Oppløsning av (+)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt og (-)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-saltsyresalt

- Kombiner (R,R)-di-p-anisoylvinsyre (6,6 g, 15,8 mmol) og 70 ml vann/70 ml metanol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett vandig 12 M saltsyreløsning (1,31 ml, 15,7 mmol). Tilsett dråpevis en løsning av 3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (7,15 g, 31,5 mmol) i 70 ml metanol. Tillat blandingen å avkjøles noe etter 15 minutter og tilsett så krystaller av (-)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt og avkjøl deretter langsomt til omgivende temperatur. Filtrer det faste materiale som dannes. Bibehold filtratet som er anrikt i den langsommere eluerende isomer. Kombiner det faste materiale med 800 ml varm etanol, filtrer, reduser volumet av løsningen til ca. 600 ml og avkjøl langsomt til omgivende temperatur under dan-

nelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk i vakuum ved 82 °C under dannelse av (-)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt. Analyse på HPLC, på en analytisk prøve av
 5 3,4,5-trimetoksybenzamidderivatet under anvendelse av en "CHIRALPAK AD" 25 cm x 0,46 cm kolonne og eluering med pentan/etanol/metanol/trietylamin (80/15/5/0,1) med en strømningshastighet på 1,0 ml/minutt indikerer et enantiomert overskudd på mer enn 99% (>99% ee).

10

26.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 5.2.2 under anvendelse av (-)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-
 15 pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt.

26.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under
 20 anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelse av tittelforbindelsen.

26.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenyl)pyrrolidin

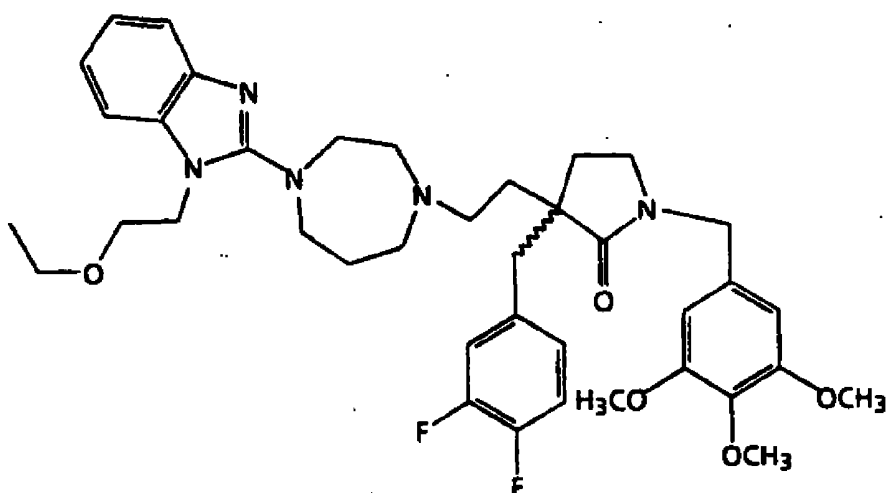
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-difluorfenyl)-
 30 3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-(3,4-difluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 271-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenyl-metyl)-2-oksopyrrolidin

5

10

15

20 27.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(t-butyldi-metylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-2-oksopyrrolidin (1,0 g, 3,77 mmol) og 5 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av
 25 litiumbis(trimetylsilyl)amid (4,25 ml, 1 M i THF, 4,52 mmol). Tilsett etter 30 minutter en løsning av 4,52 mmol 1-jod-2-t-butyldimetylsilyloksyetan i 1 ml tetrahydrofuran. Oppvarm langsomt til omgivende temperatur etter at tilsetningen av 1-jod-2-t-butyldimetylsilyloksyetan er fullført. Tilsett vann
 30 etter 15 minutter og ekstraher tre ganger med diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,48 (silikagel, 1/1 etyl-
 35 acetat/heksan).

27.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(t-butyl-

dimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin (0,7 g, 1,66 mmol) og 10 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid (1,66 ml, 1 M i THF, 1,66 mmol). Tilsett etter
 5 30 minutter en løsning av 3,4-difluorbenzylbromid (0,34 g, 1,66 mmol) i 1 ml tetrahydrofuran. Oppvarm langsomt til omgivende temperatur etter at tilsetningen av 3,4-difluorbenzylbromid er fullført. Tilsett vann etter 12 timer og ekstraher tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag
 10 over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,48 (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

15 27.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 18.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-3-(2-(t-butylldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin
 20 (0,55 g, 1,05 mmol) og ammoniumfluorid (0,23 g, 6,33 mmol) under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,41 (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

25 27.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen.

30

27.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin
 35 (0,47 g, 0,91 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,49 g, 0,91 mmol) og diisopropylamin (0,47 g, 3,62 mmol) i 10 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter

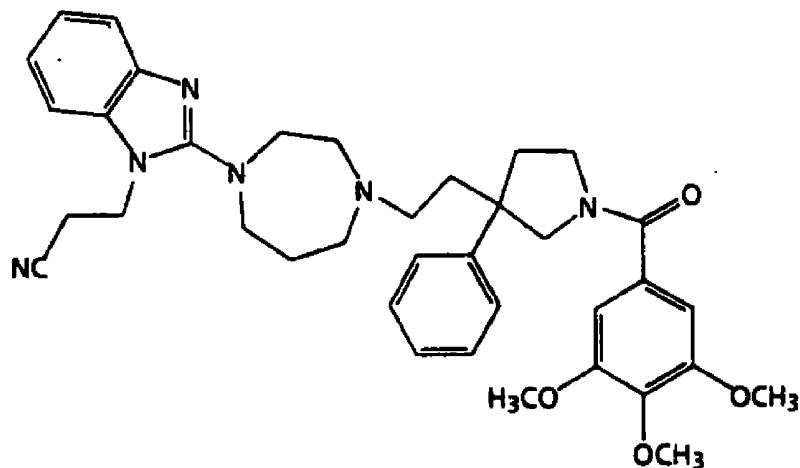
12 timer, fortynn med diklormetan og ekstraher med en mettet, vandig ammoniumkloridløsning, en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 2% trietylamin/5% metanol/-etylacetat under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,39$ (silikagel, 2% trietylamin/5% metanol/etylacetat).

27.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin (0,52 g, 0,74 mmol) og 25 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre (0,37 ml, 4 M, 1,47 mmol) i dioksan. Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyl-eter og omrør under dannelsen av et fast materiale. Dekanter løsningsmidlet og tilsett dietyl-eter. Dekanter, oppsamle det faste materiale ved fordampning og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen: smp.: 184-188 °C.

Eksempel 28

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



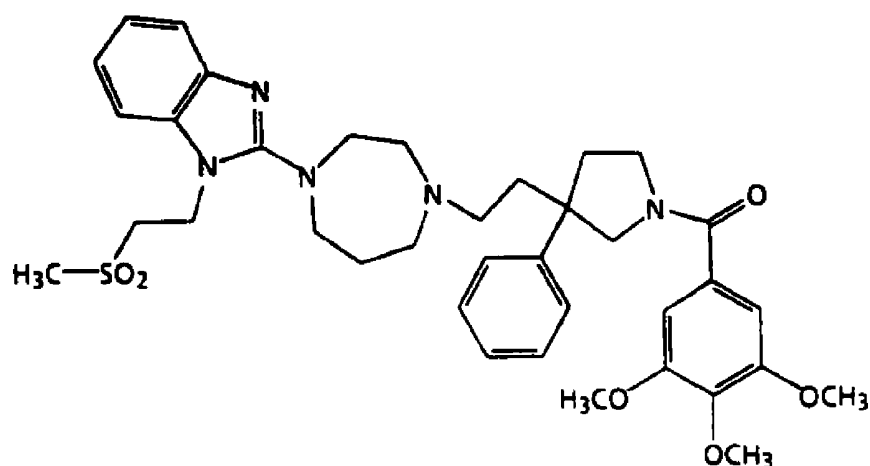
28.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-
 5 benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin
 (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-
 di-p-anisoylvinsyresalt) (0,05 g, 0,09 mmol) og 4 ml tetra-
 hydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/-
 acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av sek.-butyllitium
 10 (0,08 ml, 1,3 M, 0,10 mmol). Oppvarm reaksjonsblandingen til
 omgivende temperatur etter at tilsetningen av sek.-butyllitium
 er fullført. Tilsett akrylonitril (0,005 g, 0,10 mmol) og opp-
 varm reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning. Tilsett etter
 12 timer akrylonitril (0,01 g, 0,20 mmol) og oppvarm reak-
 15 sjonsblandingen til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 12 timer,
 tilsett vann, separer lagene og ekstraher det vandige lag to
 ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, tørk over
 Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et resi-
 duum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 0,5%
 20 konsentrert, vandig ammoniakkløsning/3% metanol/diklormetan
 under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,47 (silikagel,
 0,5% konsentrert, vandig ammoniakkløsning/3% metanol/diklor-
 metan).

25 Fremstilling 5

Syntese av 2-metylsulfonyletylmesylat

Kombiner 2-metylsulfonyletanol (7,7 g, 62 mmol) og
 50 ml diklormetan. Avkjøl i et isbad. Tilsett metansulfonyl-
 klorid (7,81 g, 68,2 mmol). Tilsett diisopropyletylamin
 30 (8,0 g, 62 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter til-
 setningen av diisopropyletylamin. Tilsett vann etter 12 timer
 og separer lagene. Ekstraher det organiske lag og ekstraher
 med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning. Tørk det or-
 ganiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dan-
 35 nelsen av tittelforbindelsen: smp.: 55-57 °C.

Eksempel 291-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-metylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

29.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-metylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (0,05 g, 0,09 mmol) og 5 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/-acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av sek.-butyllitium (0,15 ml, 1,3 M, 0,19 mmol). Tilsett en løsning av 2-metylsulfonyletylmesylat (0,02 g, 0,10 mmol) i 2 ml tetrahydrofuran når tilsetningen av sek.-butyllitium er fullført. Oppvarm reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 12 timer, tilsett 0,10 ml sek.-butyllitium og 2-metylsulfonyletylmesylat (0,02 g, 0,10 mmol) og oppvarm igjen reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 12 timer, tilsett vann, separer lagene og ekstraher det vandige lag to ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, tørk over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 0,5% konsentrert, vandig ammoniakkløsning/5% metanol/diklormetan

under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,38$ (silikagel, 0,5% konsentrert, vandig ammoniakkløsning/5% metanol/diklor-metan).

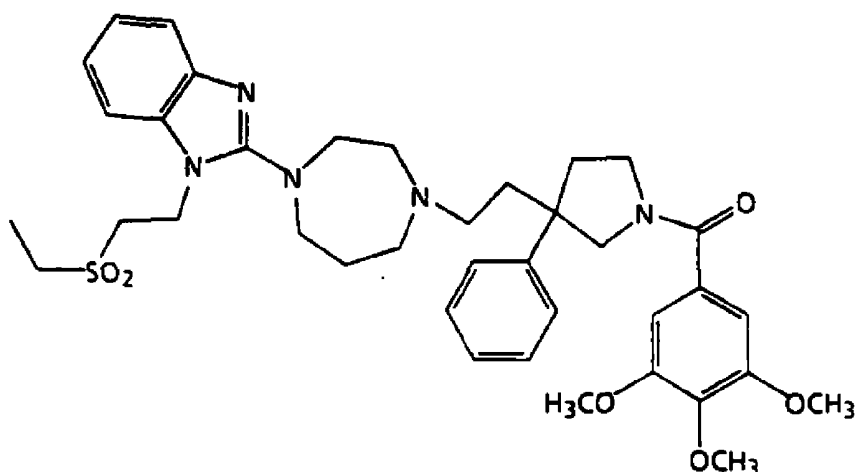
5 Eksempel 30

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-ethylsulfonyl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

10

15

20



25 30.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-ethylsulfonyl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (0,6 g, 1,0 mmol) og 10 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/-acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av sek.-butyllitium (1,26 ml, 1,3 M, 1,64 mmol). Tilsett en løsning av etylvinylsulfon (0,37 g, 3,08 mmol) i 2 ml tetrahydrofuran når tilsetningen av sek.-butyllitium er fullført. Oppvarm reaksjonsblandingen til tilbake-løpskokning og forsegl med en gummimembran. Avkjøl etter 18 timer, tilsett etylvinylsulfon (0,37 g, 3,08 mmol) og oppvarm igjen reaksjonsblandingen til tilbake-løpskokning. Avkjøl etter 6 timer, tilsatt vann, separer

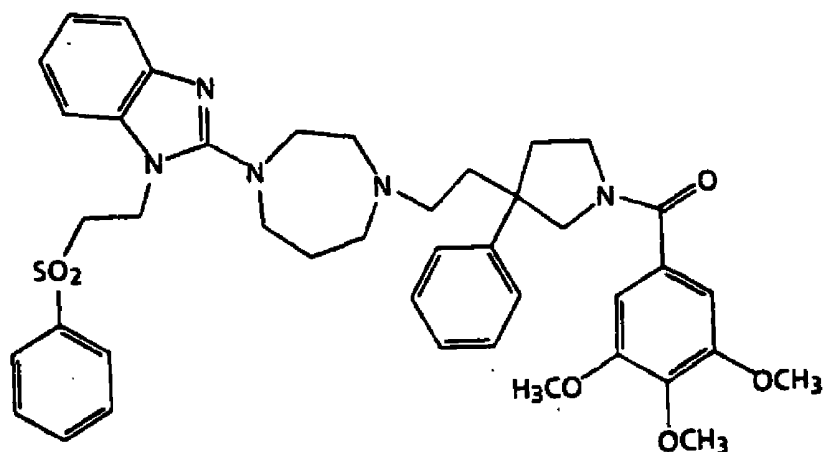
lagene og ekstraher det vandige lag to ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 0,2% konsentrert, vandig ammoniakk-
 5 løsning/5% metanol/diklormetan under dannelse av tittelforbindelsen.

30.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etyl-
 10 etylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etyl-
 etylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,49 g, 0,70 mmol) og 10 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre (0,52 ml, 4 M, 2,09 mmol) i
 15 dioksan. Fordamp i vakuum etter 2,5 timer under dannelse av et residuum. Triturer residuet med dietyleter og omrør under dannelsen av et fast materiale. Dekanter og tilsett dietyleter gjentakende ganger, oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 31

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-fenylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



31.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-fenylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (0,63 g, 1,07 mmol) og 10 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/-acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av sek.-butyllitium (1,23 ml, 1,3 M, 1,61 mmol). Tilsett en løsning av fenylvinylsulfon (0,36 g, 2,14 mmol) når tilsetningen av sek.-butyllitium er fullført. Oppvarm reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 12 timer, tilsett fenylvinylsulfon (0,36 g, 2,14 mmol) og oppvarm igjen reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 3 timer, tilsett fenylvinylsulfon (0,36 g, 2,14 mmol) og oppvarm igjen reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 2,5 timer, tilsett vann, separer lagene og ekstraher det vandige lag to ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, tørk over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 0,5% konsentrert, vandig ammoniakkløsning/5% metanol/diklormetan under dannelse av tittelforbindelsen.

31.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-fenylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-fenylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,40 g, 0,53 mmol) og 10 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre (0,4 ml, 4 M, 1,6 mmol) i dioksan. Fordamp i vakuum etter 2,5 timer under dannelse av et residuum. Triturer residuet med dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Dekanter og tilsett dietyleter gjentakende ganger, oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelse av tittelforbindelsen.

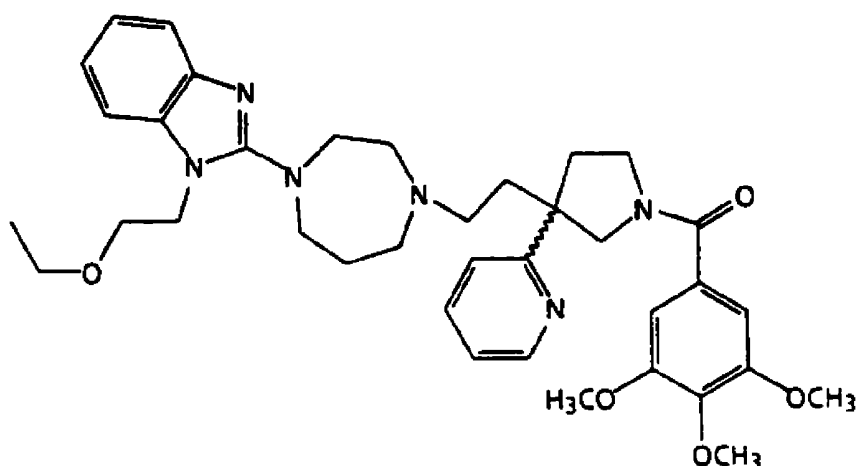
Eksempel 32

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-2-yl)pyrrolidin

5

10

15

**32.1 Syntese av 3-cyan-3-(pyrid-2-yl)pentandisyre-dietylester**

20

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.1 under anvendelse av 2-pyridinacetonitril under dannelsen av tittelforbindelsen: smp.: 86,5-88,0 °C; R_f = 0,46 (silikagel, 1/2 etylacetat/heksan). Elementæranalyse beregnet for $C_{15}H_{18}N_2O_4$: C 62,06; H 6,25; N 9,25. Funnet: C 62,23; H 6,27; N 9,66.

25

32.2 Syntese av (3-(pyrid-2-yl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddisyre-etylester

30

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.2 under anvendelse av 3-cyan-3-(pyrid-2-yl)pentandisyre-dietylester under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,31 (silikagel, 20/1 etylacetat/metanol). Elementæranalyse beregnet for $C_{27}H_{16}N_2O_3$: C 62,89; H 6,50; N 11,28. Funnet: C 62,54; H 6,50; N 11,18.

35

32.3 Syntese av 3-(pyrid-2-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.3 under anvendelse av (3-(pyrid-2-yl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddisyre-etylester under dannelsen av tittelforbindelsen: smp.: 50-55 °C.

32.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-2-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.4.1 under anvendelse av 3-(pyrid-2-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin
 5 under dannelse av tittelforbindelsen: smp.: 52,0-55,0; R_f = 0,23 (silikagel, 3% metanol/diklormetan). Elementæranalyse beregnet for $C_{21}H_{26}N_2O_5 \cdot 0,30 H_2O$: C 64,37; H 6,84; N 7,15. Funnet: C 64,71; H 6,87; N 7,05.

10 32.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3-(pyrid-2-yl)-3-(2-oksoetyl)pyrrolidin

Kombiner oksalyklorid (0,11 g, 0,83 mmol) med 2 ml diklormetan og avkjøl til -60 °C. Tilsett dråpevis en løsning av dimetylsulfoksid (0,13 g, 1,65 mmol) i 0,12 ml diklormetan
 15 mens temperaturen opprettholdes under -50 °C. Omrør i 10 minutter etter at tilsetningen er fullført. Tilsett en løsning av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-2-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,92 g, 0,75 mmol) i 1,5 ml diklormetan og omrør i 1 time. Avkjøl reaksjonsblandingen til -78 °C og tilsett dråpevis 3,75 mmol trietylamin. Tillat reaksjonsblandingen å oppvarmes til omgivende temperatur og omrør i 2 timer.
 20 Hell reaksjonsblandingen over i vann. Ekstraher blandingen med diklormetan. Separer det organiske lag og tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum.
 25 Kromatografer residuet på silikagel under dannelse av tittelforbindelsen.

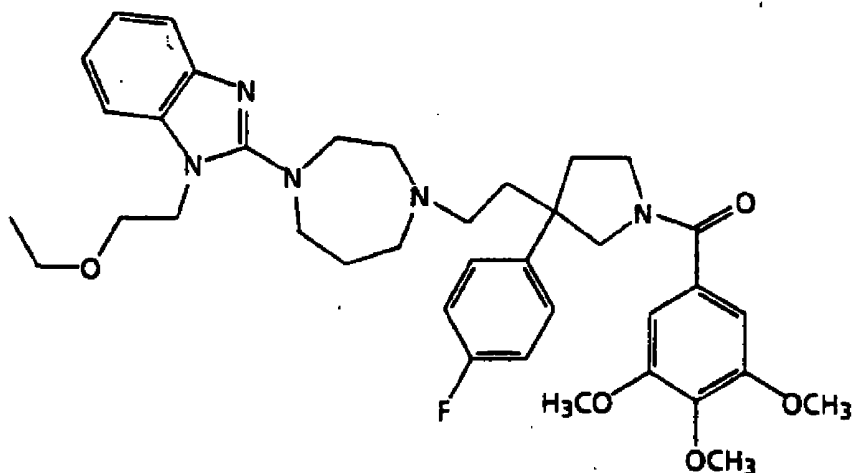
30 32.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-2-yl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-2-yl)-3-(2-oksoetyl)pyrrolidin (0,29 g, 0,75 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,26 g, 0,91 mmol), ca. 2 g silikagel og ca. 2 g 3 Å molekylsiler i
 35 16 ml metanol. Tilsett etter 18 timer natriumcyanborhydrid (0,47 g, 7,5 mmol) og omrør. Tilsett etter 7 dager en løsning av 2 M natriumhydroksid og diklormetan. Filtrer etter 1 time, separer lagene i filtratet, tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum.

Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 metanol/-etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen: smp.: 40-42 °C. Elementæranalyse beregnet for $C_{37}H_{48}N_6O_5 \cdot 0,75 H_2O$: C 66,30; H 7,44; N 12,54. Funnet: C 66,33; H 7,50; N 12,49.

Eksempel 33

(+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin



33.1 Oppløsning av (+)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt og (-)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt

Kombiner 32 mmol 3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin og 400 ml butanon. Tilsett en løsning av 32 mmol (R,R)-di-p-anisoylvinsyre i 80 ml butanon. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 15 minutter og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og 1 000 ml butanon og 430 ml metanol og oppvarm. Tilsett ca. 100 ml metanol. Avkjøl langsomt til omgivende temperatur under dannelse av et fast materiale. Filtrer det faste materiale etter 18 timer. Omkrystalliser det faste materiale fra 80 ml butanon/80 ml metanol under dannelse av (-)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt. $[\alpha]_D^{20} = -98,9$ (c = 0,70, metanol). Analyse

på HPLC på en analytisk prøve av 3,4,5-trimetoksybenz-amidderivatet under anvendelse av en "CHIRALPAK AD" 25 cm x 0,46 cm kolonne og eluering med pentan/etanol/metanol/trietylamin (80/15/10/0,1) med en strømningshastighet på 1,0 ml/min-
 5 utt indikerer et enantiomert overskudd på 99,6% (99,6% ee), 3,4,5-trimetoksybenzamidet fremstilt fra (-)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt gir en retensjonstid på 23,0 minutter, 3,4,5-trimetoksybenzamidet fremstilt fra (+)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt gir en retensjonstid på
 10 15,4 minutter.

33.2.1 Syntese av (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-(3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

15 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 8.2.1 under anvendelse av (-)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt under dannelsen av tittelforbindelsen.

20 33.2.2 Syntese av (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-(3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner (-)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (5,0 g, 8,0 mmol) og natriumkarbonat (3,39 g, 32 mmol) i etylacetat/vann
 25 (41/125 ml). Avkjøl på et isbad og tilsett en løsning av 3,4,5-trimetoksybenzoylchlorid (1,94 g, 8,4 mmol) i 60 ml etylacetat. Oppvarm til omgivende temperatur etter 2 timer. Separer lagene etter 18 timer og ekstraher det organiske lag to ganger med en 1 M vandig saltsyreløsning, to ganger med en
 30 mettet, vandig natriumbikarbonatløsning, vann og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/20 metanol/etylacetat som etter tørking gir tittelforbindelsen: smp.: 55-60 °C. R_f = 0,28
 35 (silikagel, 1/20 metanol/etylacetat). $[\alpha]_D^{20}$ = +36,7 ° (1,04, kloroform).

33.3 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,47$ (silikagel, 1/20 metanol/etylacetat).

33.4 Syntese av (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(4-fluorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin) (0,86 g, 1,8 mmol), 1,5 ml diisopropyletylamin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepanhydrojodsyresalt (1,0 g, 1,86 mmol) i 50 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Fortynn reaksjonsblandingen etter 2 dager med 250 ml etylacetat og ekstraher med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 25% metanol/etylacetat inneholdende konsentrert, vandig ammoniakk (20 ml/3 l) under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,30$ (silikagel, 40% metanol/etylacetat).

25

33.5 Syntese av (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 0,75 g (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenyl)pyrrolidin og 20 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre (1,5 ml, 4 M, 6 mmol) i dioksan. Fordamp i vakuum etter 24 timer under dannelse av et residuum. Oppløs residuet i ca. 5 ml metanol og tilsett 200 ml dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Dekanter løsningsmidlet, tilsett dietyleter og omrør. Dekanter løsningsmidlet og oppsamle det faste materiale som etter tørking gir tittelforbindelsen. $[\alpha]_D^{20} = +5,8^\circ$ ($c = 0,86$, kloroform).

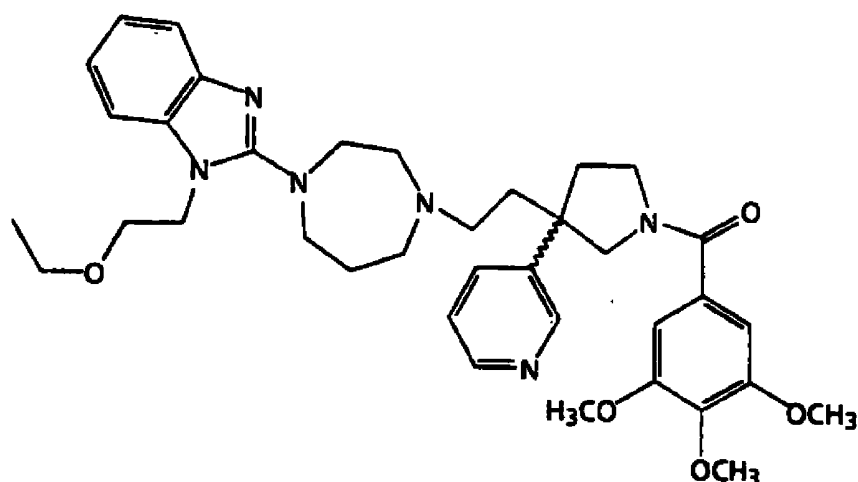
35

Eksempel 34**1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-3-yl)pyrrolidin**

5

10

15

**34.1.1 Syntese av 3-cyan-3-(pyrid-3-yl)pentandisyre-dietyl-ester**

20

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 3.1.2 under anvendelse av 3-pyridinacetonitril under dannelsen av tittel-forbindelsen.

34.1.2 Syntese av 3-cyan-3-(pyrid-3-yl)pentandisyre-dietyl-ester

25

Kombiner 3-pyridinacetonitril (25 g, 212 mmol) og 200 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til ca. -70 °C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett dråpevis en løsning av

30 natriumbis(trimetylsilyl)amid (435 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 435 mmol) mens reaksjonstemperaturen holdes under ca. -68 °C. Oppvarm reaksjonsblandingen til omgivende temperatur når tilsetningen er ferdig og tillat blandingen å omrøres i 1 time. Overfør den ovenfor angitte løsning via kanyle over i en av-

35 kjølt (-5 °C) løsning av etylbromacetat (84,5 ml, 762 mmol) i 500 ml tetrahydrofuran i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger ca. 15 °C. Tillat blandingen å omrøres ved omgivende temperatur. Stans reaksjonen etter 18 timer med mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og for-

damp i vakuum for å fjerne mesteparten av tetrahydrofuranet. Ekstraher den fordampede reaksjonsblanding to ganger med di-
etyleter. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og kon-
sentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer
5 residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under
dannelsen av tittelforbindelsen.

34.2.1 Syntese av (3-(pyrid-3-yl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddik- syre-etylester

10 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.2 under an-
vendelse av 3-cyan-3-(pyrid-3-yl)pentandisyre-dietyler
under dannelsen av tittelforbindelsen.

34.2.2 Syntese av (3-(pyrid-3-yl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddik- syre-etylester

15 Kombiner 3-cyan-3-(pyrid-3-yl)pentandisyre-dietyl-
ester (50 g, 172 mmol) og kobolt(II)kloridheksahydrat (81,8 g,
344 mmol) i 500 ml metanol. Tilsett porsjonsvis natriumbor-
hydrid (65,1 g, 1,72 mmol) mens temperaturen opprettholdes ved
20 eller under 20 °C med et isbad. Tillat reaksjonsblandingen å
stå ved omgivende temperatur etter at tilsetningen er ferdig.
Fordamp reaksjonsblandingen i vakuum etter 18 timer under dan-
nelse av et residuum. Stans reaksjonen ved tilsetning av am-
moniumklorid og 0,5 M vandig natriumhydroksidløsning. Juster
25 pH på reaksjonsblandingen til ca. 8 under anvendelse av 1 M
vandig saltsyreløsning. Filtrer gjennom celitt og ekstraher
det vandige filtrat to ganger med diklormetan. Kombiner de
organiske lag, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum
under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på sili-
30 kagel og eluer med diklormetan/metanol 10/1 under dannelsen av
tittelforbindelsen.

34.3.1 Syntese av 3-(pyrid-3-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

35 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.3 under an-
vendelse av 3-(pyrid-3-yl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-
etylester under dannelsen av tittelforbindelsen.

34.3.2 Syntese av 3-(pyrid-3-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner litiumaluminiumhydrid (4,0 g, 105 mmol) og

200 ml vannfritt tetrahydrofuran. Tilsett langsomt en løsning av 3-(pyrid-3-yl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyler (13,0 g, 52,4 mmol) i 100 ml vannfritt tetrahydrofuran. Oppvarm til tilbakeførskokning etter at tilsetningen er fullført. 5 Avkjøl på et isbad etter 4 timer. Tilsett 4 ml vann dråpevis i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger ca. 20 °C. Avkjøl til 10 °C, tilsett 4,0 ml 2 M vandig natriumhydroksidløsning. Tilsett 16 ml vann og omrør. Filtrer reaksjonsblandingen etter 16 timer og konsentrer filtratet i 10 vakuum under dannelse av et vandig lag. Ekstraher med diklormetan og lyofiliser det vandige lag under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og diklormetan og metanol. Filtrer og fordamp filtratet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

15

34.3.3 Syntese av 3-(pyrid-3-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner litiumaluminiumhydrid (2,65 g, 70 mmol) og 3-(pyrid-3-yl)-5-okso-pyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etyler (7,2 g, 35 mmol) i 100 ml vannfritt tetrahydrofuran. Oppvarm 20 til tilbakeførskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 12 timer og tilsett litiumaluminiumhydrid (2,65 g, 70 mmol). Avkjøl på et isbad etter 20 timer. Tilsett 8 ml vann dråpevis i en slik grad at temperaturen på reaksjonsblandingen ikke overstiger ca. 20 °C. Avkjøl til 10 °C og tilsett 8,0 ml 2 M 25 vandig natriumhydroksidløsning. Tilsett 16 ml vann og omrør. Filtrer reaksjonsblandingen etter 1 time og ekstraher med diklormetan. Fordamp det vandige lag under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og diklormetan, filtrer gjennom celitt og fordamp filtratet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen. 30

34.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-3-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 7.4 under anvendelse av 3-(pyrid-3-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin som 35 etter kromatografi på silikagel og eluering med diklormetan/metanol 5/1, gir tittelforbindelsen.

34.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-3-yl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-3-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,45 g, 1,16 mmol) i 6 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett metansulfonylklorid (0,015 ml, 1,15 mmol) og trietylamin (0,032 ml, 1,6 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 1 time med diklormetan og ekstraher med saltvann. Separer lagene og ekstraher det vandige lag to ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag.

10 Tørk over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

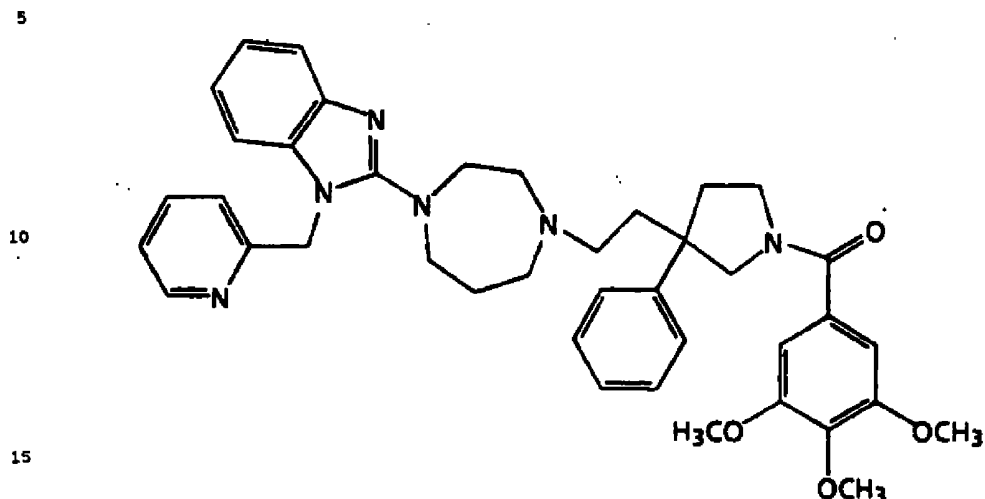
34.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-3-yl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-3-yl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,54 g, 1,16 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,95 g, 1,74 mmol) og diisopropyletylamin (0,81 ml, 4,64 mmol) i 16 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Fordamp i vakuum etter 24 timer, fortynn med diklormetan og ekstraher med saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 6/1/0,5 metanol/etylacetat/konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av tittelforbindelsen:

25 $R_f = 0,27$ (silikagel, 6/1/0,5 metanol/etylacetat/konsentrert, vandig ammoniakk).

Eksempel 35

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(pyrid-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



35.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(pyrid-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (0,8 g, 1,37 mmol) og 50 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til 0 °C under anvendelse av isbad. Tilsett kaliumhydrid (82,5 mg, 2,06 mmol). Tilsett etter 1 time 2-pikolylklorid (175 mg, 1,37 mmol). 2-pikolylkloridet erholdes fra 2-pikolylkloridhydroklorid ved behandling med overskudd av natriumbikarbonat i diklormetan, filtrering og fordampning i vakuum. Tillatt blandingen å oppvarmes til omgivende temperatur. Tilsett etter 18 timer kaliumhydrid (82,5 mg, 2,06 mmol), 2-pikolylklorid (87 mg, 0,68 mmol) og 0,1 ml morfolin. Avkjøl til -78 °C etter 18 timer og tilsett 5 ml metanol etterfulgt av 15 ml vann. Varm til omgivende temperatur og fordamp i vakuum for å fjerne mesteparten av metanolen. Ekstraher to ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag, tørk over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 0,1%

konsentrert, vandig ammoniakkløsning/10% metanol/diklormetan under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,30$ (silikagel, 0,1% konsentrert, vandig ammoniakkløsning/10% metanol/diklormetan).

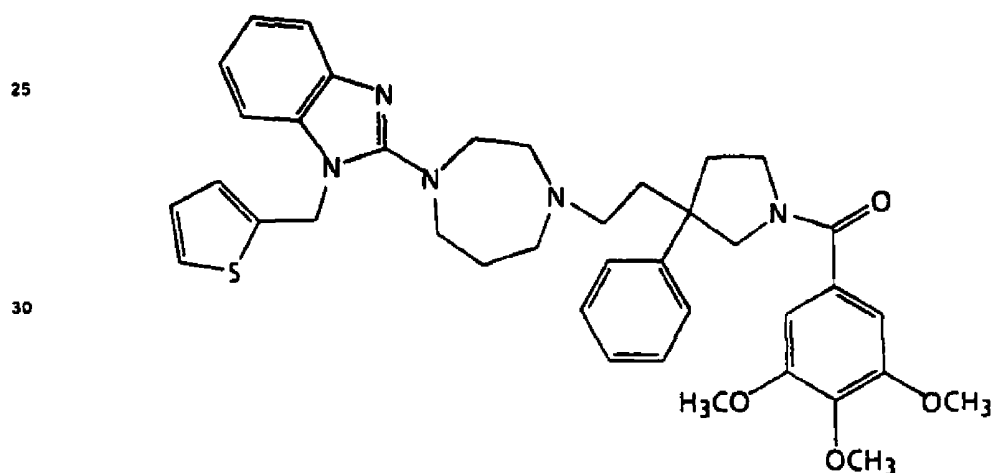
5

35.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(pyrid-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(pyrid-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,3 g, 0,43 mmol) og 15 ml diklormetan. Tilsett en løsning av saltsyre (0,22 ml, 4 M, 0,86 mmol) i dioksan. Fordamp i vakuum etter 3 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyleter under dannelsen av et fast materiale, oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 36

20 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(tien-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



36.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(tien-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 35.1 under an-

vendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) og 2-(brommetyl)tiofen (J. Am. Chem. Soc., 71, 1201-1204 (1949)) under dannelse av tittelforbindelsen.

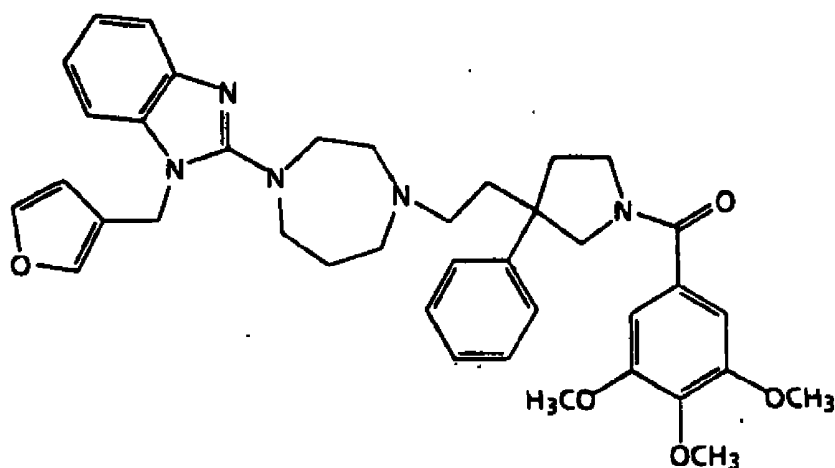
Eksempel 37

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(fur-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

10

15

20



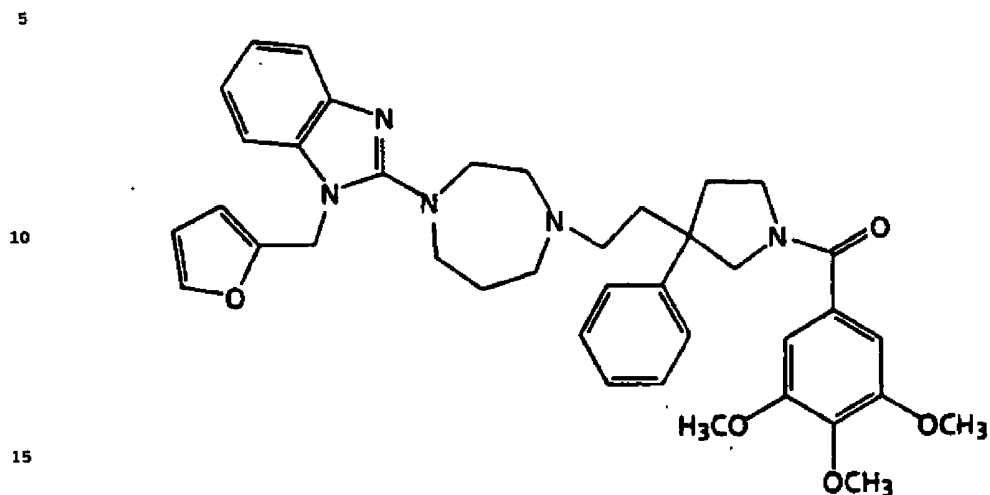
37.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(fur-3-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 35.1 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) og 3-(klormetyl)furan (J. Am. Chem. Soc. 72, 2195-2199 (1950)) under dannelse av tittelforbindelsen.

35

Eksempel 38

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(fur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



20 38.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(fur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

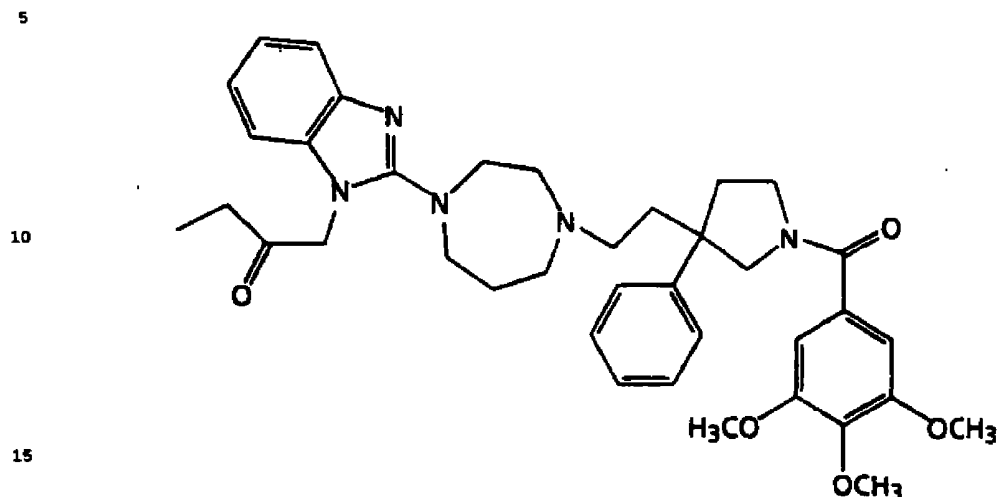
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 35.1 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) og 2-(klormetyl)furan (T. Reichstein et al., Ber., 63, 749-754 (1930)) under dannelsen av tittelforbindelsen.

30

35

Eksempel 39

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-oksobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



39.1 Syntese av **1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-ok-**

20 **sobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fen-**

ylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 35.1 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) og 1-brombutan-2-on under dannelsen av tittelforbindelsen.

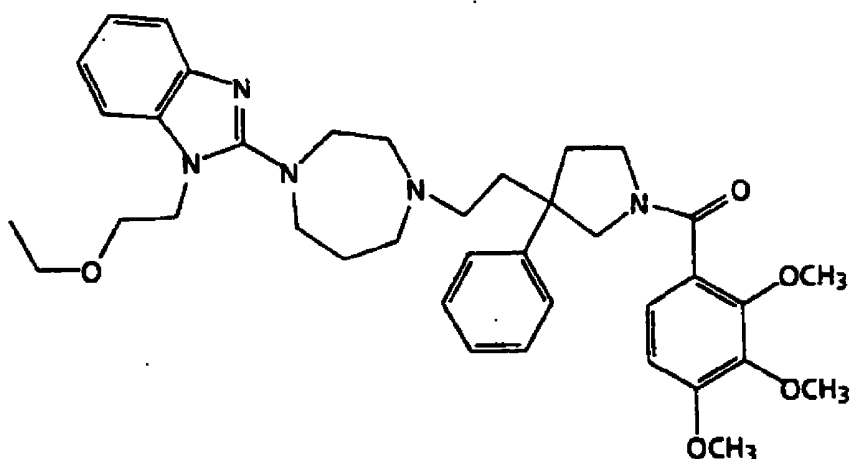
Eksempel 40

(+)-1-(2,3,4-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

5

10

15



20 **40.1 Syntese av 1-(2,3,4-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-**

hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 10 mmol 2,3,4-trimetoksybenzoylchlorid og 3-fenyl-3-((2-hydroksyetyl)pyrrolidin (fremstilt ved ekstraksjon fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (2,1 g, 9,2 mmol) i 70 ml aceton. Tilsett 25 ml vann og kaliumkarbonat (1,93 g, 14 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen med etylacetat og ekstraher med vandig natriumbikarbonatløsning og saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

30

40.2 Syntese av 1-(2,3,4-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(2,3,4-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (1,01 g, 2,6 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen.

35

40.3 Syntese av 1-(2,3,4-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 7.6 under anvendelse av 1-(2,3,4-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt under dannelsen av tittelforbindelsen. $[\alpha]_D^{20} = +15,1$ ($c = 0,83$, kloroform).

10 Fremstilling 6

4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan

Kombiner 10 mmol 1-etoksykarbonyl-4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan og 10 mmol natriumhydrid i 20 ml dimetylformamid. Tilsett 10 mmol etyl-5-klormetyl-2-furoat etter at gassutviklingen avtar og omrør. Fordamp i vakuum etter 3 dager under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og etylacetat. Ekstraher med vann og saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av 1-etoksykarbonyl-4-(1-(5-(etoksykarbonyl)fur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan.

Kombiner 5 mmol 1-etoksykarbonyl-4-(1-(5-(etoksykarbonyl)fur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan og 5 mmol litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 12 timer og tilsett forsiktig reaksjonsblandingen med 10% vandig ammoniumkloridløsning. Ekstraher reaksjonsblandingen med etylacetat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av 1-etoksykarbonyl-4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan.

Kombiner 4 mmol 1-etoksykarbonyl-4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan og 8 mmol natriumhydroksid i 20 ml isopropanol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Fordamp reaksjonsblandingen i vakuum etter 2 dager under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og etylacetat. Ekstraher med vann og saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

Kombiner alternativt 20 mmol 2-klorbenzimidazol og

20 mmol natriumhydrid i 30 ml dimetylformamid. Tilsett etter at gassutviklingen avtar 20 mmol etyl-5-klormetyl-2-furoat og omrør. Fordamp i vakuum etter 1 dag under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og etylacetat. Ekstraher med vann og saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av 1-(5-(etoksykarbonyl)fur-2-ylmetyl)-2-klor-1H-benzimidazol.

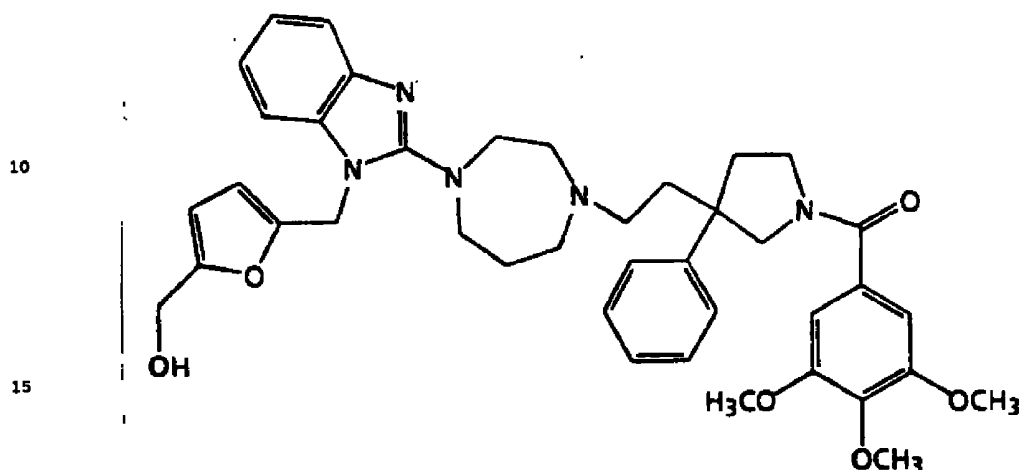
Kombiner 10 mmol 1-(5-(etoksykarbonyl)fur-2-ylmetyl)-2-klor-1H-benzimidazol, 10 mmol [1,4]diazepan og 1,8 ml 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en i 20 ml pyridin. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Fordamp i vakuum etter 2 dager under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og etylacetat. Ekstraher med vann og saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av 4-(1-(5-(etoksykarbonyl)fur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan.

Kombiner 10 mmol 4-(1-(5-(etoksykarbonyl)fur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl- og 10 mmol litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 12 timer og tilsett forsiktig reaksjonsblandingen med 0,4 ml vann, 0,4 ml 15% vandig natriumhydroksidløsning og 1,2 ml vann. Filtrer og ekstraher filtratet med etylacetat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

Kombiner alternativt 4-(1-(5-(etoksykarbonyl)fur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (1,0 g, 2,7 mmol) og 10 ml tetrahydrofuran. Tilsett en løsning av litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (2,7 ml, 1 M, 2,7 mmol). Stans reaksjonen etter 18 timer ved langsom porsjonsvis tilsetning av Glauber-salt ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$) inntil gassutviklingen avtar. Tilsett 20 ml diklormetan og celitt og omrør. Filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 41**1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin**

5



15

41.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) og 4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan, som etter kromatografi på silikagel og eluering med metanol gir tittelforbindelsen: $R_f = 0,41$ (silikagel, metanol).

30

41.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-hydrokloridsalt

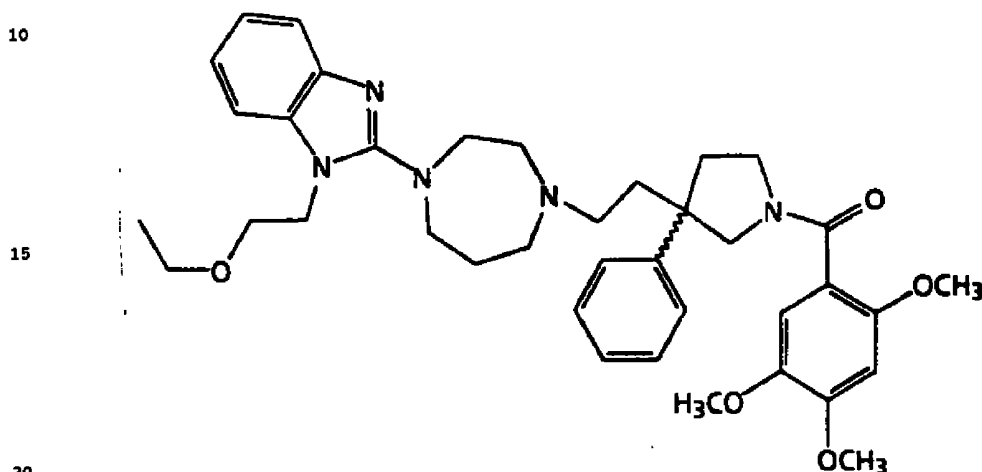
Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,47 g, 0,68 mmol) og 10 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,17 ml, 4 M, 0,68 mmol). Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelse av et residuum. Triturer residuet med dietyleter under

35

dannelse av et fast materiale. Dekanter løsningsmidlet og tilsett dietyleter gjentakende ganger. Oppsamle det faste materiale ved filtrering under dannelse av tittelforbindelsen.

5 Eksempel 42

1-(2,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



42.1 Syntese av 1-(2,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1,8 mmol 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin og natriumkarbonat (0,76 g, 7,2 mmol) i 10 ml etylacetat/-10 ml vann. Tilsett under omrøring en løsning av 2,4,5-trimetoksybenzoylchlorid (1,1 g, 1,8 mmol) i 1 ml etylacetat. Separer lagene etter 18 timer og ekstraher det vandige lag to ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, tørk over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 9/1 etylacetat/etanol under dannelse av tittelforbindelsen.

35 42.2 Syntese av 1-(2,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(2,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,33 g, 0,81 mmol) under dannelse av tit-

telforbindelsen.

42.3 Syntese av 1-(2,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-

5 fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 7.6 under anvendelse av 1-(2,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,42$ (silikagel, 9/1/0/1 diklormetan/-metanol/konsentrert, vandig ammoniakk).

Fremstilling 7

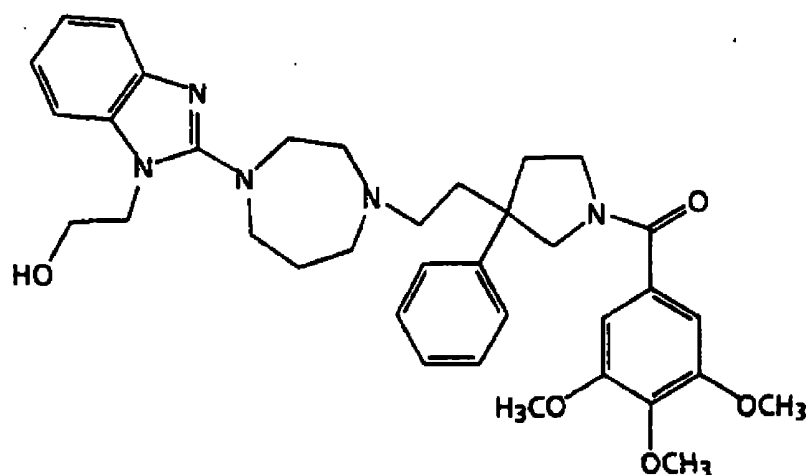
4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-salt-

15 syresalt

Kombiner 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (5,10 g, 1,8 mmol) og 25 ml 48% hydrobromsyre. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Fortynn med vann etter 18 timer og juster pH til 12 under anvendelse av vandig 5 M natriumhydroksidløsning. Ekstraher tre ganger med diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og 50 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre (5,0 ml, 4 M, 20 mmol) i dioksan. Fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyleter under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 43

(+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



43.1 Syntese av (+)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (0,3 g, 1,2 mmol), 4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-saltsyresalt (0,52 g, 1,12 mmol), 0,2 g kaliumjodid og diisopropyletylamin (0,4 g, 4 mmol) i 20 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 18 timer og fortynn reaksjonsblandingen med etylacetat. Ekstraher tre ganger med en halvmettet, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 40% metanol/etylacetat/1% konsentrert, vandig ammoniakkløsning som etter tørking i vakuum ved 70 °C gir tittelforbindelsen: smp.: 73-78 °C. $[\alpha]_D^{20} = +7,7^\circ$ (c = 1,04, metanol). $R_f = 0,23$ (silikagel, 40% metanol/etylacetat).

Fremstilling 84-(1-(2-cyanmetyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepanhydrojodsyresalt

Kombiner 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (5,95 g, 20,6 mmol) og 50 ml 48% hydrobromsyre. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 3,5 timer og fortynn med en løsning av natriumhydroksid (23 g, 0,57 mmol) i 250 ml vann. Ekstraher tre ganger med diklormetan. Kombiner det vandige lag med 200 ml diklormetan og 50 g natriumklorid og omrør. Separer lagene etter 18 timer og kombiner alle de organiske lag, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av 4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan.

Kombiner 4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (1,30 g, 5,0 mmol), 40 ml tetrahydrofuran og 10 ml vann. Tilsett dråpevis en løsning av di-t-butyldikarbonat (1,09 g, 5,0 mmol) i 15 ml tetrahydrofuran. Konsentrer reaksjonsblandingen i vakuum etter 18 timer for å fjerne mesteparten av tetrahydrofuranet og kombiner den konsentrerte reaksjonsblandingen med diklormetan. Separer lagene, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelse av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: $R_f = 0,25$ (silikagel, etylacetat).

Kombiner alternativt 4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (4,9 g, 18,8 mmol) og 120 ml diklormetan. Tilsett dråpevis en løsning av di-t-butyldikarbonat (4,31 g, 19,7 mmol) i 20 ml diklormetan. Konsentrer reaksjonsblandingen i vakuum etter 72 timer under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat som etter henstand gir 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: smp.: 108-112 °C. $R_f = 0,25$ (silikagel, etylacetat).

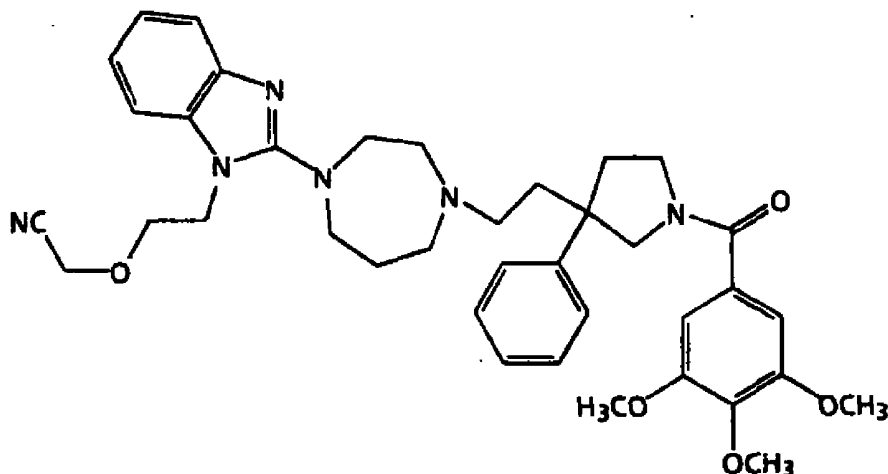
Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (1,7 g, 4,7 mmol), 70 ml tetrahydrofuran og 8 ml dimetylformamid. Avkjøl på et isbad. Tilsett natriumhydrid under omrøring (0,28 g, 60% i olje, 7,0 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 3 timer. Av-

kjøøl igjen i et isbad etter 30 minutter og tilsett bromacetonitril (1,12 g, 9,36 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Avkjøl igjen etter 18 timer i et isbad og tilsett 5 ml av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og deretter 5 ml vann. Konsentrer reaksjonsblandingen i vakuum for å fjerne mesteparten av tetrahydrofuranet og fortynn med 150 ml diklormetan. Ekstraher tre ganger med vann, tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelsen av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-cyanmetyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: R_f = 0,38 (silikagel, etylacetat).

Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-cyanmetyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,36 g, 0,91 mmol), 15 ml diklormetan og 5 ml metanol. Avkjøl på et isbad og tilsett hydrojodsyre (0,25 ml, 57%, 1,86 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Konsentrer reaksjonsblandingen i vakuum etter 5 timer under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og 40 ml dietyleter og omrør. Dekanter løsningsmidlet etter 18 timer, tilsett dietyleter og omrør under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 44

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanmetoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



44.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanmetyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl))[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-
 5 metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (0,62 g, 1,34 mmol), 4-(1-(2-cyanmetyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,67 g, 1,22 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,8 ml, 4,6 mmol) i 15 ml aceto-
 10 nitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 40 timer og fortynn reaksjonsblandingen med etylacetat. Ekstraher med en mettett, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet
 15 på silikagel og eluer med 5% metanol/diklormetan/1% konsentrert, vandig ammoniakkløsning som etter tørking gir tittelforbindelsen: R_f = 0,20 (silikagel, 5% metanol/diklormetan/1% konsentrert, vandig ammoniakkløsning).

20 44.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanmetyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl))[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanmetyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl))[1,4]diazepan-1-yl)-
 25 etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,31 g, 0,46 mmol) og 15 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad og tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,23 ml, 4 M, 0,94 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Konsentrer reaksjonsblandingen i vakuum etter 18 timer under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og 150 ml
 30 dietyleter og omrør. Dekanter løsningsmidlet etter 18 timer, tilsett dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelse av tittelforbindelsen: smp.: 134-148 °C.

35 Fremstilling 9

4-(1-(4-oksopentyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt

Kombiner 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (6,5 g, 25,4 mmol), 130 ml tetrahydrofuran og

40 ml vann. Tilsett natriumbikarbonat (4,26 g, 50,7 mmol) og avkjøl på et isbad. Tilsett dråpevis en løsning av di-t-butyl-dikarbonat (5,54 g, 25,4 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran. Oppvarm til omgivende temperatur. Konsentrer reaksjonsblandingen
 5 i vakuum etter 18 timer for å fjerne mesteparten av tetrahydrofuranet og kombiner den konsentrerte reaksjonsblanding med diklormetan. Ekstraher med vann og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: smp.: 225-226 °C. R_f = 0,28 (silikagel, 5% metanol/diklormetan/1% mettet, vandig ammoniakkløsning).

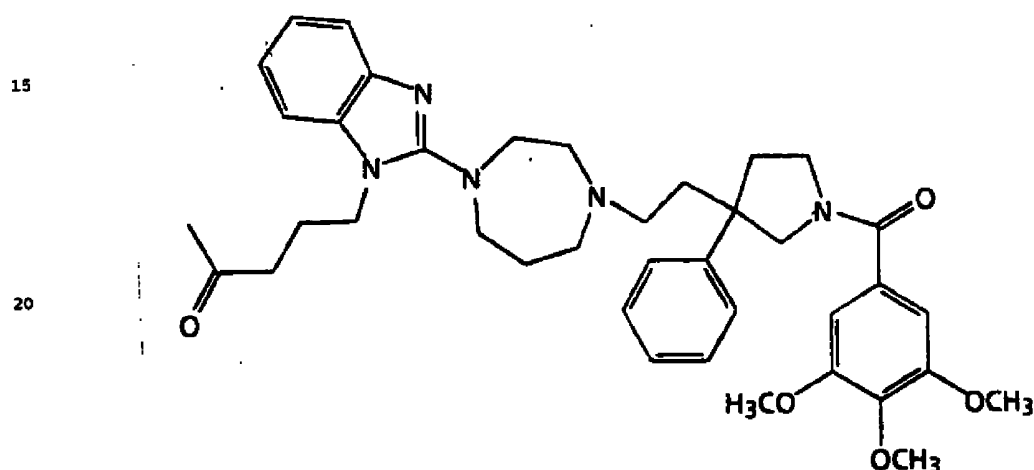
Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (1,10 g, 3,5 mmol) og 45 ml tetrahydrofuran og 5 ml dimetylformamid. Avkjøl på et isbad og tilsett natriumhydrid (0,21 g, 60% i olje, 5,22 mmol). Tilsett etter 1 time
 15 5-klorpentan-2-on-etylenketal (0,79 ml, 5,22 mmol) og tetra-N-butylammoniumbromid (112 mg, 0,35 mmol) og oppvarm til omgivende temperatur. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett etter 18 timer 0,1 g natriumhydrid og 0,50 ml 5-klorpentan-2-on-etylenketal og oppvarm igjen til tilbakeløpskokning. Avkjøl
 20 etter 24 timer på et tørris/acetonbad og tilsett en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid. Oppvarm til omgivende temperatur og fortynn reaksjonsblandingen med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat. Konsentrer i vakuum for å fjerne
 25 mesteparten av tetrahydrofuranet og ekstraher tre ganger med etylacetat. Ekstraher de kombinerte, organiske lag med vann og deretter saltvann, tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 5% metanol/diklormetan/0,1% mettet, vandig ammoniakkløsning under dannelse av
 30 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(4-oksopentyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-etylenketal: R_f = 0,47 (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,1% mettet, vandig ammoniakkløsning).

Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(4-oksopentyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-etylenketal (0,9 g,
 35 2,0 mmol) og 20 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad og tilsett hydrojodsyre (0,53 ml, 57%, 4,05 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Tilsett 0,5 ml vann etter 0,5 time og oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter

18 timer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og 45 ml metanol og tilsett 250 ml dietyl-
eter under omrøring under dannelsen av et fast materiale. Opp-
samle det faste materiale etter 30 minutter ved filtrering som
5 etter tørking gir tittelforbindelsen. Elementæranalyse bereg-
net for $C_{17}H_{24}N_4O \cdot 2 HI$: C 36,71; H 4,71; N 10,07. Funnet:
C 36,94; H 4,47; N 9,84.

Eksempel 45

10 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-oksopentyl)-1H-
benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



45.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-oksopentyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

30 Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-
metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-
(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt)
(0,40 g, 0,72 mmol), 4-(1-(4-oksopentyl)-1H-benzimidazol-2-
yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,30 g, 0,65 mmol) og N,N-
35 diisopropyletylamin (0,52 ml, 3,02 mmol) i 10 ml acetonitril.
Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 24 timer og for-
del reaksjonsblandingen mellom etylacetat og en halvmettet,
vandig natriumbikarbonatløsning. Separer det organiske lag og
ekstraher med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og

deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 10% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammoniakkløsning under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,45$ (silikagel, 10% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammoniakkløsning).

45.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-okso-
sopentyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-
fenylypyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-okso-
sopentyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-
fenylypyrrolidin (0,34 g, 0,5 mmol) og 5 ml diklormetan. Avkjøl
på et isbad og tilsett en løsning av saltsyre i dioksan
(0,15 ml, 4 M, 0,6 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur.
Tilsett etter 20 minutter 80 ml dietyleter og omrør under dan-
nelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved
filtrering og tørk under dannelse av tittelforbindelsen: smp.:
95-112 °C.

Fremstilling 10

1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan
Kombiner 1-etoksykarbonyl[1,4]diazepan (18,0 g,
104 mmol) og 2-klorbenzimidazol (7,93 g, 52 mmol). Oppvarm til
130 °C. Avkjøl til omgivende temperatur etter 4 timer og til-
sett varm metanol for å oppløse reaksjonsblandingen. Tilsett
150 ml av en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og
konsentrer i vakuum for å fjerne mesteparten av metanolen.
Kombiner den vandige reaksjonsblanding og 95/5 dietyleter/-
etylacetat. Separer det vandige lag og ekstraher tre ganger
med diklormetan. Kombiner diklormetanlagene, tørk over Na_2SO_4 ,
filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum.
Triturer residuet med 100 ml etylacetat under dannelse av et
fast materiale. Kromatografer på silikagel og eluer med 10%
metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammoniakk under
dannelse av et residuum. Triturer dette residuum med 9/1
dietyleter/etylacetat under dannelse av et fast materiale.
Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk i vakuum
under dannelse av 1-etoksykarbonyl-4-(1H-benzimidazol-2-

yl)[1,4]diazepan: smp.: 161-162 °C.

Kombiner 1-etoksykarbonyl-4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (5,22 g, 18,1 mmol) og 25 ml 48% vandig hydrobromsyreløsning. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl
5 til omgivende temperatur etter 4 timer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og 150 ml etanol. Fordamp i vakuum til et volum på ca. 75 ml og avkjøl under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering, skylle med etanol og deretter dietyl-
10 eter, og tørk i vakuum under dannelse av 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrobromsyresalt. Elementæranalyse beregnet for $C_{12}H_{16}N_4 \cdot 2 HBr$: C 38,12; H 4,80; N 14,82. Funnet: C 38,17; H 4,84; N 14,60.

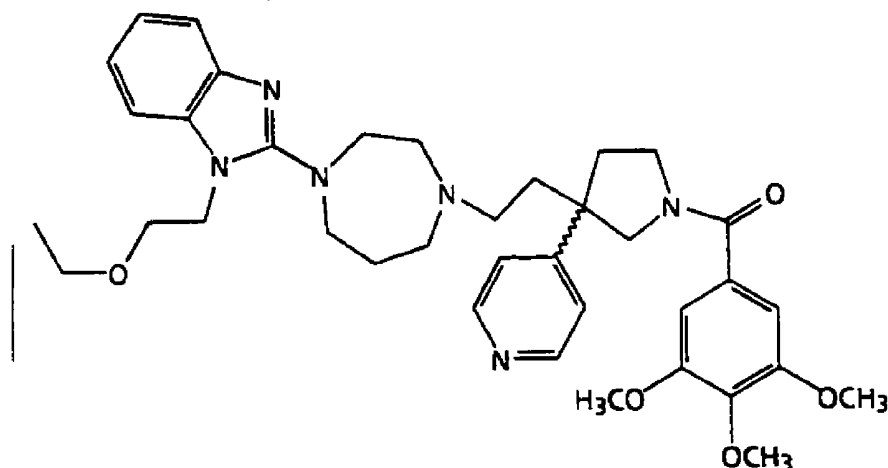
Kombiner 4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydro-
15 bromsyresalt (5,2 g, 13,8 mmol), 100 ml 4/1 tetrahydrofuran/-vann og natriumbikarbonat (3,47 g, 41,3 mmol). Tilsett di-
t-butylidikarbonat (3,3 g, 15,1 mmol). Konsentrer reaksjonsblan-
dingen i vakuum etter 18 timer for å fjerne mesteparten av tetrahydrofuranet og kombiner den konsentrerte reaksjonsblan-
20 ding med 5% metanol/diklormetan. Ekstraher med vann, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etyl-
acetat under dannelse av tittelforbindelsen: smp.: 225-226 °C. $R_f = 0,28$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert,
25 vandig ammoniakk).

Eksempel 46**1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-4-yl)pyrrolidin**

5

10

15

**20 46.1.1 Syntese av 3-cyan-3-(pyrid-4-yl)pentandisyre-dietyl-ester**

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 34.1.2 under
 anvendelse av 4-pyridinacetonitril som etter kromatografi på
 silikagel og eluering med etylacetat/heksan 1/1 gir tittelfor-
 25 bindelsen.

46.2 Syntese av (3-(pyrid-4-yl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)eddiksyre-etylester

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 34.2.2 under
 30 anvendelse av 3-cyan-3-(pyrid-4-yl)pentandisyre-dietyler
 under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,46$ (silikagel, 8%
 metanol/diklormetan).

46.3 Syntese av 3-(pyrid-4-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

35 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 34.3.3 under
 anvendelse av 3-(pyrid-4-yl)-5-oksopyrrolidin-3-yl)-eddiksyre-
 etylester under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,23$
 (silikagel, 15% metanol/diklormetan).

46.4 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-4-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 7.4 under anvendelse av 3-(pyrid-4-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,42$ (silikagel, 8% metanol/diklormetan).

46.5 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-4-yl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-4-yl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,32 g, 0,83 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,46 ml, 2,64 mmol) i 50 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett dråpevis metansulfonylklorid (0,096 ml, 1,24 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 1 time. Avkjøl igjen på et isbad og tilsett N,N-diisopropyletylamin (0,23 ml, 1,32 mmol) etterfulgt av metansulfonylklorid (0,096 ml, 1,24 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 1 time med diklormetan og ekstraher med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,24$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammoniakk).

46.6 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-4-yl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(pyrid-4-yl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,90 g, 1,65 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,49 g, 0,83 mmol) og diisopropyletylamin (2,1 ml, 11,6 mmol) i 14 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett natriumbikarbonat etter 48 timer og omrør. Fortynn reaksjonsblandingen etter 1 time med diklormetan, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 10% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammoniakk og deretter 50% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av et residuum. Oppløs residuet i diklormetan, ekstraher med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning, tørk over Na_2SO_4 , filtrer

og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,39$ (silikagel, 10% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammoniakk).

5 46.7 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(pyrid-4-yl)pyrrolidin-saltsyresalt

- Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-
 10 (pyrid-4-yl)pyrrolidin (0,36 g, 0,51 mmol) og 50 ml diklormetan. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,128 ml, 4 M, 0,51 mmol). Fordamp i vakuum etter 2 timer under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og 5 ml diklormetan og tilsett 200 ml dietyleter under dannelsen av et fast materiale.
 15 Oppsamle det faste materiale ved filtrering, skyll med dietyleter og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen: smp.: 85-95 °C.

Fremstilling 11

20 2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoylchlorid

- Kombiner 2-hydroksey-5-nitrobenzoesyre (21,5 g, 117 mmol), kaliumkarbonat (162,3 g, 1,174 mol) og metyljodid (136,8 g, 96,4 mmol) i 500 ml aceton. Oppvarm til tilbakeføpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen til romtemperatur etter
 25 18 timer og tilsett metyljodid (136,8 g, 96,4 mmol). Oppvarm igjen til tilbakeføpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 56 timer til omgivende temperatur og filtrer, skyll med aceton og fordamp filtratet i vakuum under dannelsen av et residuum. Omkrystalliser residuet fra etanol under dannelsen av et andre
 30 residuum. Kombiner det andre residuum og kloroform (ca. 100 ml), filtrer og fordamp filtratet i vakuum under dannelsen av metyl-2-metoksey-5-nitrobenzoat. $R_f = 0,38$ (silikagel, etylacetat/heksan 1/1).

- Kombiner metyl-2-metoksey-5-nitrobenzoat (13,3 g, 63 mmol) og metanol. Tilsett 0,66 g 5% palladium-på-karbon. Hydrogener på en trykkapparat ved 345 kPa. Filtrer etter
 35 17 timer gjennom celitt for å fjerne katalysatoren og fordamp filtratet i vakuum under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og diklormetan og ekstraher med vann. Tørk det organ-

iske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat. $R_f = 0,18$ (silikagel, etylacetat/metanol 1/1). Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C 59,66; H 6,12; N 7,73. Funnet: C 59,44; H 6,04; N 7,62.

5 Kombiner metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat (3,94 g, 21,7 mmol) og trietylortoformiat (12,8 g, 86,7 mmol) i 20 ml iseddik. Konsentrer reaksjonsblandingen i vakuum etter 20 timer for å fjerne etanol. Tilsett 20 ml iseddik og natriumazid (5,64 g, 86,7 mmol). Oppvarm til 70 °C. Tilsett 10 ml
10 iseddik etter 1 time og fortsett oppvarmingen til 70 °C. Avkjøl reaksjonsblandingen etter ytterligere 1 time til omgivende temperatur og fortynn med 500 ml vann. Oppsamle det faste materiale ved filtrering, skyll med vann og tørk under dannelse av metyl-2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat.

15 Kombiner metyl-2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat (2,86 g, 12,2 mmol) og en 1 M vandig løsning av natriumhydroksid (13,43 ml, 13,43 mmol) i metanol/vann (100 ml, 5:1 vol./vol.). Oppvarm til tilbakeløpskokning. Konsentrer i vakuum etter 4 timer for å fjerne mesteparten av metanolen,
20 tilsett 50 ml vann og juster pH til ca. 4 under anvendelse av en 1 M vandig saltsyreløsning. Fordamp i vakuum under dannelse av et fast materiale, oppslem det faste materiale med vann, filtrer og tørk under dannelse av 2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre.

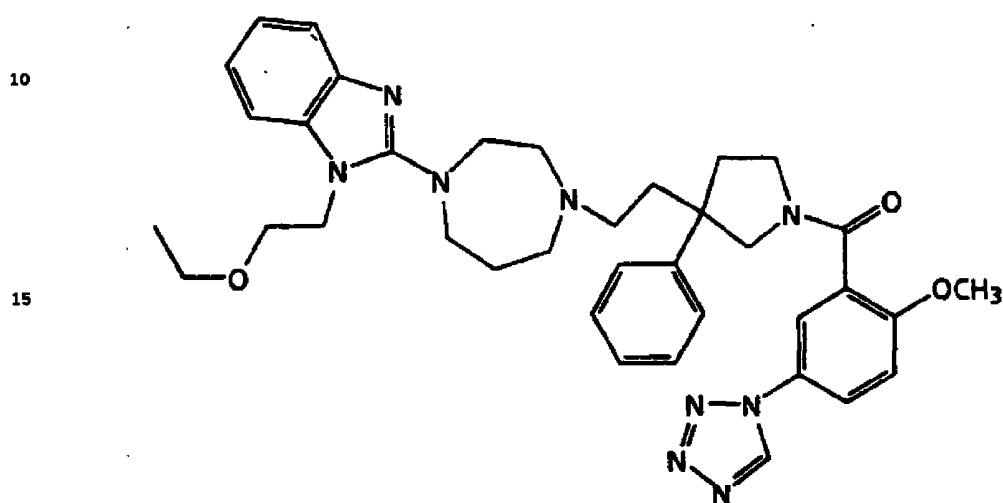
25 Kombiner alternativt metyl-2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat (13,3 g, 56,8 mmol) og 150 ml metanol. Tilsett 1 M vandig løsning av natriumhydroksid (62,5 ml, 62,5 mmol). Oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett 50 ml metanol og 50 ml vann etter 30 minutter og fortsett oppvarmingen til tilbake-
30 løpskokning. Konsentrert i vakuum etter 1 time for å fjerne mesteparten av løsningsmidlet. Juster pH til ca. 1 til 2 under anvendelse av en 1 M vandig saltsyreløsning under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering, skyll med vann og tørk under dannelse av 2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre.
35

Kombiner 2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre (1,2 g, 5,5 mmol) og 40 ml diklormetan. Tilsett dråpevis oksalyklorid (0,72 ml, 8,25 mmol) etterfulgt av 3 dråper dimetylformamid. Fordamp i vakuum etter 4 timer og tørk under

dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 47

1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-
5 etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-
fenylpyrrolidin



47.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-
fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

25 Tilsett (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-
(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (6,72 g, 11,0 mmol) og natrium-
bikarbonat (4,87 g, 58 mmol) til 50 ml aceton/50 ml vann. Av-
kjøl på et isbad. Tilsett en løsning av 2-metoksy-5-(1H-tetra-
zol-1-yl)benzoylklorid (1,66 g, 9,9 mmol) i 100 ml aceton.
30 Oppvarm til omgivende temperatur etter 30 minutter. Filtrer
reaksjonsblandingen etter 60 timer og fortynn filtratet med
etylacetat. Ekstraher filtratet med en mettett, vandig natrium-
bikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag
over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et
35 residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sek-
vensvis med etylacetat, 3% metanol/etylacetat og deretter 5%
metanol/etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen: R_f =
0,48 (5% metanol/diklormetan).

47.2 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (2,6 g, 6,50 mmol) og metansulfonylchlorid (0,8 ml, 10,4 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,20$ (silikagel, etylacetat).

47.3 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,92 g, 1,95 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan-hydrojodsyresalt (1,6 g, 2,9 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (2,2 ml, 12,6 mmol) i 36 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 22 timer og fordel residuet mellom en mettett, vandig natriumbikarbonatløsning og etylacetat. Separer det organiske lag og ekstraher med en mettett, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med diklormetan/metanol/konsentrert, vandig ammoniakk 90/10/0,1 under dannelse av tittelforbindelsen.

47.4 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

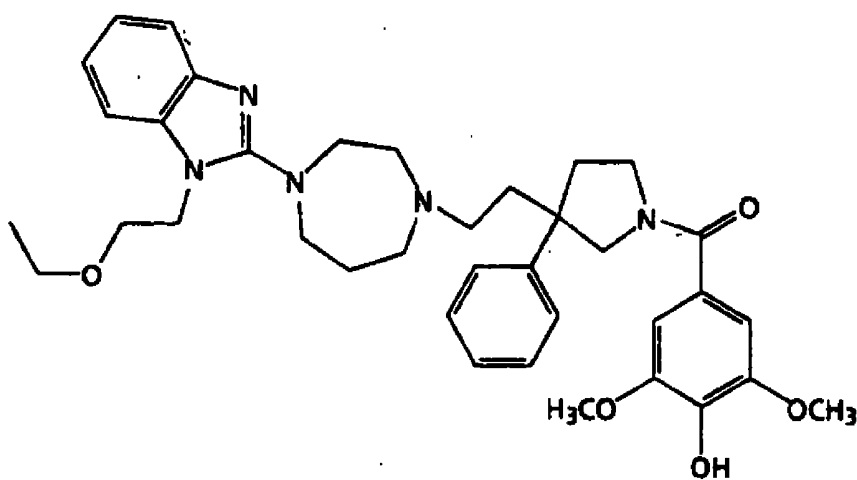
Kombiner 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (1,11 g, 1,67 mmol) og 10 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (1 ml, 4 M, 40 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Tilsett 200 ml dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering etter 1 time og tørk under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 48**1-(3,5-dimetoksy-4-hydroksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin**

5

10

15

**48.1.1 Syntese av 1-(3,5-dimetoksy-4-hydroksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin**

Kombiner 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,50 g, 2,7 mmol) (fremstilt ved ekstraksjon fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) og 25 ml diklormetan. Tilsett 3,5-dimetoksy-4-hydroksybenzoesyre (0,55 g, 2,78 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,4 g, 2,9 mmol) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,56 g, 2,9 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med diklormetan og ekstraher med mett, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk 1/10/0,1 under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,74$ (silikagel, metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk 1/10/0,1).

48.2 Syntese av 1-(3,5-dimetoksy-4-metansulfonyloksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,5-dimetoksy-4-hydroksybenzoyl)-3-fenyl-

3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,95 g, 2,6 mmol) og trietylamin (1,0 ml, 7,7 mmol) i 15 ml diklormetan. Avkjøl reaksjonsblandingen til -5 °C med et salt-isbad. Tilsett langsomt metansulfonylchlorid (0,45 ml, 5,8 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Stans reaksjonen etter 18 timer ved tilsetning av is. Separer det organiske lag og ekstraher med vandig 1 M saltsyreløsning. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

10 48.3 Syntese av 1-(3,5-dimetoksy-4-metansulfonyloksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,5-dimetoksy-4-metansulfonyloksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,77 g, 1,46 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan-hydrojodsyresalt (1,0 g, 1,8 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,76 g, 4,4 mmol) i 36 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 16 timer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med diklormetan/metanol/konsentrert, vandig ammoniakk 6/1/0,1 under dannelsen av tittelforbindelsen.

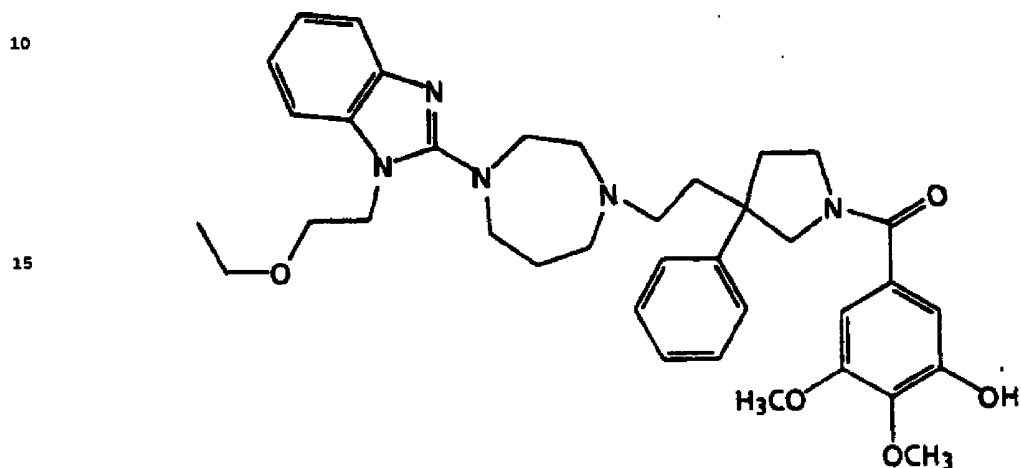
25 48.4 Syntese av 1-(3,5-dimetoksy-4-hydroksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,5-dimetoksy-4-metansulfonyloksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,5 g, 0,5 mmol) og 4 ml metanol. Tilsett 0,5 g kaliumkarbonat. Tilsett etter 18 timer 1 ml av en 1 M vandig natriumhydroksidløsning og ekstraher med diklormetan. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med diklormetan/metanol/konsentrert, vandig ammoniakk 6/1/0,1 under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og 4 ml diklormetan. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,12 ml, 4 M, 0,48 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Fordamp i vakuum etter 1 time under dannelsen av et residuum. Triturer med dietyleter under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale

etter 1 time ved filtrering og tørk under dannelsen av tittel-forbindelsen.

Eksempel 49

5 1-(3,4-dimetoksy-5-hydroksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



49.1 Syntese av 1-(3,4-dimetoksy-5-hydroksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

25 Kombiner 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,50 g, 2,7 mmol) (fremstilt ved ekstraksjon fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) og 25 ml diklormetan. Tilsett 3,4-dimetoksy-5-hydroksybenzoesyre (0,55 g, 2,78 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,4 g, 2,9 mmol) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,56 g, 2,9 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med diklormetan og ekstraher med mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk 1/10/0,1 under dannelsen av tittelforbindelsen.

49.2 Syntese av 1-(3,4-dimetoksy-5-metansulfonyloksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(3,4-dimetoksy-5-hydroksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,95 g, 2,6 mmol) og trietylamin (1,0 ml, 7,7 mmol) i 15 ml diklormetan. Avkjøl reaksjonsblandingen til -5 °C med et salt-isbad. Tilsett langsomt metansulfonylchlorid (0,45 ml, 5,8 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Stans reaksjonen etter 18 timer ved tilsetning av is. Separer det organiske lag og ekstraher med vandig 1 M salt-syreløsning. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

49.3 Syntese av 1-(3,4-dimetoksy-5-metansulfonyloksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4-dimetoksy-5-metansulfonyloksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,77 g, 1,46 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan-hydrojodsyresalt (1,0 g, 1,8 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,76 g, 4,4 mmol) i 36 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 16 timer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med diklormetan/metanol/konsentrert, vandig ammoniakk 6/1/0,1 under dannelsen av tittelforbindelsen.

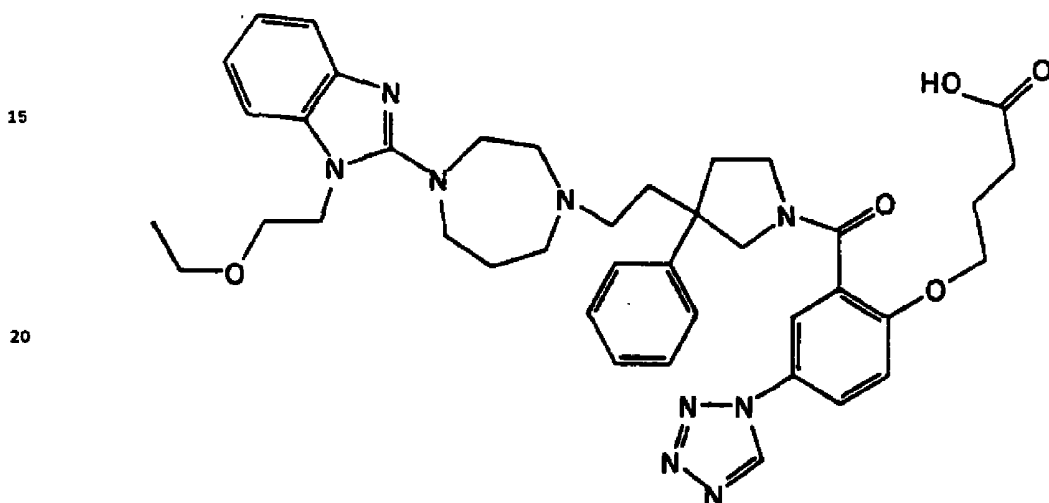
49.4 Syntese av 1-(3,4-dimetoksy-5-hydroksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4-dimetoksy-5-metansulfonyloksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,5 g, 0,5 mmol) og 4 ml metanol. Tilsett 0,5 g kaliumkarbonat. Tilsett etter 18 timer 1 ml av en 1 M vandig natriumhydroksidløsning og ekstraher med diklormetan. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med diklormetan/metanol/konsentrert, vandig ammoniakk 6/1/0,1 under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og 4 ml diklormetan. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,12 ml, 4 M, 0,48 mmol). Opp-

varm til omgivende temperatur. Fordamp i vakuum etter 1 time under dannelse av et residuum. Triturer med dietyleter under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale etter 1 time ved filtrering og tørk under dannelse av tittel-
 5 forbindelsen.

Eksempel 50

1-(2-(4-karboksypropyloxy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-
(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-
 10 etyl)-3-fenylpyrrolidin



50.1 Syntese av 1-(2-hydroksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (2,0 g, 5,1 mmol) og 100 ml vannfritt diklormetan. Avkjøl i et isbad. Tilsett en løsning av borttribromid (17,8 ml, 1 M, 17,8 mmol) og omrør. Hell reaksjonsblandingen etter 2 timer
 35 over i isvann og omrør kraftig. Separer lagene etter 18 timer og ekstraher det organiske lag med vann. Mett det vandige lag med natriumklorid og ekstraher med diklormetan. Kombiner de organiske lag, tørk over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på

silikagel og eluer med 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og toluen/metanol. Fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum, oppløs i diklormetan, filtrer, fordamp, kombiner med diklormetan, fordamp igjen for å fjerne resttoluen under dannelsen av tittelforbindelsen: smp.: 86-96 °C. $R_f = 0,37$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

10 50.2 Syntese av 1-(2-(3-karboetoksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(2-hydroksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,19 g, 0,5 mmol) og 5 ml dimetylformamid. Tilsett kaliumkarbonat (82 mg, 0,6 mmol) og 1 brom-3-karboetoksypropan (0,21 ml, 0,29 g, 1,5 mmol). Oppvarm til 100 °C. Avkjøl til omgivende temperatur etter 2,5 timer. Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med etylacetat, ekstraher med vann, vandig 1 M saltsyreløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,28$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

25 50.3 Syntese av 1-(2-(3-karboetoksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Kombiner 1-(2-(3-karboetoksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,15 g, 0,3 mmol) og 5 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett N,N-diisopropyletylamin (0,12 ml, 86,5 mg, 0,67 mmol) og metansulfonylchlorid (0,035 ml, 52 mg, 0,46 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 2 timer med diklormetan og ekstraher med vandig 1 M saltsyreløsning, vann og deretter en mettett, vandig løsning av natriumbikarbonat. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,23$ (silikagel, etylacetat).

50.4 Syntese av 1-(2-(3-karboetoksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(2-(3-karboetoksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,17 g, 0,3 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,24 ml, 175 mg, 1,35 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,33 g, 0,6 mmol) i 5 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingens etter 22 timer, fortynn med etylacetat, ekstraher med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 10% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk og deretter metanol, som etter tørking gir tittelforbindelsen: $R_f = 0,10$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk/etylacetat).

50.5 Syntese av 1-(2-(3-karboksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-litiumsalt

Kombiner 1-(2-(3-karboetoksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,185 g, 0,24 mmol) og litiumhydroksidhydrat (23 mg, 0,97 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran/vann 3/1. Fordamp i vakuum etter 2 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med diklormetan. Fordamp diklormetanet som etter tørking gir tittelforbindelsen.

50.6 Syntese av 1-(2-(3-karboksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(2-(3-karboksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-litiumsalt (0,18 g, 0,24 mmol) og 5 ml diklormetan. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,18 ml, 4 M, 0,72 mmol). Tilsett 5 ml

metanol og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Oppløs residuet i ca. 5 ml metanol og tilsett 90 ml 10% metanol/dietyleter under dannelsen av et fast materiale. Dekanter løsningsmidlet og tilsett 90 ml dietyleter og omrør. Oppsamle
 5 det faste materiale etter 30 minutter ved filtrering og tørk i vakuum ved 110 °C under dannelsen av tittelforbindelsen: smp.: 155-175 °C.

Fremstilling 12.1

10 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (fremstilt ved ekstraksjon fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (20 g, 32,8 mmol) og
 15 natriumbikarbonat (16,5 g, 197 mmol) i aceton/vann (160 ml/80 ml). Tilsett dråpevis benzylklorformiat (4,7 ml, 32,8 mmol). Fordamp reaksjonsblandingen i vakuum etter 16 timer under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og diklormetan, ekstraher med vann og deretter saltvann under
 20 dannelsen av et residuum. Tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med metanol/diklormetan 1/7 inneholdende 1% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av 1-karbobenzyloksy-3-fenyl-3-(2-hydroksy-
 25 etyl)pyrrolidin.

Kombiner 1-karbobenzyloksy-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (9,6 g, 29,6 mmol) og trietylamin (8,2 ml, 59,2 mmol) i 150 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett metansulfonylchlorid (2,5 ml, 31,6 mmol). Fortynn reaksjons-
 30 blandingen etter 16 timer med diklormetan og ekstraher med saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med metanol/diklormetan 1/10 inneholdende 1% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av 1-kar-
 35 bobenzyloksy-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin.

Kombiner 1-karbobenzyloksy-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (10,2 g, 25,3 mmol), (1,34 g, 2,5 mmol), 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (16,5 g, 30,4 mmol) og N,N-diisopropyletylamin

(18 ml, 101 mmol) i 300 ml acetonitril. Oppvarm til tilbake-
løpskokning. Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelsen av
et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med
1/6 inneholdende 1% konsentrert, vandig ammoniakk under dan-
5 nelse av 1-karbobenzyloksy-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benz-
imidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin.

Kombiner alternativt 1-karbobenzyloksy-3-fenyl-3-(2-
metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (5,7 g, 14,1 mmol), 4-(1-(2-
etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyre-
10 salt (7,52 g, 213,8 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (9,6 ml,
55 mmol) i 200 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning.
Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum.
Kombiner residuet og diklormetan. Ekstraher to ganger med met-
tet, vandig bikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det
15 organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under
dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel
og eluer sekvensvis med etylacetat og deretter 5% metanol/di-
klormetan under dannelsen av 1-karbobenzyloksy-3-(2-(4-(1-(2-
etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-
20 fenylpyrrolidin: $R_f = 0,38$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan).

Kombiner 1-karbobenzyloksy-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-
1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrroli-
din (3,78 g, 6,35 mmol) og kaliumhydroksid (1,07 g, 19,0 mmol)
i 150 ml isopropanol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl
25 reaksjonsblandingen etter 66 timer og fordamp i vakuum under
dannelsen av et residuum. Fortynn residuet med 300 ml diklor-
metan og ekstraher med saltvann. Tørk det organiske lag over
 Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et resi-
duum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis
30 med 10% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammi-
akk/metanol, og deretter 5% konsentrert, vandig ammoniakk/met-
anol under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og di-
klormetan, filtrer, ekstraher med en mettett, vandig natrium-
bikarbonatløsning, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i
35 vakuum under dannelsen av 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benz-
imidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin.

Kombiner alternativt 1-karbobenzyloksy-3-(2-(4-(1-(2-
etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-
fenylpyrrolidin (1,23 g, 2,06 mmol) i 20 ml etanol. Tilsett

0,2 g 10% palladium-på-karbon og 0,2 g palladiumhydroksid. Hydrogener på en trykkapparat ved 345 kPa. Fjern katalysatoren ved filtrering etter 72 timer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og 50 ml diklor-
 5 metan. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (1,01 ml, 4 M, 4,0 mmol) og omrør. Tilsett 180 ml dietyleter etter 3 timer under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelse av 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-
 10 3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt: smp.: 117-126 °C.

Fremstilling 12.2

3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

15 Kombiner (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (11,1 g, 18,3 mmol) og 200 ml acetyl/vann (1/1). Avkjøl til ca. 0 °C i et isbad og tilsett natriumbikarbonat (10,6 g, 217,6 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur og tilsett langsomt en løsning av benzoylchlorid
 20 (4,2 g, 365 mmol) i 10 ml aceton. Filtrer etter 18 timer og fortynn filtratet med etylacetat. Ekstraher det fortynnede filtrat med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer
 25 residuet på silikagel og eluer med diklormetan/metanol 95/5 under dannelse av 1-benzoyl-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin: R_f = 0,81 (silikagel, diklormetan/metanol 95/5).

Fremstill 1-benzoyl-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-benzoyl-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin.
 30

Fremstill 1-benzoyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin ved metoden ifølge eksempel 8.4 under anvendelse av 1-benzoyl-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin.

35 Kombiner 1-benzoyl-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (7,22 g, 12,76 mmol) og 200 ml etylenglykol. Tilsett kaliumhydroksid (5,13 g, 91,4 mmol) og hydrazinhydrat (4,4 ml, 90,7 mmol). Oppvarm til tilbakeløpskokning. Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med vann og ekstraher tre

ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag og ekstraher med saltvann. Tørk over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk 50/50/0,5, metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk 75/25/0,75 og deretter metanol/konsentrert, vandig ammoniakk 100/1,0. Kombiner de produktholdige fraksjoner, fordamp i vakuum, kombiner med diklormetan og ekstraher to ganger med vann, tørk over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,38$ (silikagel, metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk 10/90/0,1).

Fremstilling 12.3

15 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl))[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (fremstilt ved ekstraksjon fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (20 g, 32,8 mmol) og natriumhydroksid (2,8 g, 70 mmol) i 120 ml tetrahydrofuran/-120 ml vann. Tilsett dråpevis en løsning av 32,8 mmol di-t-butylidikarbonat i 60 ml tetrahydrofuran. Fordamp reaksjonsblandingen i vakuum etter 16 timer under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og diklormetan, ekstraher med vandig 1 M natriumhydroksidløsning, vann og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av 1-t-butoksykarbonyl-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin. $[\alpha]_D^{20} = +55,4$ °C (c = 0,932, kloroform).

Fremstill 1-t-butoksykarbonyl-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin ved metoden ifølge fremstilling 12.1 under anvendelse av 1-t-butoksykarbonyl-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin.

Fremstill 1-t-butoksykarbonyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl))[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin ved metoden ifølge fremstilling 12.1 under anvendelse av 1-t-butoksykarbonyl-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt under dannelse av 1-t-butoksykarbonyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-

yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin. $[\alpha]_D^{20} = +14,2^\circ$
(c = 1,07, kloroform).

Kombiner 5,0 g 1-t-butoksykarbonyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-
5 fenylpyrrolidin og 50 ml diklormetan. Tilsett en løsning av
saltsyre i dioksan (10 ml, 4 M, 40 mmol). Fordamp i vakuum
etter 8 timer under dannelse av 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-
benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-
saltsyresalt.

10

Fremstilling 13

2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesyre

Kombiner 2-fluor-5-nitrobenzoesyre (fremstilt ved
metoden ifølge Tetrahedron, 23, 4041-4045 (1967)) (3,7 g,
15 20 mmol) og natriumtiometoksid (2,8 g, 40 mmol) i 60 ml metan-
ol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen
etter 24 timer, juster pH til ca. 2 under anvendelse av vandig
1 M saltsyreløsning. Ekstraher reaksjonsblandingen med etyl-
acetat. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i
20 vakuum under dannelse av 2-metyltio-5-nitrobenzoesyre: $R_f = 0,5$
(silikagel, 10% metanol/diklormetan).

Kombiner 2-metyltio-5-nitrobenzoesyre (3,2 g,
15 mmol), N,N-diisopropyletylamin (17,0 ml, 100 mmol) og
metyljodid (12,45 ml, 200 mmol) i 50 ml acetonitril. Fortynn
25 reaksjonsblandingen etter 18 timer med etylacetat, ekstraher
med saltvann, tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og
fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer
residuet på silikagel og eluer med 20% etylacetat/heksan under
dannelse av metyl-2-metyltio-5-nitrobenzoat. $R_f = 0,58$ (silika-
30 gel, 30% etylacetat/heksan).

Kombiner metyl-2-metyltio-5-nitrobenzoat (2,9 g,
12,7 mmol) og 100 ml iseddik. Oppvarm til 90 °C. Tilsatt 5 g
jernpulver og 20 ml vann i løpet av ca. 10 minutter. Filtrer
etter 30 minutter reaksjonsblandingen mens den fremdeles er
35 varm og fortynn med 500 ml vann. Ekstraher reaksjonsblandingen
med etylacetat. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og
fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer
residuet på silikagel og eluer med 20% etylacetat/heksan under

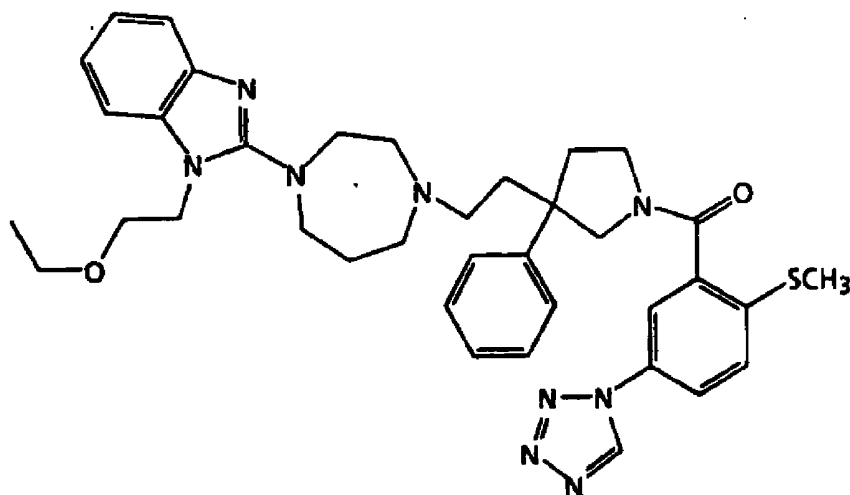
dannelse av metyl-2-metyltio-5-aminobenzoat. $R_f = 0,51$ (silikagel, 30% etylacetat/heksan).

Kombiner metyl-2-metyltio-5-aminobenzoat (2,18 g, 11,1 mmol) og trietylortoformiat (7,4 ml, 44,3 mmol) i 20 ml iseddik. Tilsett 40 ml iseddik etter dannelse av et gult, fast materiale. Tilsett natriumazid (2,9 g, 44,3 mmol) etter 50 minutter. Oppvarm til 70 °C. Avkjøl reaksjonsblandingen til omgivende temperatur etter 2 timer og omrør. Avkjøl etter 56 timer i et isbad og fortynn med 400 ml vann under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale etter 1 time ved filtrering, skyll med vann og tørk under dannelse av metyl-2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat: $R_f = 0,90$ (silikagel, 10% metanol/etylacetat).

Kombiner metyl-2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat (0,5 g, 2,0 mmol) og en 1 M vandig løsning av natriumhydroksid (20 ml, 20 mmol) i 20 ml metanol. Juster pH etter 2 timer til ca. 2 under anvendelse av en 1 M vandig saltsyreløsning og ekstraher med etylacetat. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av tittelforbindingen: $R_f = 0,70$ (silikagel, 10% metanol/85% kloroform/5% eddiksyre).

Eksempel 51

1-(2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl))[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



51.1 Syntese av 1-(2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (0,53 g, 1,0 mmol) og 10 ml diklorometan. Tilsett 2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre (0,24 g, 1,0 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,16 g, 1,2 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,34 ml, 2,0 mmol) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,23 g, 1,2 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med etylacetat og ekstraher med saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med etylacetat, 2% metanol/etylacetat og 8% metanol/etylacetat under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og diklormetan, ekstraher med saltvann, to ganger med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og deretter en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat. Tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen. R_f = 0,34 (silikagel, 10% metanol/etylacetat).

51.2 Syntese av 1-(2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,35 g, 0,52 mmol) og 20 ml diklormetan. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,26 ml, 4 M, 1,04 mmol). Fordamp i vakuum etter 1 time under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og 50 ml dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale etter 18 timer ved filtrering som etter tørking gir tittelforbindelsen.

Fremstilling 14

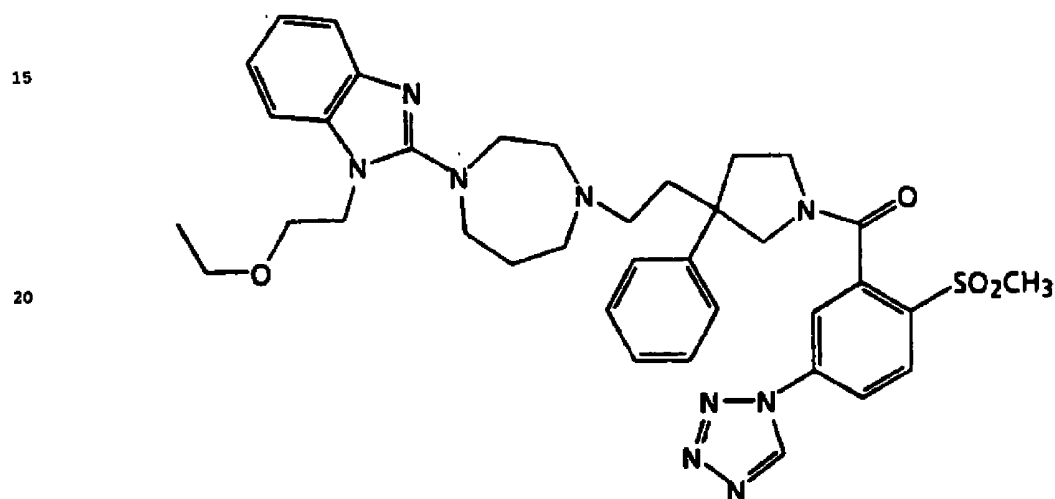
2-metylsulfonyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre

Kombiner 2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre

(0,68 g, 0,29 mmol), 3 ml 30% hydrogenperoksid og 20 ml isedik. Oppvarm til 100 °C etter 2 timer. Avkjøl til omgivende temperatur etter 2 timer og tilsett 250 ml vann under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,21$ (silikagel, 10% metanol/85% diklormetan/5% eddiksyre).

Eksempel 52

1-(2-metylsulfonyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



52.1 Syntese av 1-(2-metylsulfonyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (0,53 g, 1,0 mmol) og 10 ml diklormetan. Tilsett 2-metylsulfonyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre (0,27 g, 1,0 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,16 g, 1,2 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,34 ml, 2,0 mmol) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid (0,23 g, 1,2 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med etylacetat og ekstraher med saltvann. Tørk det organiske lag

over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 2% metanol/etylacetat og deretter 5% metanol/etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,41$ (silikagel, 10% metanol/etylacetat).

52.2 Syntese av 1-(2-metylsulfonyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

10 Kombiner 1-(2-metylsulfonyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)-benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,59 g, 0,83 mmol) og 20 ml diklormetan. Tilsett en løsning av salt-syre i dioksan (0,415 ml, 4 M, 1,66 mmol) og omrør. Fordamp i
15 vakuum etter 1 time under dannelse av et residuum. Triturer residuet med dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale etter 18 timer ved filtrering og tørk under dannelse av tittelforbindelsen.

20 Fremstilling 17

2-metoksy-5-(5-trifluormetyl-1H-tetrazol-1-yl)benzosyre

Kombiner metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat (1,8 g, 10 mmol) og pyridin (0,88 ml, 11 mmol) i 10 ml tetrahydrofuran. Avkjøl på et isbad. Tilsett trifluoreddiksyreanhydrid
25 (1,56 ml, 11 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Tilsett vann etter 2 timer og fortynn reaksjonsblandingen med etylacetat. Separer det organiske lag, ekstraher med saltvann, tørk over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av metyl-2-metoksy-5-trifluoracetylamidobenzoat.

30 Kombiner metyl-2-metoksy-5-trifluoracetylamidobenzoat (3,1 g, 15 mmol), trifenylfosfin (5,2 g, 20 mmol) og 30 ml karbontetraklorid i 30 ml tetrahydrofuran. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Tilsett 100 ml karbontetraklorid etter 18 timer og forsett oppvarmingen til tilbakeløpskokning. For-
35 damp i vakuum etter 18 timer under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på en kort kolonne av silikagel og eluer med 30% etylacetat/heksan under dannelse av metyl-2-metoksy-5-(2-trifluormetyl-2-kloriminobenzoat.

Kombiner metyl-2-metoksy-5-(2-trifluormetyl-2-klor-

iminobenzoat (3,4 g, 12 mmol) og natriumazid (3,12 g, 48 mmol) i 60 ml iseddik. Oppvarm til 70 °C. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 3 timer i et isbad, tilsett 800 ml vann og omrør under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale
 5 etter 1 time ved filtrering og tørk under dannelse av metyl-2-metoksy-5-(5-trifluormetyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoat: $R_f = 0,58$ (silikagel, 30% etylacetat/toluen).

Kombiner metyl-2-metoksy-5-(5-trifluormetyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoat (1,46 g, 5,27 mmol) og en vandig løsning av
 10 natriumhydroksid (20 ml, 2 M, 40 mmol) i 20 ml metanol/10 ml tetrahydrofuran. Juster pH på reaksjonsblandingen etter 2 timer til ca. 2 under anvendelse av 1 M vandig saltsyreløsning. Ekstraher reaksjonsblandingen med etylacetat og deretter diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over $MgSO_4$,
 15 filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,55$ (silikagel, 85% kloroform/10% metanol/5% eddiksyre).

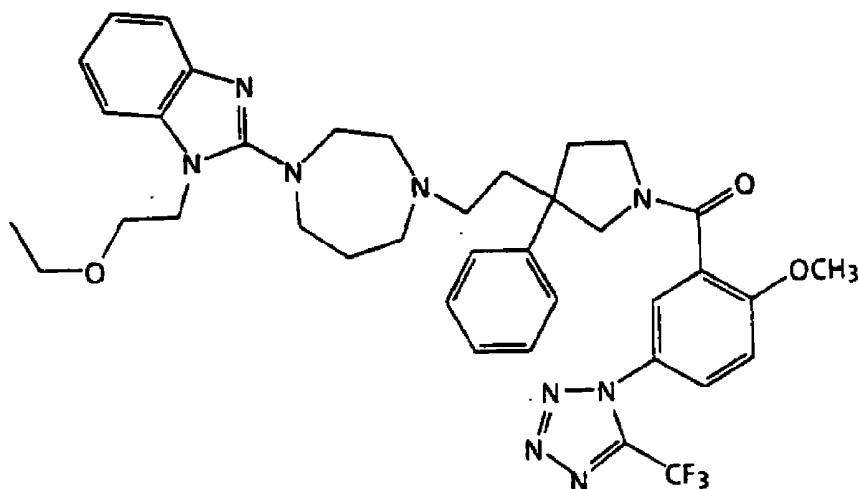
Eksempel 54

20 1-(2-metoksy-5-(5-trifluormetyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

25

30

35



54.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(5-trifluormetyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 51.1 under anvendelse av 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) og 2-metoksy-5-(5-trifluormetyl-1H-tetrazol-1-yl)benzosyre under dannelsen av tittelforbindelsen.

10 Fremstilling 18

2-metoksy-5-(5-N,N-dimetylaminometyl-1H-tetrazol-1-yl)benzo-
syre

Kombiner metyl-2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat (0,12 g, 0,5 mmol) og Eschenmoser-salt (N,N-dimetylmetylenammoniumjodid (0,28 g, 1,5 mmol) i 5 ml eddiksyre. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Fordamp i vakuum etter 8 timer under dannelsen av metyl-2-metoksy-5-(5-N,N-dimetylaminometyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoat: $R_f = 0,30$ (silikagel, etylacetat).

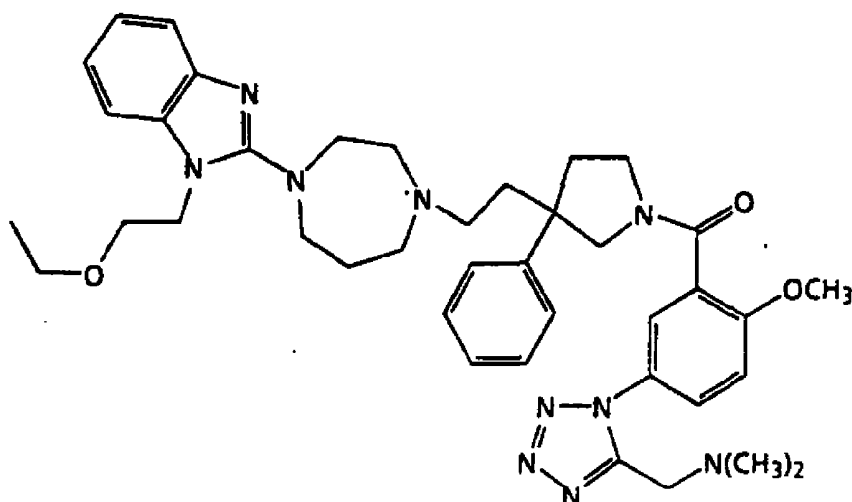
20 Eksempel 55

1-(2-metoksy-5-(5-N,N-dimetylaminometyl-1H-tetrazol-1-yl)-
benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-
diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

25

30

35



55.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(5-N,N-dimetylaminometyl-1H-tetrazol)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 51.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-(5-N,N-dimetylaminometyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelse av tittelforbindelsen.

10

Fremstilling 19

2-metylsulfinyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesyre

Kombiner 2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesyre (0,50 g, 2,0 mmol), 20 ml pyridin og 20 ml vann. Avkjøl i et isbad. Tilsett fenyltrimetylammoniumtribromid (0,75 g, 2 mmol) og 20 ml tetrahydrofuran. Oppvarm til omgivende temperatur. Tilsett etter 1 time en løsning av 1 g natriumbisulfitt i 1 ml vann. Ekstraher reaksjonsblandingen med etylacetat og deretter diklormetan. Kombiner de organiske lag, tørk over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum, tittelforbindelsen. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med etylacetat og deretter 10% metanol/etylacetat under dannelse av metyl-2-metylsulfinyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)-benzoat.

Kombiner metyl-2-metylsulfinyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)-benzoat (0,46 g, 1,73 mmol) og en 1 M vandig løsning av natriumhydroksid (30 ml, 30 mmol) i 10 ml metanol og 10 ml tetrahydrofuran. Juster pH etter 1 time til ca. 2 under anvendelse av en 1 M vandig saltsyreløsning og ekstraher med etylacetat og deretter diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over MgSO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: R_f = 0,15 (silikagel, 10% metanol/85% diklormetan/5% eddiksyre).

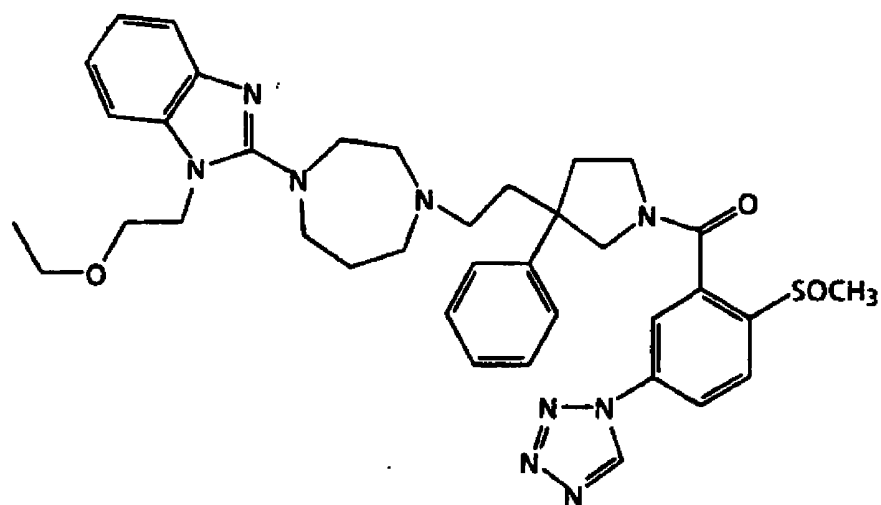
35

Eksempel 56**1-(2-metylsulfinyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin**

5

10

15



20 **56.1 Syntese av 1-(2-metylsulfinyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzo-**
yl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt
 25 (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (0,46 g, 1,0 mmol) og 20 ml diklorometan. Tilsett 2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre (0,32 g, 1,3 mmol), 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,2 g, 1,5 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydro-
 30 klorid (0,29 g, 1,5 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,34 ml, 2 mmol). Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med etylacetat og ekstraher med saltvann, tørk det organiske lag over MgSO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sek-
 35 vensvis med etylacetat og deretter 10% metanol/etylacetat under dannelse av tittelforbindelsen.

56.2 Syntese av 1-(2-metylsulfinyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 53.2 under anvendelse av 1-(2-metylsulfinyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,34 g, 0,49 mmol) under dannelsen av tittelforbindelsen.

10 Fremstilling 20

2-klor-3,4,5-trimetoksybenzosyre

Kombiner metyl-2-amino-3,4,5-trimetoksybenzoat (4,8 g, 20 mmol) og 20 ml diklormetan. Avkjøl i et isbad. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (10 ml, 4 M, 40 mmol).
 15 Tilsett 20 ml polyetylenglykol 200 etterfulgt av natriumnitritt (2,76 g, 40 mmol). Tilsett etter 10 minutter kopper(I)klorid (3,96 g, 40 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur. Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med etylacetat og ekstraher med en 1 M vandig løsning av natriumhydroksid og
 20 deretter saltvann. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum, tittelforbindelsen. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med heksan og deretter 5% etylacetat/heksan under dannelsen av metyl-2-klor-3,4,5-trimetoksybenzoat: $R_f = 0,7$ (silikagel, 20% etylacetat/toluen).
 25

Kombiner metyl-2-klor-3,4,5-trimetoksybenzoat (2,0 g, 7,8 mmol) og en 1 M vandig løsning av natriumhydroksid (100 ml, 100 mmol) i 50 ml metanol. Juster pH etter 6 timer til ca. 2 under anvendelse av en 1 M vandig saltsyreløsning og
 30 ekstraher med diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,81$ (silikagel, 10% metanol/85% kloroform/5% eddiksyre).

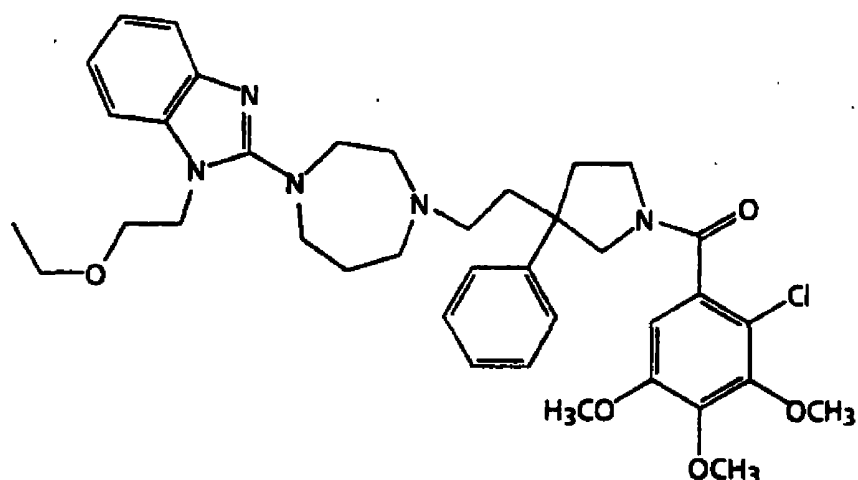
Eksempel 57

1-(2-klor-3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

5

10

15



20 57.1 Syntese av 1-(2-klor-3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-klor-3,4,5-trimetoksybensoyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelse av tittelforbindelsen.

30 Fremstilling 21

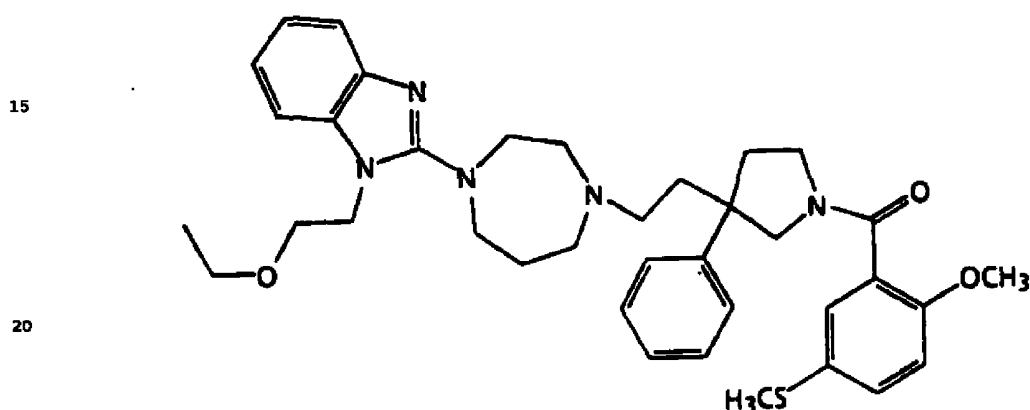
2-metoksy-5-metyltiobenzosyre

Kombiner i henhold til metoden ifølge J. Organometallic Chem., 132, 321 (1977), 4-metoksytioanisol (6,3 ml, 45,3 mmol) og 90 ml tetrahydrofuran. Avkjøl i et isbad. Tilsett dråpevis en løsning av n-butyllitium (20 ml, 2,5 M, 50 mmol). Hell reaksjonsblandingen etter 2,5 timer over i friskt knust tørris. Tilsett dietyleter og tillat tørrisen å forsvinne. Fortynn reaksjonsblandingen med dietyleter og vann

og 50 ml 0,5 M vandig natriumhydroksid. Separer lagene og ekstraher det vandige lag med dietyleter. Surgjør det vandige lag med ca. 9,0 ml av en 12 M vandig saltsyreløsning. Ekstraher det surgjorte, vandige lag tre ganger med etylacetat. Kombiner etylacetatekstraktene, ekstraher med saltvann, tørk over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittel-forbindelsen.

Eksempel 58

10 1-(2-metoksy-5-metyltiobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



25 58.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-metyltiobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-metyltiobenzosyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelsen av tittel-forbindelsen.

35 Fremstilling 22

2-metoksy-5-metylsulfinylbenzosyre

Kombiner 2-metoksy-5-metyltiobenzosyre (6,82 g, 34,4 mmol) og 65 ml metanol. Avkjøl i et isbad. Tilsett langsomt og dråpevis tionylklorid (2,8 ml, 38 mmol). Oppvarm til

omgivende temperatur. Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 25% heksan/diklormetan under dannelsen av metyl-2-metoksy-5-metyltiobenzoat: $R_f = 0,06$ (silikagel, 65% heksan/diklormetan).

Kombiner alternativt metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat (1,0 g, 5,6 mmol) og 12 M vandig saltsyreløsning (1,2 g) og avkjøl på et isbad. Tilsett en løsning av natriumnitritt (0,37 g, 5,3 mmol) i 3 ml vann. Tilsett etter 1,5 time etylxantinsyre, natriumsalt (0,76 g, 6,3 mmol) og natriumkarbonat (0,67 g, 6,3 mmol). Fordamp i vakuum etter 2 timer og tilsett natriumsulfid (0,69 g, 2,7 mmol) og 10 ml av en 1 M vandig natriumhydroksidløsning. Tilsett etter 4 timer dimetylsulfat og oppvarm til tilbakesløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 24 timer, surgjør med 12 M saltsyreløsning og ekstraher med etylacetat. Separer det organiske lag, ekstraher med saltvann, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat/hexan 2/1 under dannelsen av metyl-2-metoksy-5-metyltiobenzoat. Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$: C 54,53; H 5,08. Funnet: C 54,64; H 4,95.

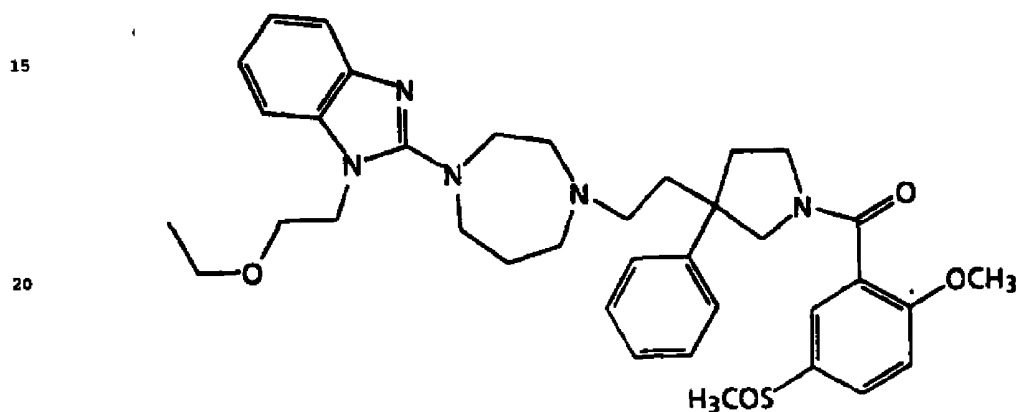
Kombiner metyl-2-metoksy-5-metyltiobenzoat (3,0 g, 14,1 mmol), 10 ml pyridin og 10 ml vann. Avkjøl i et isbad. Tilsett porsjonsvis fenyltrimetylammoniumtribromid (5,84 g, 15,5 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 30 minutter. Tilsett en løsning av 1,6 g natriumbisulfitt i 4 ml vann etter 3 timer. Tilsett etter 10 minutter 11 ml av en 12 M vandig saltsyreløsning og vann. Ekstraher reaksjonsblandingen fire ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag, ekstraher med saltvann, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelsen av metyl-2-metoksy-5-metylsulfinylbenzoat: smp.: 64-66 °C. Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$: C 52,62; H 5,30. Funnet: C 52,51; H 5,37.

Kombiner metyl-2-metoksy-5-metylsulfinylbenzoat (2,37 g, 12,0 mmol) og en 1 M vandig løsning av kaliumhydroksid (13 ml, 13 mmol). Oppvarm til tilbakesløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 2 timer og juster pH til ca.

2 under anvendelse av en 1 M vandig saltsyreløsning (14,5 ml, 14,5 mmol). Fordamp i vakuum under dannelse av et fast materiale. Kombiner det faste materiale og diklormetan og omrør. Dekanter løsningsmidlet og tilsett ytterligere diklormetan. 5 Dekanter igjen og kombiner med det første dekantat, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittel-forbindelsen.

Eksempel 59

10 1-(2-metoksy-5-metylsulfinylbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



25

59.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-metylsulfinylbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-metylsulfinylbenzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) som etter kromatografi på silikagel og eluering med 10% metanol/- 35 diklormetan gir tittelforbindelsen.

Fremstilling 23

2-metoksy-5-metylsulfonylbenzoesyre

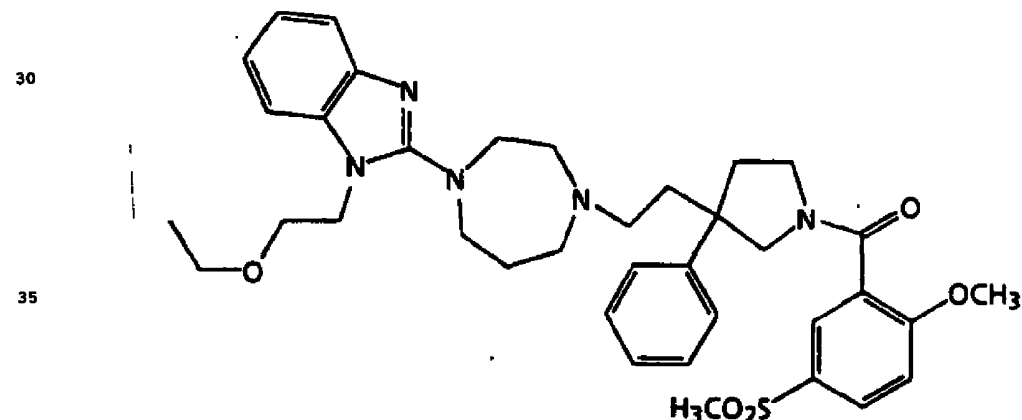
Kombiner metyl-2-metoksy-5-metyltiobenzoat (1,30 g,

6,1 mmol) og 50 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett m-klorperbenzosyre (5,28 g, 50%, 1,53 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 10 minutter. Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med diklormetan. Ekstraher med en mettete, vandig løsning av natriumbikarbonat og deretter saltvann. Tørk de kombinerte, organiske lag over $MgSO_4$; filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 5% etylacetat/diklormetan under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og diklormetan, ekstraher med en mettete, vandig løsning av natriumbikarbonat og deretter saltvann, tørk over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Krystalliser residuet fra etylacetat/heksan under dannelsen av metyl-2-metoksy-5-metylsulfonylbenzoat: smp.: 113-115 °C.

Kombiner metyl-2-metoksy-5-metylsulfonylbenzoat (2,24 g, 9,2 mmol) og en 1 M vandig kaliumhydroksidløsning (10 ml, 10 mmol). Oppvarm til tilbakeløpskokning. Filtrer etter 2 timer mens blandingen fremdeles er varm, avkjøl på et isbad og surgjør ved dråpevis tilsetning av 11 ml av en 1 M vandig saltsyreløsning under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering, skyll med vann og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 60

1-(2-metoksy-5-metylsulfonylbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



60.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-metylsulfonylbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-metylsulfonylbenzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelse av tittelforbindelsen.

10

60.2 Syntese av 1-(2-metoksy-5-metylsulfonylbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(2-metoksy-5-metylsulfonylbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,45 g, 0,66 mmol) og 10 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,34 ml, 4 M, 1,36 mmol). Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelse av et residuum. Tilsett 2 ml metanol og tilsett dietyleter under kraftig omrøring under dannelse av et fast materiale. Dekanter, oppsamle det faste materiale og tørk under dannelse av tittelforbindelsen.

20

Fremstilling 24

25 3-metoksy-4,5-metylendioksybenzoesyre

Kombiner metyl-3-metoksy-4,5-dihydroksybenzoat (0,93 g, 4,6 mmol) og kaliumkarbonat (3,2 g, 23,4 mmol) i 25 ml aceton og 25 ml dimetylformamid. Tilsett diiodmetan (6,3 g, 23,3 mmol). Oppvarm til tilbakeleppskokning. Avkjøl etter 24 timer i et isbad, surgjør med 35 ml av en 1 M vandig saltsyreløsning og ekstraher to ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag og ekstraher med saltvann. Tørk over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av metyl-3-metoksy-4,5-metylendioksybenzoat.

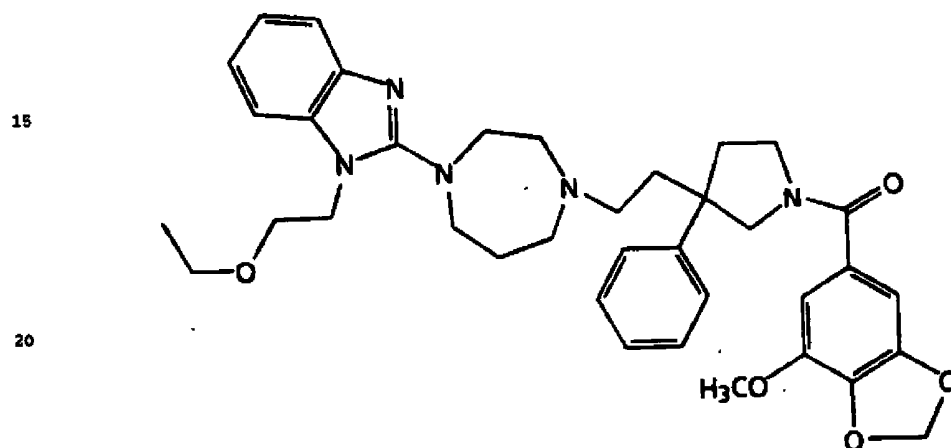
35

Kombiner metyl-3-metoksy-4,5-metylendioksybenzoat (0,84 g, 4,0 mmol) og 25 ml tetrahydrofuran. Tilsett en 1 M vandig løsning av litiumhydroksid (8,0 ml, 8,0 mmol). Oppvarm til tilbakeleppskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 4 timer, konsentrer i vakuum for å fjerne mesteparten av

tetrahydrofuranet. Ekstraher med etylacetat. Avkjøl på et isbad og surgjør det vandige lag med en 6 M vandig saltsyreløsning under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 61

1-(3-metoksy-4,5-metylendioksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



61.1 Syntese av 1-(3-metoksy-4,5-metylendioksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 3-metoksy-4,5-metylendioksybenzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyre-salt) under dannelsen av tittelforbindelsen.

Fremstilling 25

3-metoksy-4,5-etylendioksybenzoesyre

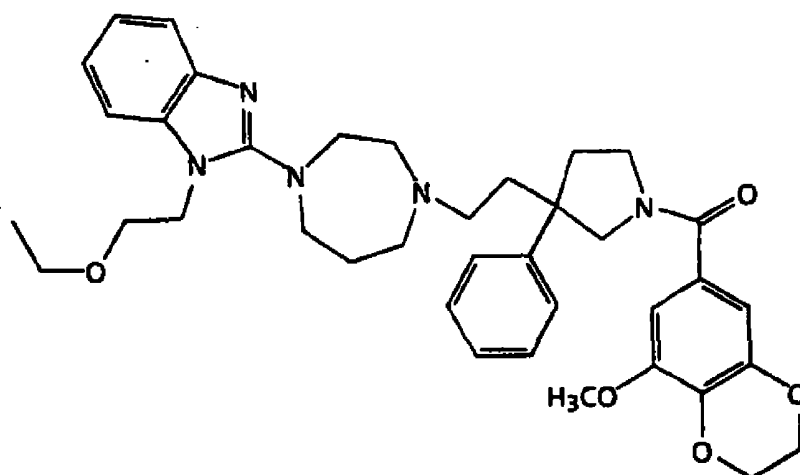
Kombiner metyl-3-metoksy-4,5-dihydroksybenzoat (0,5 g, 2,5 mmol) og kaliumkarbonat (1,74 g, 12,65 mmol) i

25 ml aceton. Tilsett dibrometan (2,37 g, 12,65 mmol). Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 24 timer på et isbad, surgjør med 35 ml av en 1 M vandig saltsyreløsning, tilsett 25 ml vann og ekstraher tre ganger med etylacetat. Kombiner de
 5 organiske lag og ekstraher med saltvann. Tørk over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av metyl-3-metoksy-4,5-etylendioksybenzoat.

Kombiner metyl-3-metoksy-4,5-etylendioksybenzoat (0,46 g, 2,0 mmol) og 15 ml tetrahydrofuran. Tilsett en 1 M
 10 vandig løsning av litiumhydroksid (2,5 ml, 2,5 mmol). Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 15 timer, konsentrer i vakuum for å fjerne mesteparten av tetrahydrofuranet. Avkjøl i et isbad og surgjør med en 1 M vandig saltsyreløsning under dannelse av et fast materiale.
 15 Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 62

1-(3-metoksy-4,5-etylendioksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksy-etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



62.1 Syntese av 1-(3-metoksy-4,5-etylendioksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under an-

vendelse av 3-metoksy-4,5-etylendioksybenzosyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt)
 5 under dannelse av tittelforbindelsen.

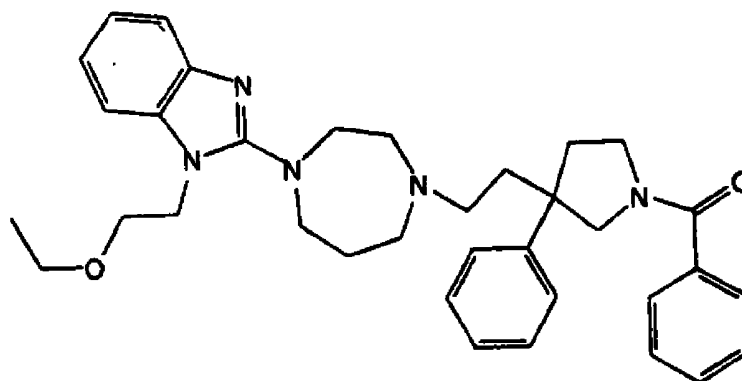
Eksempel 63

1-benzoyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

10

15

20



63.1 Syntese av 1-benzoyl-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-
 25 (R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (11,1 g, 18,3 mmol) og 200 ml
 aceton/vann (1/1). Avkjøl til ca. 0 °C i et isbad og tilsett
 natriumbikarbonat (10,6 g, 217,6 mmol). Oppvarm til omgivende
 temperatur og tilsett langsomt en løsning av benzoylklorid
 (4,2 g, 365 mmol) i 10 ml aceton. Filtrer etter 18 timer og
 30 fortynn filtratet med etylacetat. Ekstraher det fortynnede
 filtrat med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og der-
 etter saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og
 fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer
 residuet på silikagel og eluer med diklormetan/metanol 95/5
 35 under dannelse av tittelforbindelsen: R_f = 0,81 (silikagel,
 diklormetan/metanol 95/5).

63.2 Syntese av 1-benzoyl-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-benzoyl-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin
5 under dannelse av tittelforbindelsen.

63.3 Syntese av 1-benzoyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 8.4 under an-
10 vendelse av 1-benzoyl-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-pyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen.

Fremstilling 26

2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzoylchlorid

15 Kombiner 5-formylsalisylsyre (5,0 g, 30,1 mmol), kaliumkarbonat (16,6 g, 120,4 mmol) og metyljodid (34,06 g, 240 mmol) og 20 ml aceton. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 12 timer og ekstraher fem ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag og ekstraher med saltvann. Tørk over
20 MgSO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat/heksan 1/1 under dannelse av metyl-2-metoksy-5-formylbenzoat: R_f = 0,44 (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

Kombiner metyl-2-metoksy-5-formylbenzoat (0,1 g,
25 0,5 mmol) og 2 ml tetrahydrofuran. Avkjøl på et isbad. Tilsett en løsning av borantetrahydrofurankompleks (0,17 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 0,17 mmol). Tilsett igjen etter 1,5 time en løsning av borantetrahydrofurankompleks (0,17 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 0,17 mmol). Tilsett etter 2 timer 2 ml av en 1 M
30 vandig løsning av saltsyre og omrør. Fortynn reaksjonsblandingen etter 15 minutter med etylacetat. Separer lagene, ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat og kombiner de organiske lag. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av metyl-2-metoksy-5-hydrok-
35 symetylbenzoat: R_f = 0,32 (silikagel, etylacetat).

Kombiner metyl-2-metoksy-5-hydroksymetylbenzoat (1,34 g, 6,8 mmol) og 1,4 ml N,N-diisopropyletylamin i 25 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett dråpevis 0,56 ml metansulfonylchlorid. Oppvarm til omgivende temperatur etter

30 minutter. Fortynn etter 2 timer med diklormetan og ekstraher med 1 M saltsyreløsning og 5% natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av metyl-2-metoksy-5-klormetylbenzoat: $R_f = 0,64$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

Kombiner tetrazol (0,45 g, 6,42 mmol) og 6 ml dimetylformamid. Avkjøl på et isbad og tilsett natriumhydrid (0,26 g, 60% i olje, 6,5 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 30 minutter. Tilsett en løsning av metyl-2-metoksy-5-klormetylbenzoat (1,13 g, 4,12 mmol) i 10 ml dimetylformamid. Oppvarm til 75 °C. Fordel reaksjonsblandingen etter 5,5 timer mellom vann og etylacetat. Ekstraher det organiske lag med vann, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 7/3 heksan/etylacetat under dannelse av metyl-2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzoat: $R_f = 0,67$ (silikagel, etylacetat).

Kombiner metyl-2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzoat (0,45 g, 1,73 mmol) og 10 ml metanol/tetrahydrofuran (1/1). Tilsett en 1 M vandig løsning av litiumhydroksid (5,8 ml, 5,8 mmol). Fordel reaksjonsblandingen etter 4 timer mellom vann og etylacetat. Surgjør det vandige lag med en 10% vandig sitronsyreløsning, ekstraher fire ganger med etylacetat, kombiner etylacetatlagene, tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av 2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzosyre: $R_f = 0,60$ (silikagel, 1/1 metanol/diklormetan).

Kombiner 2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzosyre (0,35 g, 1,5 mmol) og 25 ml diklormetan. Tilsett dråpevis oksalyklorid (0,21 ml, 2,35 mmol) etterfulgt av 5 dråper dimetylformamid. Fordamp i vakuum etter 4 timer og tørk under dannelse av tittelforbindelsen.

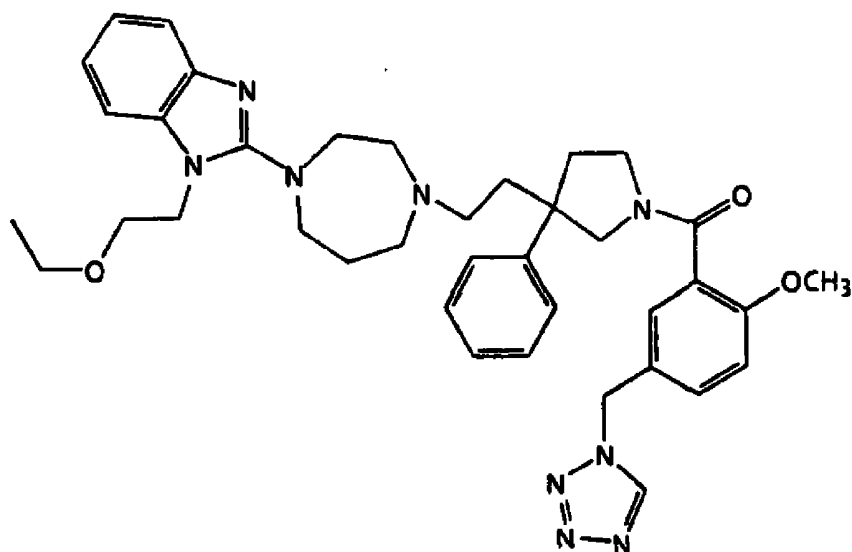
Eksempel 64**1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin**

5

10

15

20

**64.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin**

- 25 Kombiner 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoyl-vinsyresalt) (0,69 g, 1,49 mmol) og natriumbikarbonat (0,93 g, 11,07 mmol) i 40 ml aceton/vann (1/1). Avkjøl på et isbad.
- 30 Tilsett en løsning av 2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)-benzoylchlorid (0,38 g, 1,49 mmol) i 25 ml aceton. Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med etylacetat og ekstraher to ganger med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer
- 35 og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat og deretter metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk 10/90/0,1 under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,82$ (silikagel, metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk

10/90/0,1).

64.2 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzo-yl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzo-yl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,35 g, 0,52 mmol) og 10 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad og tilsett en løsning av salt-
 10 syre i dioksan (0,26 ml, 4 M, 1,04 mmol). Fordamp i vakuum etter 15 minutter under dannelsen av tittelforbindelsen.

Fremstilling 27

2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzoylchlorid

15 Kombiner triazol (0,72 g, 10,4 mmol) og 6 ml dimetylformamid. Avkjøl på et isbad og tilsett natriumhydrid (0,42 g, 60% i olje, 10,4 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 30 minutter. Tilsett en løsning av metyl-2-metoksy-5-klor-metylbenzoat (1,85 g, 6,74 mmol) i 6 ml dimetylformamid. Opp-
 20 varm til 75 °C. Fordel reaksjonsblandingen etter 3 timer mellom vann og etylacetat. Ekstraher det organiske lag med vann, tørk over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 95/5 diklormetan/metanol inneholdende 0,5% konsentrert,
 25 vandig ammoniakk under dannelsen av metyl-2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzoat: R_f = 0,1 (silikagel, 1/1 heksan/-etylacetat).

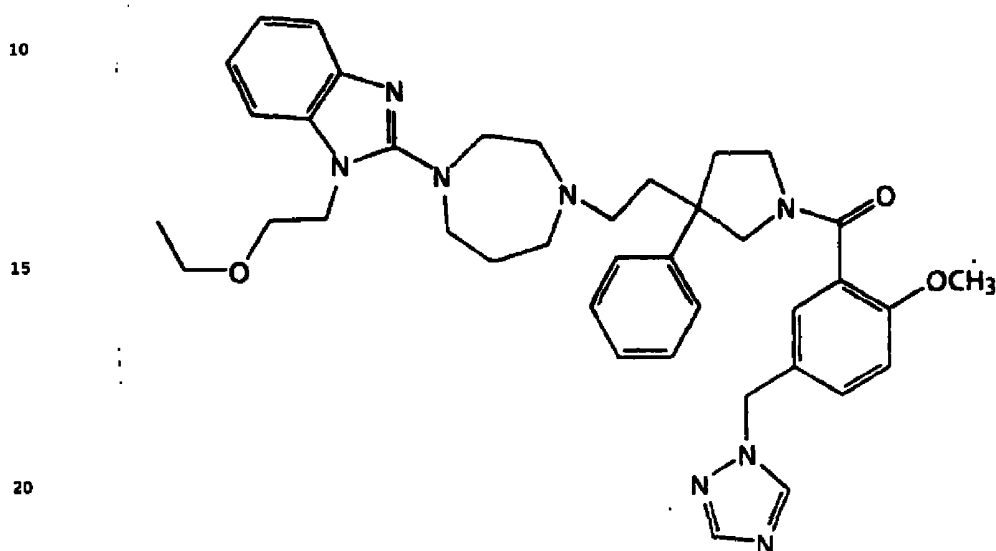
Kombiner metyl-2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)-benzoat (1,14 g, 4,61 mmol) og 30 ml metanol/tetrahydrofuran
 30 (1/1). Tilsett en 1 M vandig løsning av litiumhydroksid (15 ml, 15 mmol). Surgjør reaksjonsblandingen etter 4 timer med en 10% vandig sitronsyreløsning, tilsett vann og ekstraher to ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, tørk over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av 2-metok-
 35 sy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzosyre: R_f = 0,09 (silikagel, etylacetat).

Kombiner 2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzosyre (0,22 g, 0,94 mmol) og 50 ml diklormetan. Tilsett dråpevis oksalyklorid (0,14 ml, 1,6 mmol) etterfulgt av 5 dråper di-

metylformamid. Fordamp i vakuum etter 4 timer og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 65

5 1-(2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



65.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzoyl)-
3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-
1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,48 g, 1,04 mmol), 0,35 ml N,N-diisopropyletylamin og 2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzoylchlorid (0,22 g, 0,94 mmol) i 50 ml tetrahydrofuran. Fortynn reaksjonsblandingen etter 18 timer med etylacetat og ekstraher med en mett, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk 10/90/0,5 under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,68 (silikagel, metanol/diklormetan/konsentrert, vandig ammoniakk 10/90/0,1).

65.2 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 64.2 under anvendelse av 1-(2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,28 g, 0,49 mmol) under dannelsen av tittelforbindelsen.

10 Fremstilling 28

4-(1-(2-(1H-imidazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt

Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl-4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (1,0 g, 2,77 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,79 g, 6,1 mmol) og 10 ml diklormetan. Avkjøl i et isbad. Tilsett dråpevis metansulfonylchlorid (0,41 g, 3,6 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 1 time og fortynn reaksjonsblandingen med diklormetan. Ekstraher med en 1 M vandig saltsyreløsning og tre ganger med mettet, vandig natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-metansulfonyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: R_f = 0,58 (silikagel, etylacetat).

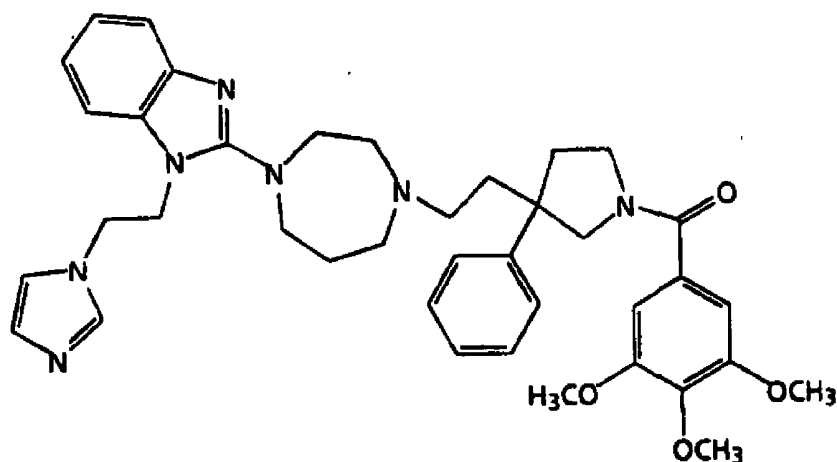
Kombiner imidazol (0,08 g, 1,2 mmol) og 2 ml dimetylformamid. Avkjøl på et isbad og tilsett natriumhydrid (0,04 g, 60% i olje, 1,2 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 30 minutter. Tilsett en løsning av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-metansulfonyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,35 g, 0,80 mmol) i 2 ml dimetylformamid. Oppvarm til 75 °C. Fordel reaksjonsblandingen etter 12 timer mellom vann og diklormetan. Ekstraher det organiske lag to ganger med vann, tørk over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-(1H-imidazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: R_f = 0,44 (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-(1H-benzimida-

zol-2-yl)[1,4]diazepan (0,22 g, 0,54 mmol), 57% hydrojodsyre (0,25 ml, 1,13 mmol), 10 ml metanol og oppvarm til tilbake-løpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 20 timer og for-damp i vakuum under dannelse av et residuum. Triturer residuet
 5 med dietyleter under dannelse av et fast materiale. Dekanter og tilsett dietyleter gjentakende ganger før oppsamling av det faste materiale ved filtrering, skyll med dietyleter og tørk i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

10 Eksempel 66

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-imidazol-1-yl)-etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



30 66.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-imidazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,34 g, 0,60 mmol), 4-(1-(2-(1H-imidazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-
 35 hydrojodsyresalt (0,27 g, 0,60 mmol) og diisopropyletylamin (0,31 g, 2,39 mmol) i 10 ml acetonitril. Oppvarm til tilbake-løpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 12 timer og fortynn reaksjonsblandingen med diklormetan og ekstraher to ganger med vann. Tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og

fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 10% metanol/diklormetan/-0,5% konsentrert, vandig ammoniakk) under dannelsen av tittel-forbindelsen: $R_f = 0,32$ (silikagel, 10% metanol/diklormetan/-0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

66.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-imidazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-imidazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,26 g, 0,39 mmol) og 10 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,195 ml, 4 M, 0,78 mmol). Oppvarm til tilbakeløpskokning. Fordamp i vakuum etter 1 time under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med 50 ml dietyleter og omrør under dannelsen av et fast materiale. Dekanter løsningsmidlet etter 12 timer og oppsamle det faste materiale under dannelsen av tittel-forbindelsen.

20 Fremstilling 29

4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan-hydrojodsyresalt

Fremstill ved metoden ifølge fremstilling 28 under anvendelse av triazol (0,045 g, 1,13 mmol) og 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-metansulfonyloksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,33 g, 0,75 mmol) under dannelsen av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: $R_f = 0,32$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

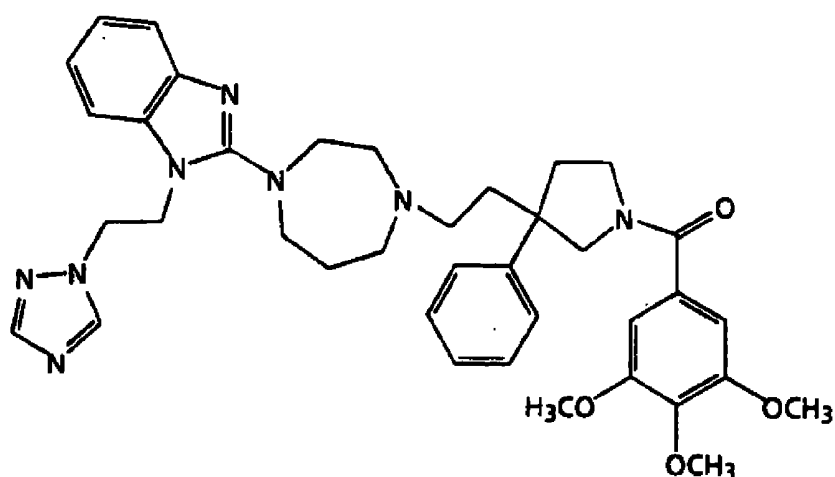
Fremstill ved metoden ifølge fremstilling 28 under anvendelse av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,22 g, 0,54 mmol) under dannelsen av tittel-forbindelsen.

Eksempel 67**1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)ethyl)-3-fenylpyrrolidin**

5

10

15



20 **67.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-ethyl)-3-fenylpyrrolidin**

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 66.1 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloxyetyl)pyrrolidin (0,25 g, 0,54 mmol), 4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,31 g, 0,54 mmol) under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,41$ (silikagel, 10% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

30

67.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-ethyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

35 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 66.2 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-ethyl)-3-fenylpyrrolidin (0,31 g, 0,46 mmol) under dannelsen av tittelforbindelsen.

Fremstilling 304-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-
diazepan-hydrojodsyresalt

Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-hydroksyetyl)-
 5 1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (1,0 g, 2,77 mmol), tri-
 fenylfosfin (0,73 g, 2,78 mmol) og tetrazol (0,24 g,
 3,38 mmol) i 25 ml tetrahydrofuran. Tilsett en løsning av
 dietylazodikarboksyilat (0,59 g, 3,38 mmol) i 1 ml tetrahydro-
 furan. Konsentrer i vakuum etter 12 timer under dannelse av et
 10 residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1
 etylacetat/heksan under dannelse av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-
 (1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: R_f = 0,57 (silikagel, 1/1 heksan/etylacetat).

Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-(1H-tetrazol-
 15 1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (2,06 g) og
 15 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (4 ml,
 4 M, 16 mmol) og omrør. Tilsett etter 4 timer en 1 N vandig
 løsning av natriumhydroksid inntil pH er ca. 14. Konsentrer i
 vakuum for å fjerne mesteparten av metanolen og ekstraher
 20 5 ganger med diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag
 over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av
 et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med
 10% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk
 under dannelse av 4-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)etyl)-1H-benzimi-
 25 dazol-2-yl)[1,4]diazepan: R_f = 0,30 (silikagel, 10% metanol/di-
 klormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

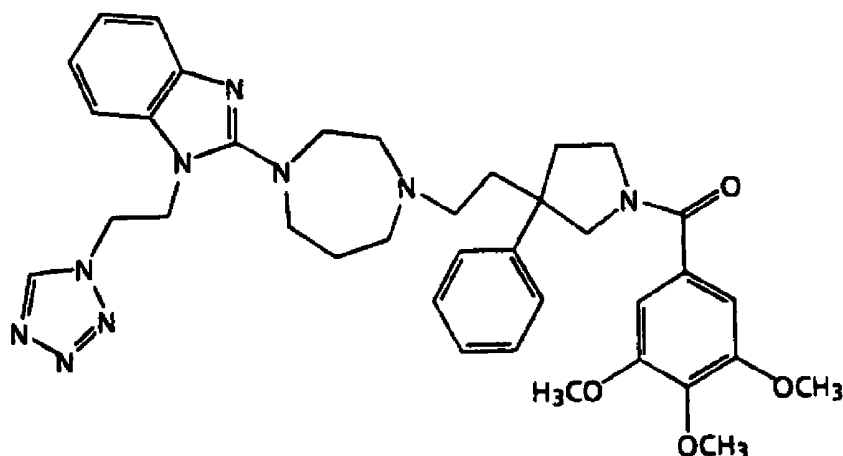
Kombiner 4-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)etyl)-1H-benzimi-
 dazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,30 g, 0,96 mmol) og 10 ml metanol.
 Tilsett hydrojodsyre (0,27 ml, 57%, 2,02 mmol). Fordamp i
 30 vakuum etter 2 timer under dannelse av et residuum. Triturer
 residuet med ca. 20 ml dietyleter under dannelse av et fast
 materiale. Oppsamle det faste materiale og tørk under dannelse
 av tittelforbindelsen.

Eksempel 68**1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)ethyl)-3-fenylpyrrolidin**

5

10

15



20 **68.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)ethyl)-3-fenylpyrrolidin**

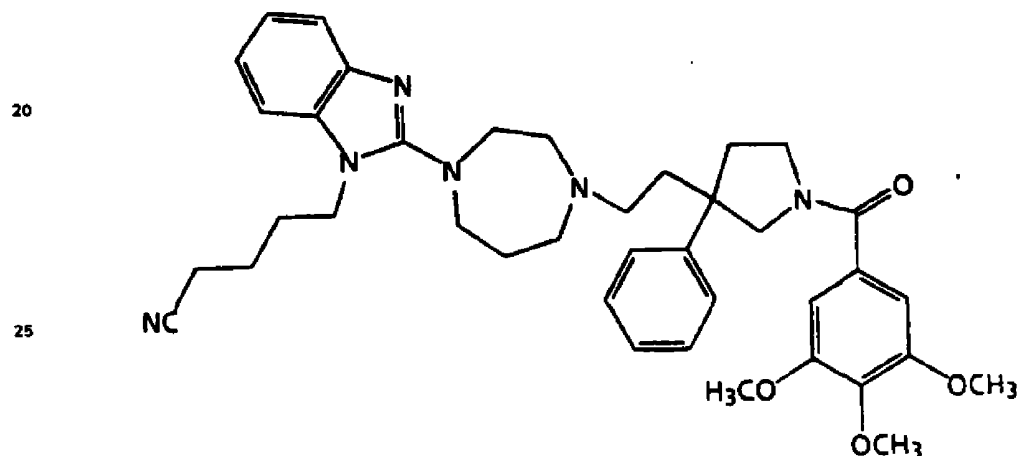
Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin (0,34 g, 0,72 mmol), 4-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepanhydrojodsyresalt (0,41 g, 0,72 mmol) og diisopropyletylamin (0,33 g, 2,53 mmol) i 10 ml acetonitril. Oppvarm til tilbake-løpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 12 timer og fortynn reaksjonsblandingen med diklormetan og ekstraher to
30 ganger med vann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk. Kombiner de produktholdige fraksjoner, fordamp i vakuum, oppløs i diklormetan og ekstra-
35 her med vann, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,30$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

68.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin-hydrojodsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,33 g, 0,48 mmol) og 10 ml metanol. Tilsett hydrojodsyre (0,13 ml, 57%, 1,0 mmol). Fordamp i vakuum etter 4 timer under dannelse av et residuum. Triturer residuet med ca. 20 ml dietyleter og omrør under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale og tørk under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 69

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-cyanbutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



69.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-cyanbutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,1 g, 0,17 mmol) og 2 ml dimetylformamid. Tilsett natriumhydrid (8 mg, 60% i olje, 0,34 mmol). Tilsett etter 12 timer 1-brom-4-cyanbutan (27 mg, 0,17 mmol). Tilsett 5 ml vann etter 1,5 time og 20 ml diklormetan. Separer lagene og ekstraher det

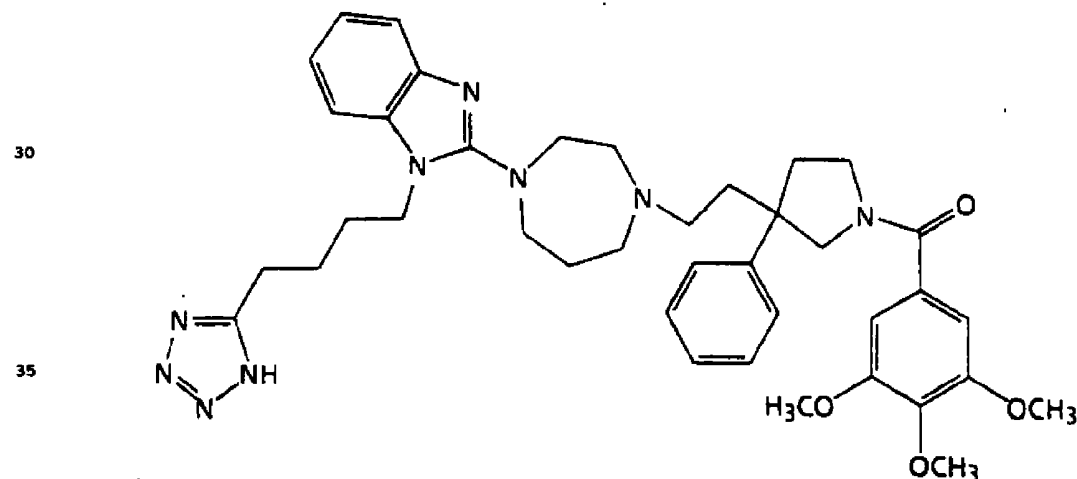
vandige lag to ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,26$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

69.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-cyanbutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-cyanbutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,12 g, 0,19 mmol) og 10 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,093 ml, 4 M, 0,37 mmol) og omrør. Fordamp i vakuum etter 12 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med ca. 20 ml dietyleter under dannelsen av et fast materiale. Dekanter løsningsmidlet og tilsett dietyleter tre ganger. Oppsamle det faste materiale og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 70

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-(1H-tetrazol-5-yl)-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



70.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-
 5 cyanbutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,45 g, 0,67 mmol), natriumazid (0,13 g, 2,04 mmol) og trietylammoniumhydroklorid (0,14 g, 1,03 mmol) i 6 ml N-metylpyrrolidinon. Oppvarm til 150 °C. Avkjøl til omgivende temperatur etter 4 timer og fordel reaksjonsblandingen
 10 mellom vann og etylacetat. Separer lagene og ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Juster pH på det vandige lag til ca. 1 under anvendelse av en 1 M vandig saltsyreløsning. Ekstraher igjen det vandige lag tre ganger med etylacetat og to ganger med diklormetan. Mett det vandige lag med
 15 natriumklorid og ekstraher igjen fire ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag, tørk over MgSO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 20% metanol/diklormetan under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,33 (silikagel, 20% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).
 20

Fremstilling 31

3-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre

Fremstill ved metoden ifølge fremstilling 11 under
 25 anvendelse av etyl-3-aminobenzoat under dannelsen av 3-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat: R_f = 0,51 (silikagel, 1/1 etylacetat/-heksan).

Kombiner etyl-3-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat (4,93 g, 22,6 mmol) og 100 ml tetrahydrofuran/25 ml vann. Tilsett
 30 litiumhydroksid (1,9 g, 45,2 mmol) og oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 2 timer og ekstraher reaksjonsblandingen fem ganger med en 1 M vandig natriumhydroksidløsning. Kombiner de vandige lag og ekstraher med etylacetat. Surgjør de vandige lag med en 1 M vandig salt-
 35 syreløsning (pH ca. 1) under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering under dannelsen av tittelforbindelsen.

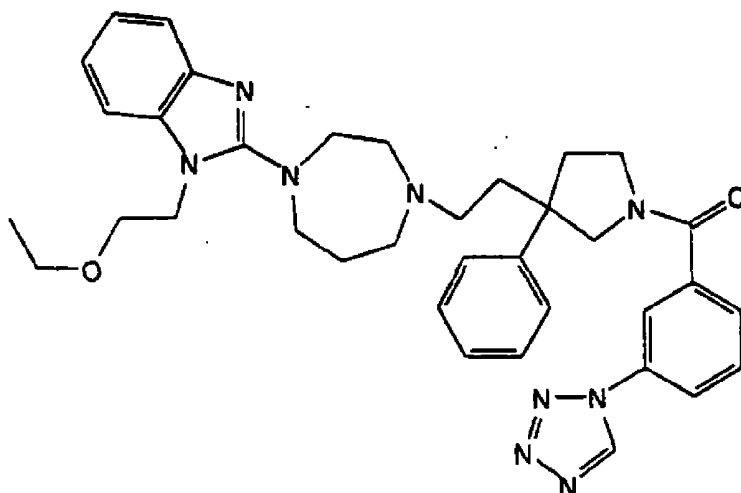
Eksempel 71

1-(3-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

5

10

15



20

71.1 Syntese av 1-(3-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

25

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 3-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-((2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelse av tittelforbindelsen.

Fremstilling 32

30

2-metoksy-5-(5-metylsulfonyltetrazol-1-yl)benzoesyre

35

Kombiner i henhold til metoden ifølge Tet. Let., 26, 1661 (1985), metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat (0,5 g, 2,76 mmol) og di-2-pyridyltionokarbonat (0,64 g, 2,76 mmol) i 10 ml diklormetan. Fortynn reaksjonsblandingen etter 30 minutter med diklormetan og ekstraher fem ganger med vann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av metyl-2-metoksy-5-isotiocyanatobenzoat: $R_f = 0,51$ (silikagel, diklormetan).

Kombiner metyl-2-metoksy-5-isotiocyantobenzoat (0,61 g, 2,71 mmol), natriumazid (0,25 g, 3,87 mmol), ammoniumklorid (0,23 g, 4,35 mmol) i 10 ml vann. Oppvarm til 70 °C. Avkjøl til omgivende temperatur etter 2 timer og surgjør til
 5 pH 1 under anvendelse av en 1 M vandig saltsyreløsning under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering under dannelse av metyl-2-metoksy-5-(5-tio-1H-tetrazol-1-yl)benzoat: $R_f = 0,45$ (silikagel, 1/1 etylacetat/-heksan).

10 Kombiner metyl-2-metoksy-5-(5-tio-1H-tetrazol-1-yl)-benzoat-metyljodid (1,2 g, 8,45 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,09 g, 8,45 mmol) og 75 diklormetan. Ekstraher reaksjonsblandingen etter 20 timer to ganger med en mettet, vandig ammoniumkloridløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , fil-
 15 trer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1% aceton/diklormetan under dannelse av metyl-2-metoksy-5-(5-metyltio-1H-tetrazol-1-yl)benzoat: $R_f = 0,43$ (silikagel, 1% aceton/diklormetan).

20 Kombiner metyl-2-metoksy-5-(5-metyltio-1H-tetrazol-1-yl)benzoat (0,35 g, 1,23 mmol) og 20 ml diklormetan. Tilsett m-klorperbenzosyre (1,06 g, 50%, 3,1 mmol). Filtrer etter 2 timer og fortynn reaksjonsblandingen med diklormetan. Ekstraher med en 1 M vandig løsning av natriumhydroksid. Tørk det
 25 organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 0,1% aceton/diklormetan under dannelse av metyl-2-metoksy-5-(5-metylsulfonyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoat.

Kombiner metyl-2-metoksy-5-(5-metylsulfonyl-1H-tetra-
 30 zol-1-yl)benzoat (5 mmol), 10 ml metanol og en 1 M vandig natriumhydroksidløsning (6 ml, 6,0 mmol). Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelse av et residuum. Kombiner residuet, 5 ml vann og surgjør ved dråpevis tilsetning av 6,5 ml av en 1 M vandig saltsyreløsning. Fordamp i vakuum under dan-
 35 nelse av et residuum. Kombiner residuet og diklormetan og omrør. Dekanter og tilsett diklormetan og omrør. Dekanter og kombiner med det første dekantat. Tørk over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

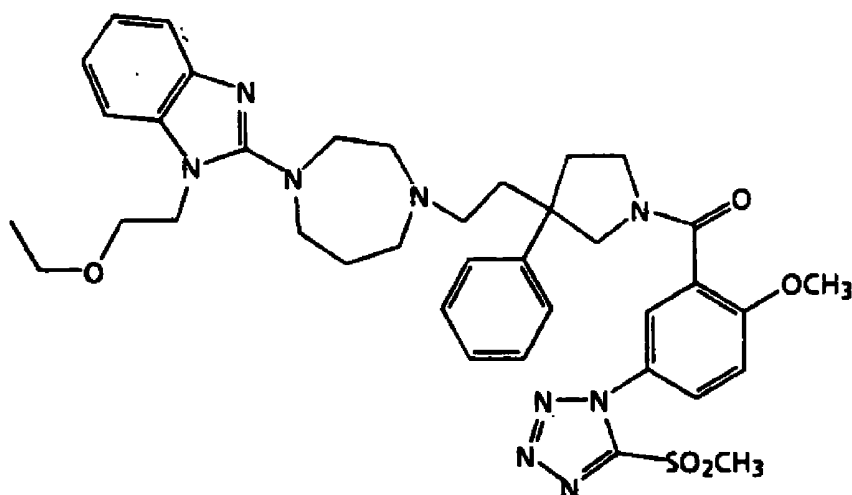
Eksempel 72

1-(2-metoksy-5-(5-metylsulfonyltetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

5

10

15



20

25

72.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(5-metylsulfonyltetrazol-1-yl)-benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-(5-metylsulfonyltetrazol-1-yl)benzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelsen av tittelforbindelsen.

Fremstilling 33

2-metyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoesyre

Kombiner 2-metyl-5-nitrobenzoesyre (4,98 g, 27,5 mmol), kaliumkarbonat (1,93 g, 14,0 mol) og metyljodid (7,80 g, 55,0 mmol) i 100 ml aceton. Oppvarm til tilbakekjøpskokning. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 4 timer, fortynn med vann og ekstraher fem ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, ekstraher med en mett, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av metyl-2-metyl-5-nitrobenzoat: $R_f = 0,61$ (silikagel, etylacetat/heksan

1/1).

Kombiner metyl-2-metyl-5-nitrobenzoat (5,32 g, 27,2 mmol) og 100 ml metanol. Tilsett 0,27 g 5% palladium-på-karbon. Hydrogener på en trykkapparat ved 3,5 kg/cm². Filtrer
 5 gjennom celitt etter 18 timer for å fjerne katalysatoren og fordamp filtratet i vakuum under dannelse av metyl-2-metyl-5-aminobenzosyre: $R_f = 0,34$ (silikagel, etylacetat/heksan 1/4).

Kombiner metyl-2-metyl-5-aminobenzoat (4,5 g, 27,2 mmol) og trietylortoformiat (16,2 g, 109 mmol) i 25 ml
 10 iseddik. Tilsett porsjonsvis etter 12 timer natriumazid (7,08 g, 109 mmol). Oppvarm til 70 °C. Avkjøl reaksjonsblandingen til omgivende temperatur etter 2 timer og fortynn med 250 ml vann. Oppsamle det faste materiale ved filtrering, skyll med vann og tørk under dannelse av metyl-2-metyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat: $R_f = 0,13$ (silikagel, etylacetat/heksan 1/4).
 15

Kombiner metyl-2-metyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoat (5,2 g, 23,9 mmol) og litiumhydroksidhydrat (2,0 g, 47,7 mmol) i 50 ml tetrahydrofuran/50 ml vann. Oppvarm til tilbakeløps-
 20 kokning. Fortynn med dietyleter etter 2 timer og separer lagene. Ekstraher det vandige lag tre ganger med dietyleter. Ekstraher de kombinerte dietyleterlag tre ganger med 20 ml av en 1 M natriumhydroksidløsning. Kombiner de vandige lag, surgjør med en 1 M vandig saltsyreløsning (pH ca. 1) under dan-
 25 nelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og omkrystalliser fra vann under dannelse av titelforbindelsen.

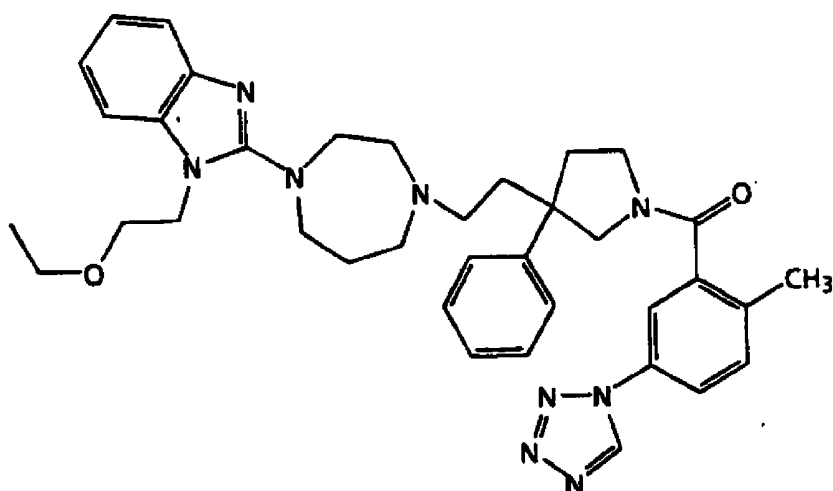
Eksempel 73

1-(2-metyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

5

10

15



73.1 Syntese av 1-(2-metyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzosyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydrokseyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyre-salt) under dannelse av tittelforbindelsen.

Fremstilling 34

2-metoksy-5-trifluormetoksybenzoylchlorid

Kombiner 2-metoksy-5-trifluormetoksybenzen (1,0 g, 5,2 mmol) og 200 ml trifluoreddiksyre. Tilsett langsomt por-sjonsvis heksametylentetraamin (26 g, 185,7 mmol). Oppvarm til 60 °C. Avkjøl til omgivende temperatur etter 24 timer og hell reaksjonsblandingen over i 500 ml av en 2 M vandig løsning av svovelsyre. Avkjøl og ekstraher ti ganger med dietyler. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet

på silikagel og eluer med 1/4 etylacetat/heksan under dannelse av 2-metoksy-5-trifluormetoksybenzaldehyd.

Kombiner i henhold til metoden ifølge Heterocycles, 16, 2091 (1981), 2-metoksy-5-trifluormetoksybenzaldehyd
 5 (0,58 g, 2,65 mmol) og 37 ml 2-metylbut-2-en i 16 ml t-butan-
 ol. Tilsett dråpevis en løsning av 0,92 g natriumdihydrogen-
 fosfathydrat og natriumkloritt (0,42 g, 4,7 mmol) i 10 ml
 vann. Juster pH på reaksjonsblandingen til ca. 8 til 9 etter
 4 timer under anvendelse av en 1 M vandig natriumhydroksidløs-
 10 ning. Fordamp reaksjonsblandingen i vakuum ved ca. omgivende
 temperatur for å fjerne mesteparten av t-butanolen. Tilsett
 40 ml vann og ekstraher tre ganger med 10 ml heksan. Juster pH
 på det vandige lag til ca. 1 under anvendelse av en 1 M vandig
 saltsyreløsning og ekstraher fem ganger med dietyleter. Kom-
 15 biner de organiske lag, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i
 vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet
 på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan inneholdende
 0,5% eddiksyre under dannelse av 2-metoksy-5-trifluormetoksy-
 benzosyre: $R_f = 0,34$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan innehol-
 20 dende 0,5% eddiksyre).

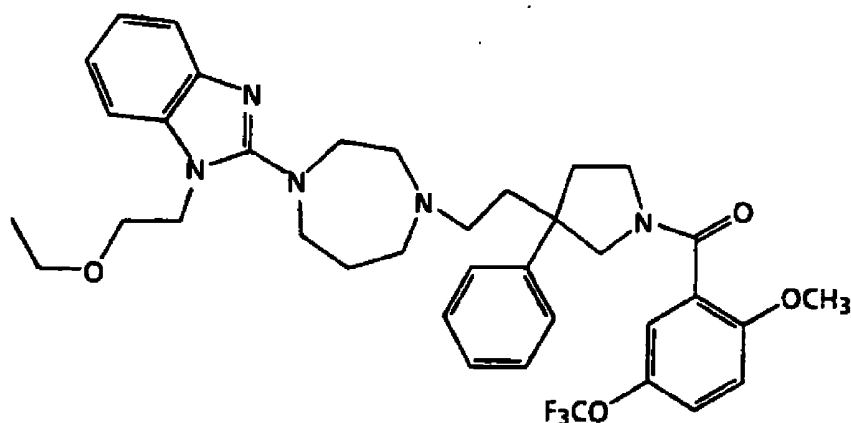
Kombiner 2-metoksy-5-trifluormetoksybenzosyre (0,6 g,
 2,53 mmol) og 10 ml diklormetan. Avkjøl i et isbad. Tilsett
 dråpevis oksalyklorid (0,64 ml, 5,0 mmol) etterfulgt av
 1 dråpe dimetylformamid. Oppvarm til omgivende temperatur.
 25 Fordamp i vakuum etter 3 timer og tørk under dannelse av tit-
 telforbindelsen.

Eksempel 741-(2-metoksy-5-trifluormetylbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksy-etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenyl-pyrrolidin

5

10

15

74.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-trifluormetylbenzoyl)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

20

Kombiner (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-
(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (1,7 g, 2,5 mmol) og natriumkar-
bonat (1,32 g, 12,5 mmol) i 20 ml etylacetat/vann (1/1). Til-
sett en løsning av 2-metoksy-5-trifluormetoksybenzoylklorid
(0,64 g, 2,5 mmol) i 10 ml etylacetat. Separer det organiske
lag etter 14 timer. Ekstraher det vandige lag fire ganger med
diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 ,
filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum.
Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat
under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,32 (silikagel,
etylacetat).

30

74.2 Syntese av 1-(2-metoksy-5-trifluormetylbenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

35

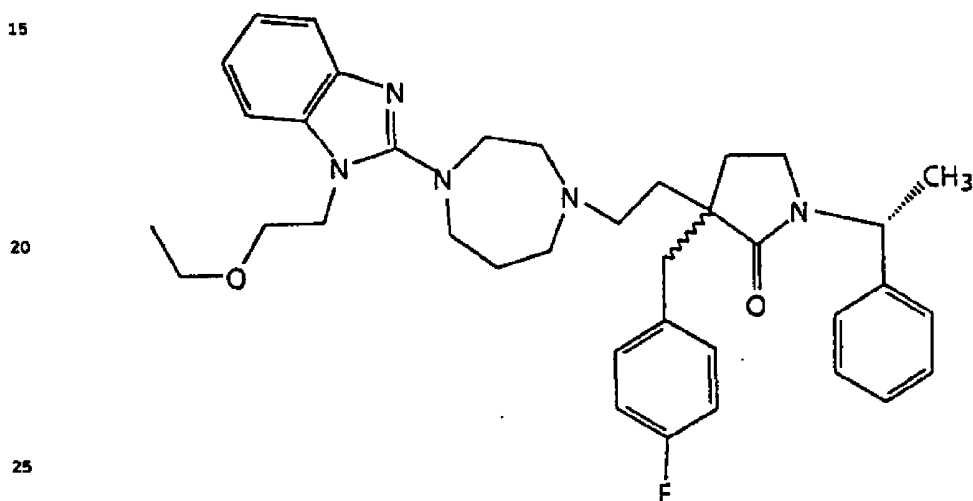
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under
anvendelse av 1-(2-metoksy-5-trifluormetylbenzoyl)-3-fenyl-3-
(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelsen av tittelforbindel-
sen.

74.3 Syntese av 1-(2-metoksy-5-trifluormetylbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av 1-(2-metoksy-5-trifluormetylbenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 75

1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin



75.1 Syntese av 1-((R)- α -metylbenzyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner i henhold til prosedyren ifølge J. Am. Chem. Soc., 74, 1952 (1959), butyrolakton (8,6 g, 100 mmol) og (R)- α -metylbenzylamin (15,0 g, 123 mmol) og oppvarm til 180 °C. Oppvarm til 210 °C etter 48 timer. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 6 timer og fordamp i vakuum under anvendelse av en destillasjonsapparat med kort bane under dannelsen av et residuum: kp. 110 °C ved 0,5 mmHg (66,5 Pa). Kromatografer residuet på silikagel og eluer med etylacetat under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,45 (silikagel, etylacetat).

75.2 Syntese av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-((R)- α -metylbenzyl)-2-oksopyrrolidin (1,0 g, 5,29 mmol) og 10 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett dråpevis en
 5 løsning av sek.-butyllitium (4,5 ml, 1,3 M i heksan, 5,8 mmol). Tilsett langsomt etter 30 minutter en løsning av 4-fluorbenzylbromid (1,1 g, 5,8 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 15 minutter. Tilsett 10 ml vann etter
 10 3 timer. Separer lagene og ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/4 etylacetat/heksan under dannelsen av diastereomerer av tittel-
 15 forbindelsen: R_f = 0,44 og 0,75 (silikagel, 1/1 etylacetat/-heksan).

75.3 Syntese av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

20 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 25.2 under anvendelse av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: R_f = 0,55 (silikagel, 1/4 etylacetat/heksan).

75.4 Syntese av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 18.2 under anvendelse av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)-etyl)-2-oksopyrrolidin (1,7 g,
 30 3,73 mmol) og ammoniumfluorid (0,83 g, 22,4 mmol) som etter kromatografi på silikagel og eluering med 1/1 etylacetat/heksan gir tittelforbindelsen som diastereomerer: R_f = 0,51 og 0,25 (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

75.5 Syntese av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin (R_f = 0,51 silikagel, 1/1

etylacetat/heksan) under dannelse av diastereomeren av tittelforbindelsen: $R_f = 0,75$ (silikagel, etylacetat).

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin ($R_f = 0,25$ silikagel, 1/1 etylacetat/heksan) under dannelse av en diastereomer av tittelforbindelsen: $R_f = 0,55$ (silikagel, etylacetat).

75.5 Syntese av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin ($R_f = 0,75$ silikagel, etylacetat) (0,44 g, 1,04 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,49 g, 1,04 mmol) og diisopropyletylamin (0,54 g, 4,2 mmol) i 10 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 16 timer og fordel reaksjonsblandingen mellom diklormetan og vann. Separer lagene og ekstraher det organiske lag to ganger med vann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på en kort kolonne av silikagel og eluer med 2,5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelse av en diastereomer av tittelforbindelsen: $R_f = 0,60$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

Kombiner 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin ($R_f = 0,55$ silikagel, etylacetat) (0,77 g, 1,84 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,87 g, 1,84 mmol) og diisopropyletylamin (0,95 g, 4,957,4 mmol) i 10 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 16 timer og fortynn reaksjonsblandingen med diklormetan. Ekstraher to ganger med vann, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på en kort kolonne av silikagel og eluer med 2,5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelse av en diastereomer av tittelforbindelsen: $R_f = 0,46$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig

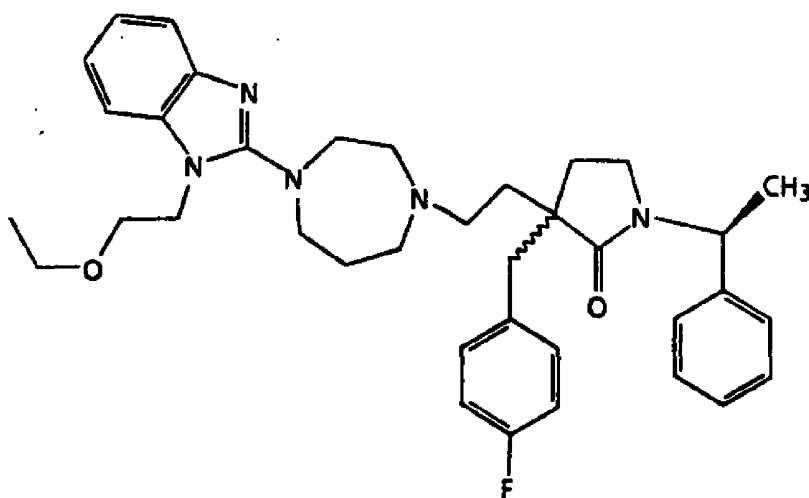
ammoniakk).

75.6 Syntese av 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin (R_f = 0,46 silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk) (0,71 g, 1,16 mmol) og 10 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,60 ml, 4 M, 2,4 mmol). Fordamp reaksjonsblandingen i vakuum etter 12 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med 100 ml dietyleter og omrør under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale etter 6 timer og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 76

1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin



76.1 Syntese av 1-((S)- α -metylbenzyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 75.1 under anvendelse av (S)- α -metylbenzylamin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,46$ (silikagel, etylacetat).

5

76.2 Syntese av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 75.2 under anvendelse av 1-((S)- α -metylbenzyl)-2-oksopyrrolidin (1,0 g, 5,29 mmol) som etter kromatografi på silikagel og eluering med 1/4 etylacetat/heksan gir diastereomerer av tittelforbindelsen: $R_f = 0,46$ og $0,70$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

10

76.3 Syntese av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

15

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 75.3 under anvendelse av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,51$ (silikagel, 1/4 etylacetat/heksan).

20

76.4 Syntese av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 18.2 under anvendelse av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin (1,7 g, 3,73 mmol) og ammoniumfluorid (0,83 g, 22,4 mmol) som etter kromatografi på silikagel og eluering med 1/1 etylacetat/heksan gir tittelforbindelsen som diastereomerer: $R_f = 0,49$ og $0,27$ (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

25

30

76.5 Syntese av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin ($R_f = 0,49$ silikagel, 1/1 etylacetat/heksan) under dannelsen av en diastereomer av tittelforbindelsen: $R_f = 0,71$ (silikagel, etylacetat).

35

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-

(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin (R_f = 0,27 silikagel, 1/1 etylacetat/heksan) under dannelsen av en diastereomer av tittelforbindelsen: R_f = 0,59 (silikagel, etylacetat).

5 76.5 Syntese av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin (R_f = 0,71 silikagel, etylacetat) (0,45 g, 1,06 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,58 g, 1,06 mmol) og diisopropyletylamin (0,85 ml, 4,8 mmol) i 10 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeføpskokning. Avkjøl etter 16 timer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum.

15 Kombiner residuet og etylacetat, ekstraher to ganger med en mettett, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 15% metanol/diklormetan og deretter 15% metanol/diklormetan/1,0% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av en diastereomer av tittelforbindelsen.

Kombiner 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin (R_f = 0,59 silikagel, etylacetat) (0,67 g, 1,59 mmol) og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt (0,86 g, 1,59 mmol) og diisopropyletylamin (1,24 ml, 7,13 mmol) i 20 ml acetonitril. Oppvarm til tilbakeføpskokning. Avkjøl etter 16 timer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum.

30 Kombiner residuet og etylacetat, ekstraher to ganger med en mettett, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 15% metanol/diklormetan og deretter 15% metanol/diklormetan/1,0% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelsen av en diastereomer av tittelforbindelsen.

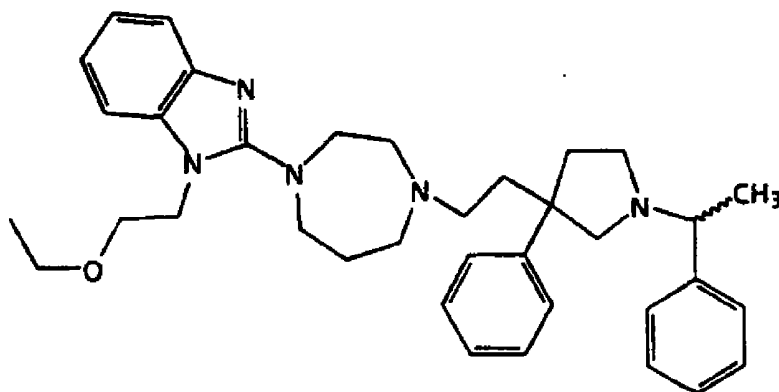
76.6 Syntese av 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin (høyere R_f-diastereomer) (0,50 g, 0,80 mmol) og 20 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,50 ml, 4 M, 2,0 mmol). Fordamp reaksjonsblandingen i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyleter og omrør under dannelsen av et fast materiale. Dekanter og tilsett dietyleter gjentakende ganger. Oppsamle det faste materiale og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Kombiner 1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin (lavere R_f-diastereomer) (0,74 g, 1,18 mmol) og 25 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,74 ml, 4 M, 2,94 mmol). Fordamp reaksjonsblandingen i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyleter og omrør under dannelsen av et fast materiale. Dekanter og tilsett gjentakende ganger dietyleter. Oppsamle det faste materiale og tørk under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 77

1-(α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



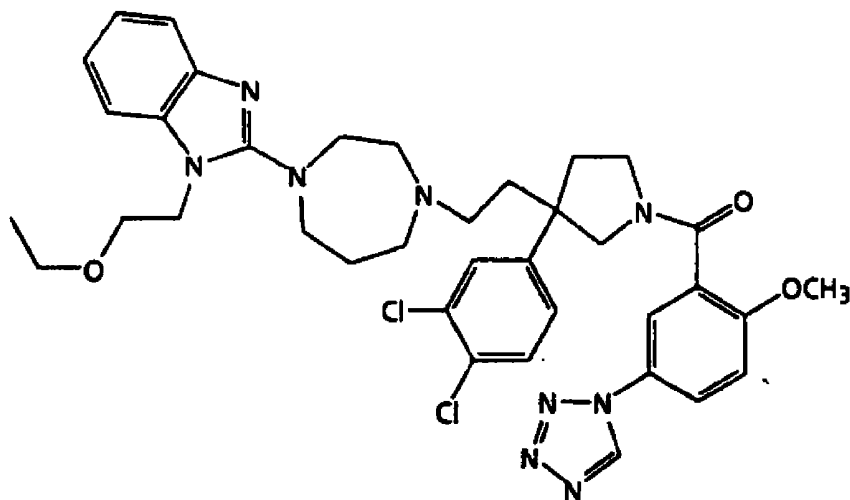
77.1 Syntese av 1-(α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Kombiner i henhold til metoden ifølge J. Am. Chem.

- Soc., 93, 2897 (1971), 10 ml acetofenon og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) (10 mmol) i 100 ml metanol. Tilsett bromkresolgrønt (0,5 vekt% i metanol, 1 dråpe). Tilsett dråpevis en løsning av natriumcyanborhydrid (10 ml, 1 M i tetrahydrofuran, 10 mmol) og oppretthold samtidig pH på reaksjonsblandingen som indikert ved en gul farge på indikatoren, ved tilsetning av en 5 M løsning av saltsyre i metanol. Konsentrer reaksjonsblandingen i vakuum når reaksjonen er fullført under dannelsen av et residuum. Fortynn residuet med etylacetat og ekstraher med vann. Separer lagene, tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 78

(R)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin



78.1 Syntese av (S)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Kombiner (S)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt (1,20 g, 1,77 mmol) og natriumbikarbonat (0,75 g, 8,9 mmol) i 5 ml aceton/5 ml vann. Avkjøl i et isbad. Tilsett 2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoylklorid (0,37 g, 1,6 mmol) i 20 ml aceton. Oppvarm til omgivende temperatur etter 30 minutter. Filtrer reaksjonsblandingen etter 5 timer og ekstraher filtratet med etylacetat. Ekstraher det organiske lag med en mettete, vandig natriumbikarbonatløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med etylacetat, 3% metanol/diklormetan og deretter 6% metanol/diklormetan under dannelse av tittelforbindelsen: R_f = 0,38 (silikagel, 6% metanol/diklormetan).

78.2 Syntese av (S)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av (S)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (0,6 g, 1,3 mmol) og metansulfonylklorid (0,12 ml, 1,2 mmol) under dannelse av tittelforbindelsen: R_f = 0,15 (silikagel, etylacetat).

78.3 Syntese av (R)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 47.3 under anvendelse av (S)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt under dannelse av tittelforbindelsen.

Fremstilling 35

2-metoksy-5-(metyltiometyl)benzosyre

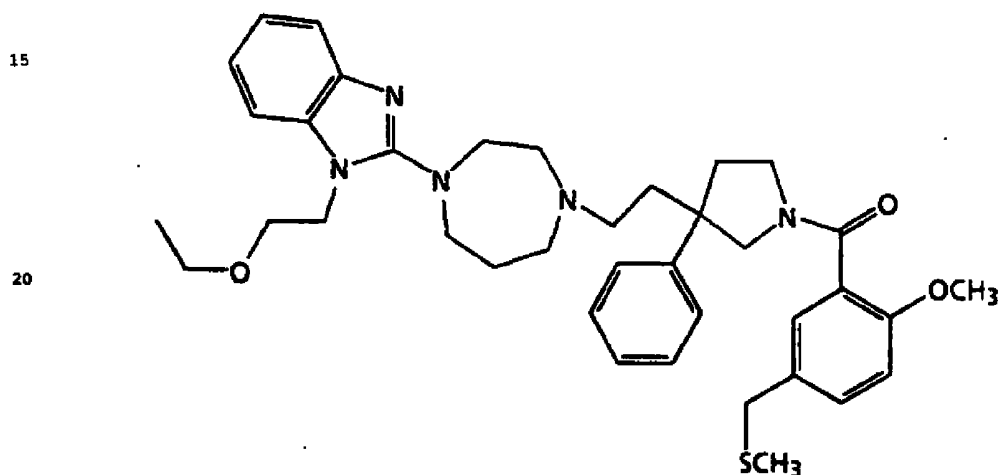
Kombiner 5 mmol 2-metoksy-5-klormetylbenzoat og 10 ml dimetylformamid. Avkjøl i et isbad og tilsett 15 mmol natrium-

tiometoksid. Oppvarm til 75 °C. Fordel reaksjonsblandingen etter 5,5 timer mellom vann og etylacetat. Ekstraher det organiske lag med vann, tørk over Na₂SO₄, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av metyl-2-metoksy-5-(metyltiometyl)-benzoat.

Hydrolyser ved metoden ifølge fremstilling 22 under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 79

1-(2-metoksy-5-(metyltiometyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



79.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(metyltiometyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-(metyltiometyl)benzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelse av tittelforbindelsen.

Fremstilling 36

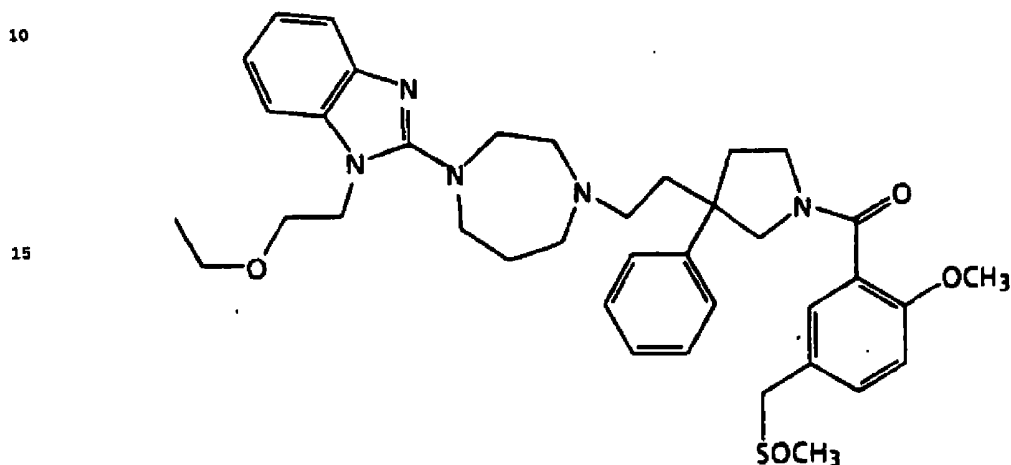
2-metoksy-5-(metylsulfinylmetyl)benzoesyre

Fremstill ved metoden ifølge fremstilling 22 under

anvendelse av metyl-2-metoksy-5-(metyltiometyl)benzoat under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 80

5 1-(2-metoksy-5-(metylsulfinylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



80.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(metylsulfinylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-(metylsulfinylmetyl)benzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyre-salt) under dannelsen av tittelforbindelsen.

Fremstilling 37

2-metoksy-5-(metylsulfonylmetyl)benzoesyre

35 Fremstill ved metoden ifølge fremstilling 23 under anvendelse av metyl-2-metoksy-5-(metyltiometyl)benzoat under dannelsen av tittelforbindelsen.

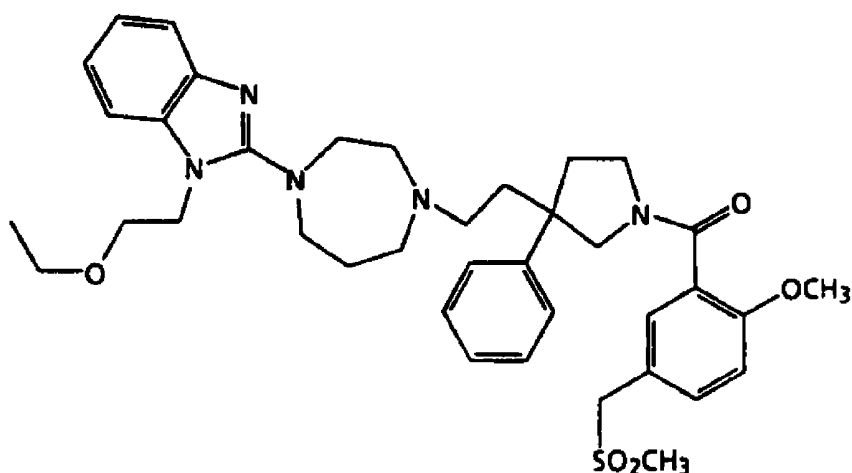
Eksempel 81

1-(2-metoksy-5-(metylsulfonylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

5

10

15



20 81.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(metylsulfonylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-(metylsulfonylmetyl)benzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyre-salt) under dannelse av tittelforbindelsen.

30 Fremstilling 38

2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoesyre

Kombiner i henhold til metoden ifølge J. Chem. Soc. (C), 1664 (1967), metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat (2,0 g, 11 mmol), N,N-dimetylformamidazin (1,56 g, 11 mmol), 190 mg p-toluensulfonsyre i 25 ml toluen. Utstyr reaksjonskaret med et gassinnløp slik at topprommet på karet spyles med argon og før avløpet gjennom fortynnet, vandig saltsyreløsning. Oppvarm til 35 tilbakeløpskokning. Konsentrer reaksjonsblandingen i vakuum etter 20 timer under dannelse av et residuum. Fordel residuet

mellom diklormetan og en mettett, vandig bikarbonatløsning.

Ekstraher det vandige lag to ganger med diklormetan. Kombiner de organiske lag, tørk over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 70% etylacetat/diklormetan og deretter 5% metanol/diklormetan under dannelse av et residuum. Omkrystalliser residuet fra etylacetat/heksan under dannelse av 2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoat: smp. 191-195,5 °C.

Hydrolyser metyl-2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoat ved metoden ifølge fremstilling 11 under dannelse av tittelforbindelsen.

Kombiner alternativt og i henhold til metoden ifølge J. Med. Chem., 21, 1100 (1978), metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat (1,8 g, 10 mmol), diformylhydrazin (0,97 g, 11 mmol) og fosforpentoksid (1,84 g, 13 mmol). Oppvarm til 160 °C. Avkjøl reaksjonsblandingen etter 1,5 timer og tilsett en mettett, vandig løsning av natriumbikarbonat. Ekstraher tre ganger med diklormetan. Tørk de kombinerte, organiske lag over MgSO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 40% etylacetat/diklormetan og deretter 5% metanol/diklormetan under dannelse av metyl-2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoat: smp. 179-182 °C.

Hydrolyser 2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoat ved metoden ifølge fremstilling 11 under dannelse av tittelforbindelsen.

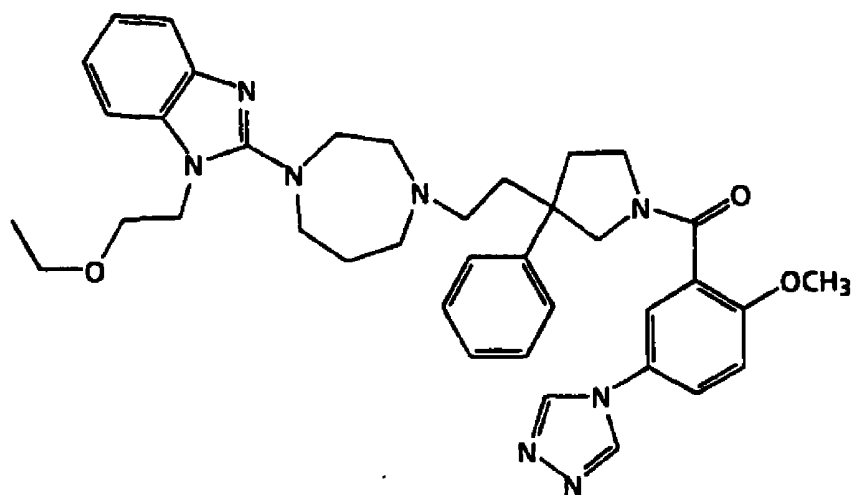
Eksempel 82

1-(2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

5

10

15



20 82.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyre-salt) som etter kromatografi på silikagel og sekvensvis eluering med 10% metanol/etylacetat og deretter 50% metanol/etylacetat gir tittelforbindelsen.

30

82.2 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

35

Kombiner 1-(2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,26 g, 0,38 mmol) og 8 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,19 ml, 4 M, 0,77 mmol). Fordamp i vakuum etter 18 timer og tilsett deretter

ter gjentakende ganger ca. 15 ml diklormetan og fordamp i vakuum under dannelse av et fast materiale. Kombiner det faste materiale og 40 ml diklormetan og fordamp inntil et fast materiale begynner å dannes og tilsett deretter dietyleter
 5 under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering og tørk under dannelse av tittelforbindelsen: smp. 176-190 °C (spaltn.).

Fremstilling 39

10 2-metoksy-5-acetamidobenzosyre

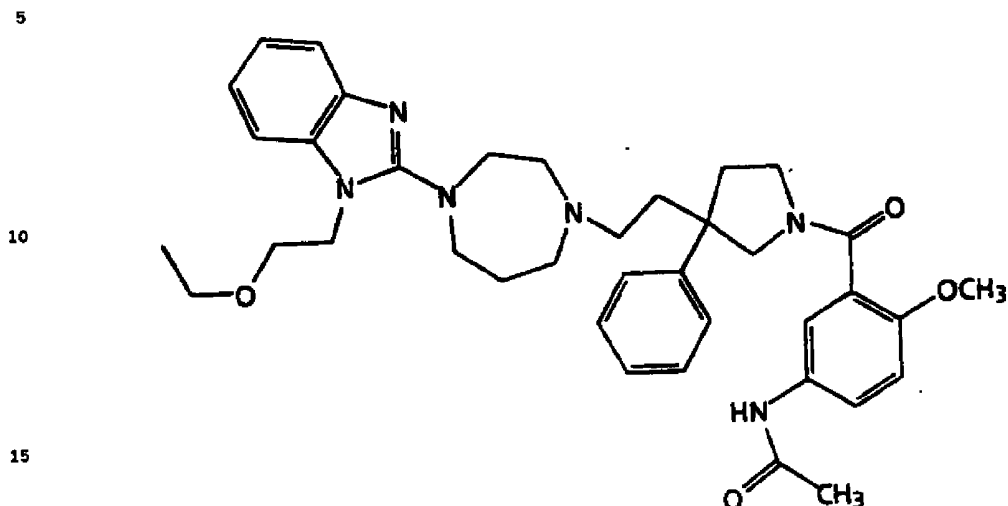
Kombiner metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat (2,0 g, 11 mmol), pyridin (2,8 ml, 35 mmol) og eddiksyreanhydrid (3,2 ml, 34 mmol) i 50 ml tetrahydrofuran. Konsentrer reaksjonsblandingen i vakuum etter 20 timer for å fjerne mesteparten av tetrahydrofuranet og fordel mellom etylacetat og vann.
 15 Separer lagene og ekstraher det vandige lag to ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, ekstraher med saltvann, tørk over $MgSO_4$, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Krystalliser residuet fra etylacetat/sykloheksan
 20 under dannelse av metyl-2-metoksy-5-acetamidobenzoat.

Kombiner alternativt metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat (1,5 g, 8,3 mmol) og 25 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett N,N-diisopropyletylamin (3,2 ml, 18,2 mmol) og acetylklorid (0,62 ml, 9,7 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur.
 25 Fortynn reaksjonsblandingen etter 4 timer med diklormetan og ekstraher tre ganger med halvmettet, vandig ammoniumkloridløsning. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 3% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelse av metyl-2-metoksy-5-acetamidobenzoat: smp. 132-134 °C. Elementæranalyse beregnet for $C_{11}H_{13}NO_4$: C 59,19; H 5,87. Funnet: C 59,04; H 5,86.
 30

Hydrolyser metyl-2-metoksy-5-acetamidobenzoat ved metoden ifølge fremstilling 24 under dannelse av tittelforbindelsen: smp. 208-210 °C.
 35

Eksempel 83

1-(2-metoksy-5-acetamidobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



20 83.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-acetamidobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-acetamidobenzosyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_f = 0,18$ (silikagel, 1/1 etylacetat/metanol).

30 83.2 Syntese av 1-(2-metoksy-5-acetamidobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(2-metoksy-5-acetamidobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin (0,17 g, 0,26 mmol) og 10 ml diklormetan/-metanol (3/1). Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,065 ml, 4 M, 0,26 mmol). Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyl-eter og omrør under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle

det faste materiale ved filtrering under dannelsen av tittel-forbindelsen: smp. 145-150 °C.

Fremstilling 40

5 2-metoksy-5-(3,5-dimetyl-4H-triazol-4-yl)benzosyre

Kombiner metyl-2-metoksy-5-acetamidobenzoat (2,23 g, 10 mmol) og 1 000 ml tetrahydrofuran. Tilsett Lawessons reagens (2,02 g, 5 mmol). Fordamp i vakuum etter 18 timer under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel
10 og eluer med 12% etylacetat/diklormetan under dannelsen av metyl-2-metoksy-5-tioacetamidobenzoat.

Kombiner i henhold til metoden ifølge Heterocycles, 34, 771 (1992), metyl-2-metoksy-5-tioacetamidobenzoat (1,00 g, 4,2 mmol) og acetylhydrazin (0,35 g, 4,8 mmol) i 8 ml n-butan-
15 ol. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 18 timer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer sekvensvis med 30% etylacetat/-diklormetan og deretter 5% metanol/diklormetan under dannelsen av et residuum. Omkrystalliser residuet fra etylacetat/heksan
20 under dannelsen av metyl-2-metoksy-5-(3,5-dimetyl-4H-triazol-4-yl)benzoat: smp. 180-182 °C.

Hydrolyser metyl-2-metoksy-5-(3,5-dimetyl-4H-triazol-4-yl)benzoat ved metoden ifølge fremstilling 11 under dannelsen av tittelforbindelsen.

25

30

35

Eksempel 84

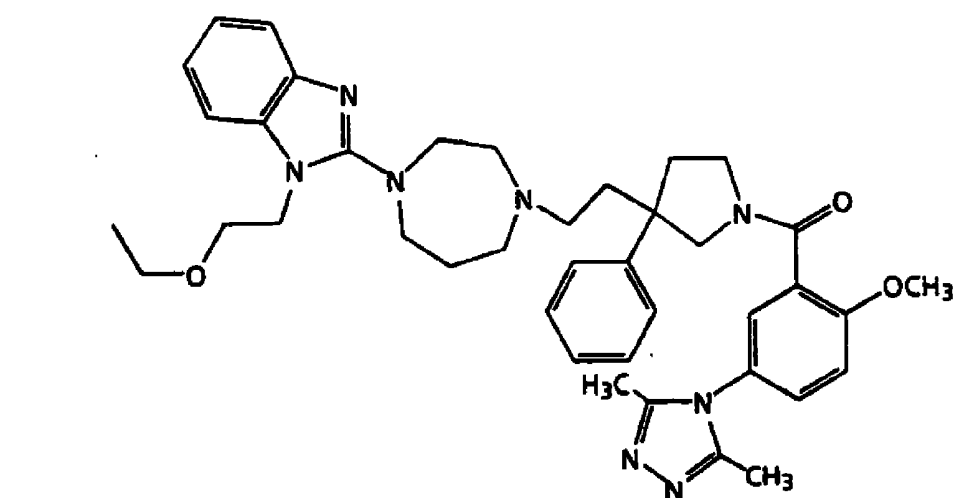
1-(2-metoksy-5-(3,5-dimetyl-4H-triazol-4-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin

5

10

15

20



84.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(3,5-dimetyl-4H-triazol-4-yl)-benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-(3,5-dimetyl-4H-triazol-4-yl)benzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelse av tittelforbindelsen.

30

Fremstilling 41**2-metoksy-5-metylsulfonamidobenzosyre**

Kombiner metyl-2-metoksy-5-aminobenzoat (1,5 g, 8,3 mmol) og 25 ml diklormetan. Avkjøl på et isbad. Tilsett N,N-diisopropyletylamin (3,17 ml, 18,2 mmol) og metansulfonyl-
 35 klorid (0,71 ml, 9,1 mmol). Oppvarm til omgivende temperatur etter 30 minutter. Fortynn reaksjonsblandingen etter 4 timer med diklormetan og ekstraher tre ganger med en 1 M vandig saltsyreløsning og deretter saltvann. Tørk det organiske lag

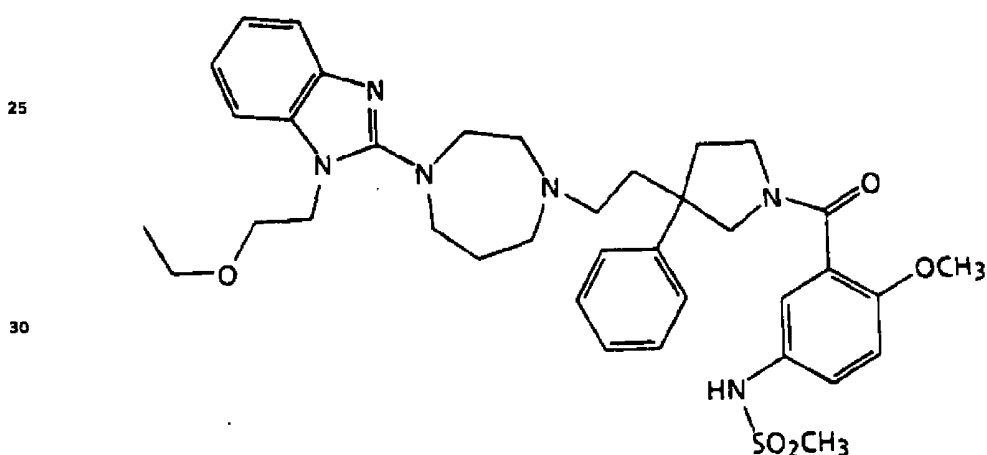
over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 3% metanol/diklormetan/0,1% konsentrert, vandig ammoniakk under dannelse av metyl-2-metoksy-5-metylsulfonamidobenzoat: smp.

82-83 °C. Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$: C 46,32; H 5,05; N 5,40. Funnet: C 46,44; H 4,96; N 5,19.

Kombiner metyl-2-metoksy-5-metylsulfonamidobenzoat (1,0 g, 3,86 mmol) og litiumhydroksid (93 mg, 3,86 mmol) i 50 ml tetrahydrofuran/10 ml vann. Tilsett 100 mg litiumhydroksid etter 18 timer og oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl til omgivende temperatur etter 1 time og fordamp for å fjerne mesteparten av tetrahydrofuranet. Fortynn den fordampede reaksjonsblandingen med ca. 70 ml vann og surgjør til pH ca. 1 under anvendelse av en 1 M vandig saltsyreløsning. Fordamp til tørrhet og triturer med 200 ml diklormetan. Filtrer og fordamp filtratet under dannelse tittelforbindelsen: smp. 160-163 °C.

Eksempel 85

1-(2-metoksy-5-metylsulfonamidobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



85.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-metylsulfonamidobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under an-

vendelse av 2-metoksy-5-metylsulfonamidobenzosyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyre-salt) under dannelse av tittelforbindelsen.

Fremstilling 42

2-metoksy-5-fluorbenzosyre

Kombiner 5-fluorsalisylsyre (5,00 g, 32 mmol), fin-
 10 oppmalt kalsiumkarbonat (15,0 g, 108 mmol) og metyljodid (34,2 g, 240 mmol) i 100 ml aceton. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 18 timer, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og diklor-
 metan og ekstraher to ganger med vann, tørk over Na_2SO_4 , fil-
 15 trer og konsentrer i vakuum under dannelse av metyl-2-metoksy-5-fluorbenzoat. Elementæranalyse beregnet for $\text{C}_9\text{H}_7\text{FO}_3$: C 58,70; H 4,93. Funnet: C 58,72, H 5,12.

Hydrolyser metyl-2-metoksy-5-fluorbenzoat ved metoden ifølge fremstilling 11 under dannelse av tittelforbindelsen.

20

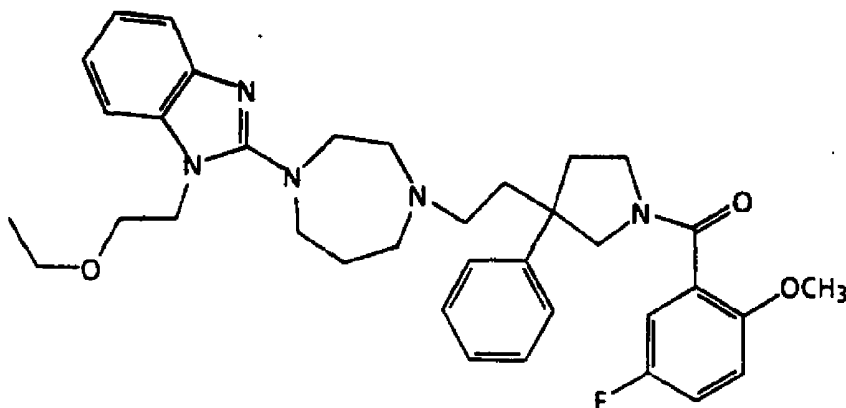
Eksempel 86

1-(2-metoksy-5-fluorbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

25

30

35



86.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-fluorbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-fluorbenzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelse av tittelforbindelsen.

10

Fremstilling 43

3,4-dimetoksy-5-etoksybenzoesyre

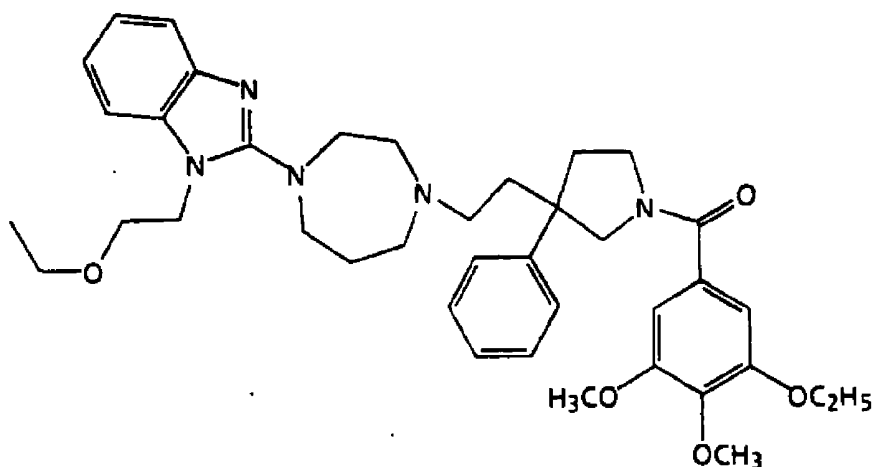
Kombiner 3,4-dimetoksy-5-hydroksybenzoesyre (1,0 g, 5,0 mmol), kaliumkarbonat (4,2 g, 30,2 mmol) og etyljodid (3,9 g, 25,2 mmol) i 50 ml aceton. Oppvarm til tilbakeløpskokning. Avkjøl etter 24 timer, tilsett 25 ml metanol og 5 ml vann. Konsentrer i vakuum etter 18 timer under dannelse av et residuum. Kombiner residuet og 50 ml etanol og kaliumhydroksid (0,56 g, 10 mmol). Konsentrer i vakuum etter 18 timer under dannelse av et residuum. Fordel residuet mellom etylacetat og en 1 M vandig løsning av saltsyre. Ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Kombiner de organiske lag, tørk over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av et residuum. Triturer residuet under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale under dannelse av tittelforbindelsen.

30

35

Eksempel 87

1-(3,4-dimetoksy-5-etoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



20

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 3,4-dimetoksy-5-etoksybenzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelsen av tittelforbindelsen.

30

35

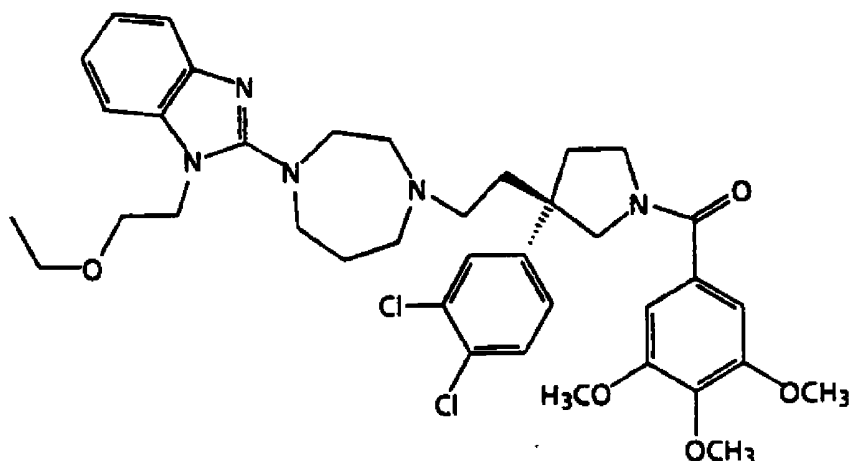
Eksempel 88

(S)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin

5

10

15



20 88.1 Oppløsning av (R)-(+)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin-(S,S)-di-p-anisoylvinsyresalt

Kombiner (S,S)-di-p-anisoylvinsyre (14,77 g, 35 mmol), 200 ml vann og 200 ml metanol. Oppvarm til tilbake-løpskokning. Tilsett dråpevis en løsning av 3-(3,4-diklor-
 25 fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin (18,36 g, 70 mmol) i 135 ml metanol. Tilsett 135 ml vann etter 1,5 time og avkjøl langsomt til omgivende temperatur under dannelse av et fast materiale. Filtrer det faste materiale som dannes og skyll med vann under dannelse av tittelforbindelsen: smp. 201-202 °C
 30 (dek.). Analyse ved HPLC som beskrevet i eksempel 5.1.1, indikerer et enantiomert overskudd på 99,9% (99,9% ee). $[\alpha]_D^{20} = +17,9^\circ$ (c = 1,00, dimetylsulfoksid).

35 88.2 Syntese av (R)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 5.2.2 under anvendelse av (R)-(+)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-pyrrolidin-(S,S)-di-p-anisoylvinsyresalt under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,29$ (silikagel, 6% metanol/diklor-

metan).

88.3 Syntese av (R)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin

5 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av (R)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-hydroksyetyl)pyrrolidin under dannelsen av tittelforbindelsen: $R_1 = 0,33$ (silikagel, etylacetat) og $R_2 = 0,44$ (silikagel, 6% metanol/diklormetan).

10

88.4 Syntese av (S)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin

15 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 1.6 under anvendelse av (R)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan under dannelsen av tittelforbindelsen.

20 Fremstilling 44

1-(2-(2,2,2-trifluoretoksy)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]-diazepan-hydrojodsyresalt

Kombiner i henhold til prosedyren ifølge Tet. Let., 35, 5997-6000 (1994), 1-hydroksy-2-tetrahydropyran-2-yloksy-
25 etan (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1766 (1990)) (5,0 mmol), 10 mmol 1,1-dietylazodikarboksylat, 100 mmol 2,2,2-trifluoretanol og 10 mmol tributylfosfin i 100 ml benzen. Konsentrer i vakuum etter 6 timer under dannelsen av et residuum. Kromatografer på silikagel under dannelsen av 2-tetrahydro-
30 pyran-2-yloksyetyl-2,2,2-trifluoretyleter.

Kombiner 2 mmol 2-tetrahydropyran-2-yloksyetyl-2,2,2-trifluoretyleter og 6 mmol magnesiumbromid i 10 ml dietyleter. Ekstraher etter 24 timer med vann og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum
35 under dannelsen av 2-hydroksyetyl-2,2,2-trifluoretyleter.

Kombiner 0,5 mmol 2-hydroksyetyl-2,2,2-trifluoretyleter og 1 mmol N,N-diisopropyletylamin i 20 ml diklormetan. Avkjøl i et isbad. Tilsett dråpevis 0,6 mmol metansulfonyl-

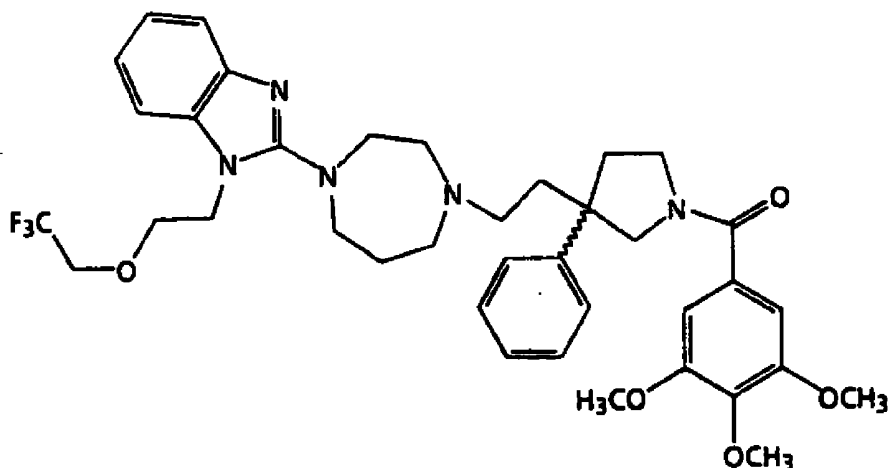
klorid. Ekstraher etter 2 timer med 1 M saltsyreløsning og 5% natriumbikarbonatløsning. Tørk det organiske lag over MgSO_4 , filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av 2-metansulfonyloksyetyl-2,2,2-trifluorethyleter.

5 Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,5 g, 1,6 mmol), 10 ml tetrahydrofuran og 10 ml dimetylformamid. Tilsett natriumhydrid (0,13 g, 3,2 mmol). Tilsett etter 2 timer 6,0 mmol 2-metansulfonyloksyetyl-2,2,2-trifluorethyleter. Oppvarm til 70 °C etter 18 timer.
10 Avkjøl til omgivende temperatur etter 4 timer og fordøl reaksjonsblandingen mellom vann og diklormetan. Separer lagene, tørk det organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-(2,2,2-trifluoretoksy)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan.

15 Kombiner 0,5 mmol 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(2-(2,2,2-trifluoretoksy)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,5 mmol) og 10 ml diklormetan. Tilsett hydrojodsyre (0,18 ml, 57%, 1,0 mmol) og oppvarm til 40 °C. Avkjøl til omgivende temperatur etter 8 timer og fordamp i vakuum under
20 dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 89

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(2,2,2-trifluoretoksy)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



89.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(2,2,2-trifluoretoksy)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 45.1 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloxyetyl)pyrrolidin og 4-(1-(2-(2,2,2-trifluoretoksy)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt under dannelsen av tittelforbindelsen.

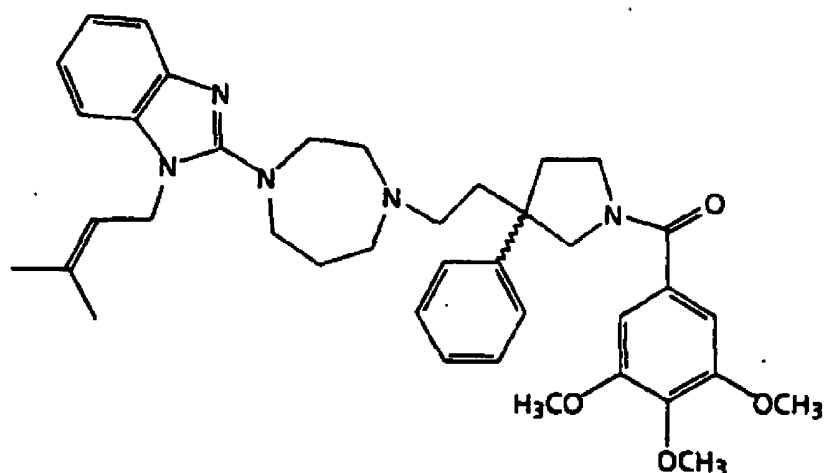
Eksempel 90

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(3-metylbut-2-en-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

15

20

25

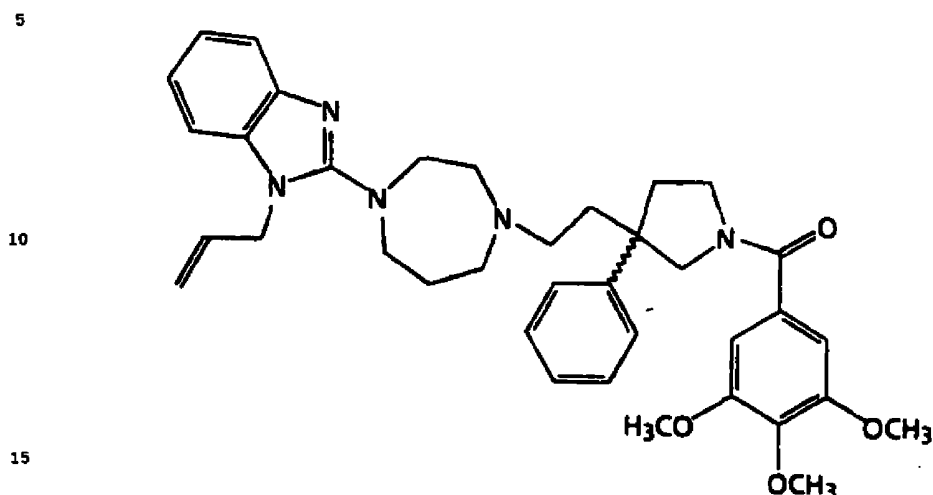


90.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(3-metylbut-2-en-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

30

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 35.1 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin og 1-klor-3-metylbut-2-en under dannelsen av tittelforbindelsen.

35

Eksempel 911-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-allyl-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

20 91.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-allyl-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 35.1 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin og allyl-
 25 klorid under dannelse av tittelforbindelsen.

Fremstilling 452-metoksy-5-cyanbenzosyre

Kombiner metyl-2-metoksy-5-formylbenzoat (5,0 g, 25,9 mmol), hydroksylaminhydroklorid (8,55 g, 133 mmol) og
 30 natriumacetat (10,25 g, 125 mmol) i 200 ml etanol/vann (1/1). Oppvarm til 50 °C. Hell reaksjonsblandingen etter 1 time over på is under dannelse av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale ved filtrering under dannelse av metyl-2-metoksy-5-formylbenzoatoksime: $R_f = 0,76$ (silikagel, 9/1 diklormetan/-metanol).
 35

Kombiner metyl-2-metoksy-5-formylbenzoatoksime (3,5 g, 16,7 mmol) i 75 ml diklormetan og avkjøl på et isbad. Tilsett dråpevis tionylklorid (2,0 ml, 27,2 mmol). Fortynn reaksjons-

blandingen etter 20 minutter med diklormetan og ekstraher med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og deretter saltvann. Tørk det organiske lag over $MgSO_4$, filtrer og konsentrer i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelsen av metyl-2-metoksy-5-cyanbenzoat.

Hydrolyser metyl-2-metoksy-5-cyanbenzoat ved metoden ifølge fremstilling 24 under anvendelse av 1,1 ekvivalenter litiumhydroksid under dannelsen av tittelforbindelsen.

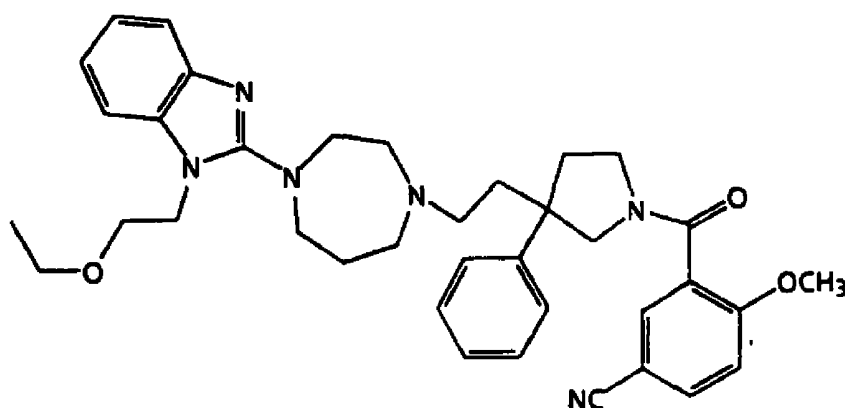
10

Eksempel 92

1-(2-metoksy-5-cyanbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

15

20



25

92.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-cyanbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

30

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under anvendelse av 2-metoksy-5-cyanbenzoesyre og 3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-(2-hydroksyetyl)-3-fenylpyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) under dannelsen av tittelforbindelsen.

35

Fremstilling 46

2-metoksy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzoesyre

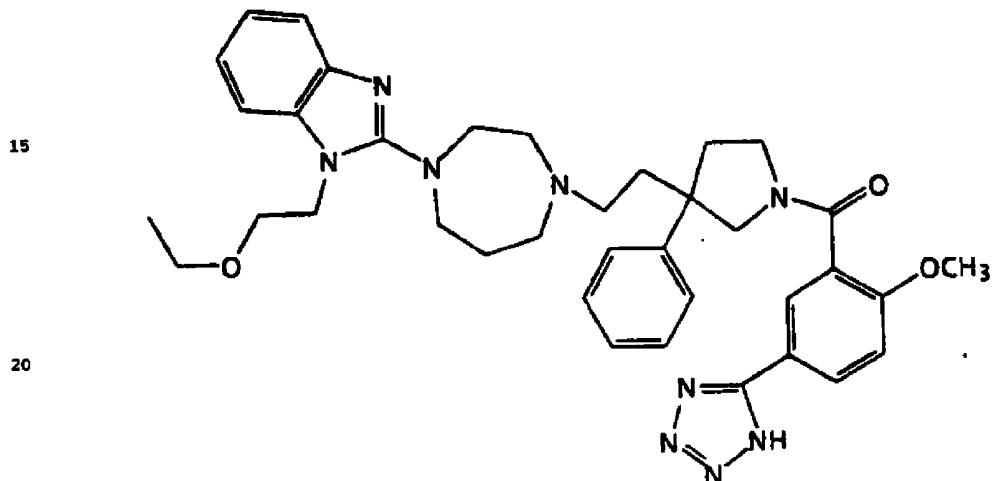
Fremstill ved metoden ifølge eksempel 70.1 under an-

1 vendelse av metyl-2-metoksy-5-cyanbenzoat under dannelse av
 2 metyl-2-metoksy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzoat.

Hydrolyser metyl-2-metoksy-5-(1H-tetrazol-5-yl)-
 3 benzoat ved metoden ifølge fremstilling 11 under dannelse av
 4 tittelforbindelsen.

Eksempel 93

1 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-
 2 etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-
 3 fenylpyrrolidin



25 93.1 Syntese av 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzoyl)-3-
 26 (2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-
 27 yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 56.1 under an-
 28 vendelse av 2-metoksy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzosyre og 3-(2-
 29 (4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-
 30 etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt (fremstilt fra (-)-3-(2-
 31 hydroksyetyl)-3-fenylpyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt)
 32 under dannelse av tittelforbindelsen.

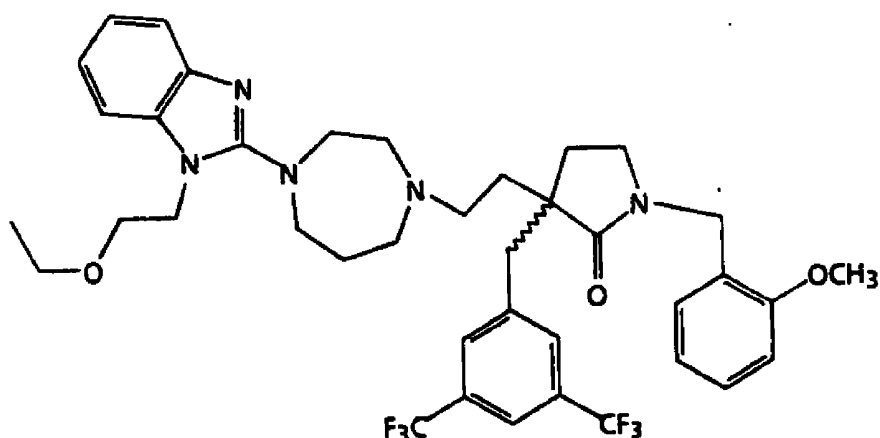
Eksempel 94

1-(2-metoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

5

10

15



94.1 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)-fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

20

25

30

Kombiner 1-(2-metoksybenzyl)-2-oksopyrrolidin (2,4 g, 11,7 mmol) og 20 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tørris/acetonbad. Tilsett en løsning av sek.-butyllitium (9,0 ml, 1,3 M i heksan, 11,7 mmol). Tilsett etter 30 minutter en løsning av 3,5-di(trifluormetyl)benzylbromid (3,6 g, 11,7 mmol) i 1 ml tetrahydrofuran. Tilsett 10 ml vann etter 2 timer. Separer lagene og ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/1 etylacetat/heksan under dannelse av tittelforbindelsen: R_f = 0,53 (silikagel, 1/1 etylacetat/heksan).

94.2 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)-

35

fenylmetyl)-3-(2-(t-butyl dimetilsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin

Kombiner 1-(2-metoksybenzyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin (4,1 g, 9,5 mmol) og 20 ml tetrahydrofuran. Avkjøl til -78 °C under anvendelse av et tør-

ris/acetonbad. Tilsett en løsning av sek.-butyllitium (7,7 ml, 1,3 M i heksan, 9,9 mmol). Tilsett etter 30 minutter 1-jod-2-(t-butyldimetylsilyloksy)etan (2,9 g, 10 mmol) i 1 ml tetrahydrofuran. Tilsett 10 ml vann etter 2 timer. Separer lagene
 5 og ekstraher det vandige lag tre ganger med etylacetat. Tørk de kombinerte, organiske lag over Na_2SO_4 , filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1/4 etylacetat/heksan under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,63$ (silikagel, 1/4 etylacetat/-
 10 heksan).

94.3 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)-fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 18.2 under anvendelse av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)fenylmetyl)-3-(2-(t-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,60$ (silikagel, etylacetat).

20 94.4 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)-fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 2.5.2 under anvendelse av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)fenylmetyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-oksopyrrolidin under dannelse av
 25 tittelforbindelsen.

94.5 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin

30 Fremstill ved metoden ifølge eksempel 7.6 under anvendelse av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)fenylmetyl)-3-(2-metansulfonyloksyetyl)-2-oksopyrrolidin og 4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt under dannelse av tittelforbindelsen: $R_f = 0,54$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakk).

94.6 Syntese av 1-(2-metoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin-saltsyresalt

Kombiner 1-(2-metoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin (0,94 g, 1,25 mmol) og 10 ml metanol. Tilsett en løsning av saltsyre i dioksan (0,63 ml, 4 M, 2,5 mmol). Fordamp i vakuum etter 12 timer under dannelsen av et residuum. Triturer residuet med dietyleter under dannelsen av et fast materiale. Dekanter og tilsett dietyleter gjentakende ganger før oppsamling av det faste materiale ved filtrering under dannelsen av tittelforbindelsen.

15 Fremstilling 47

4-(1-(N-metylacetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-hydrojodsyresalt

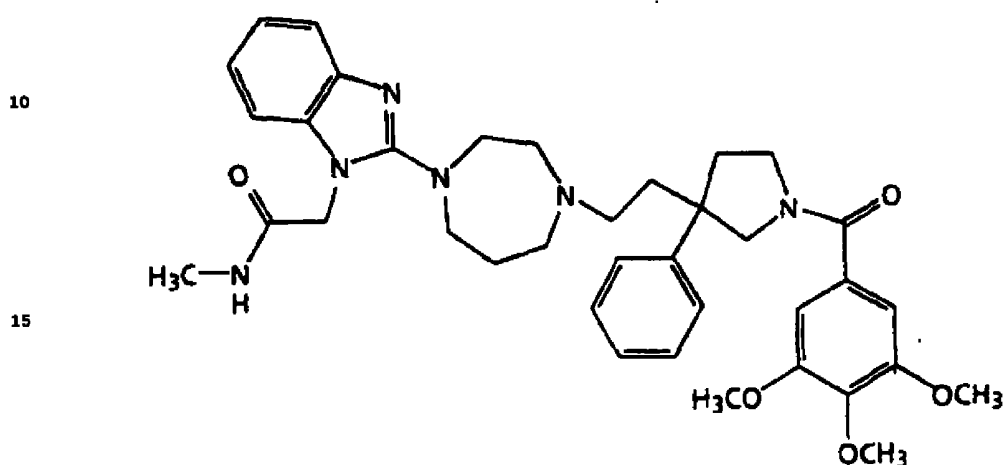
Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,5 g, 1,6 mmol) og 20 ml dimetylformamid. Tilsett natriumhydrid (0,08 g, 3,2 mmol). Tilsett etter 12 timer N-metyl-1-kloracetamid (0,34 g, 3,14 mmol). Tilsett etter 12 timer N-metyl-1-kloracetamid (0,17 g, 1,6 mmol). Oppvarm til 70 °C etter 12 timer. Avkjøl til omgivende temperatur etter 4 timer og fordel reaksjonsblandingen mellom 10 ml vann og 100 ml diklormetan. Separer lagene, tørk det organiske lag over Na₂SO₄, filtrer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kromatografer residuet på silikagel og eluer med 1,2% metanol/diklormetan/0,5% mettet, vandig ammoniakkløsning under dannelsen av 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(N-metylacetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan: R_f = 0,24 (silikagel, 1,8% metanol/diklormetan/0,5% mettet, vandig ammoniakkløsning).

Kombiner 1-(t-butoksykarbonyl)-4-(1-(N-metylacetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan (0,18 g, 0,48 mmol) og 10 ml diklormetan. Tilsett hydrojodsyre (0,17 ml, 57%, 0,95 mmol) og oppvarm til 40 °C. Avkjøl til omgivende temperatur etter 3 timer og fordamp i vakuum under dannelsen av et residuum. Kombiner residuet og dietyleter under omrøring under dannelsen av et fast materiale. Oppsamle det faste materiale

ved filtrering som etter tørking gir tittelforbindelsen.

Eksempel 95

1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(N-metylacetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin



95.1 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(N-metylacetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 45.1 under anvendelse av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-fenyl-3-(2-metansulfonyloxyetyl)pyrrolidin (fremstilt fra (-)-3-fenyl-3-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-(R,R)-di-p-anisoylvinsyresalt) og 4-(1-(N-metylacetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepanhydrojodsyresalt som etter kromatografi på silikagel og eluering med 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakkløsning gir tittelforbindelsen: $R_f = 0,32$ (silikagel, 5% metanol/diklormetan/0,5% konsentrert, vandig ammoniakkløsning).

95.2 Syntese av 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(N-metylacetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin-saltsyresalt

Fremstill ved metoden ifølge eksempel 94.6 under an-

vendelse av 1'-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(N-metyl-acetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin under dannelse av tittelforbindelsen.

5 Tachykininene er en klasse av neuropeptider som deler en felles C-endesekvens, Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂. Tachykininene er vidt fordelt i det perifere og sentrale nervesystem hvor de binder til minst tre reseptortyper. Blant tachykininreseptor-ene er NK₁-, NK₂- og NK₃-reseptorene definert ved den fore-
10 trukne bindingsaffinitet av substans P, neurokinin A (NKA) og neurokinin B (NKB).

Anvendelse av tachykininantagonister er indikert som behandling for et utall tachykininformidlede sykdommer og til-stander, innbefattende: hypersensibilitetsreaksjoner;
15 ugunstige immunologiske reaksjoner; astma; bronkitt; allergisk rhinitt, innbefattende sesongmessig rhinitt og sinusitt; al-lergier; kontaktdermatitt; atopisk dermatitt; inflammatorisk tarmsykdom, innbefattende Crohns sykdom og ulcerøs kolitt; og emesis.

20 Det skal forstås at tachykininformidlede sykdommer og tilstander er de sykdommer og tilstander hvori tachykininene er involvert, enten helt eller delvis, i deres kliniske mani-festasjoner. Enn videre er tachykininenes innbefattelse ikke nødvendigvis den forårsakende grunn til en bestemt tachykinin-
25 formidlet sykdom og tilstand. Tachykininantagonister er an-vendbare til å regulere eller tilveiebringe terapeutisk lindring av disse tachykininformidlede sykdommer og til-stander.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye og an-
30 vendbare tachykininantagonister av formel (1) eller stereo-isomerer eller farmasøytisk akseptable salter derav.

Umiddelbar hypersensibilitet kan finne sted når en IgE-antistoffrespons er rettet mot uskadelige antigener, slik som pollen. Under en slik respons er det generelt en etterfølgende frigivelse av farmakologiske formidlere, slik som histamin, av IgE-sensibiliserte mastceller resulterende i en akutt inflammatorisk reaksjon. De karakteristiske trekk ved responsen bestemmes av vevet i hvilket reaksjonen finner sted, og gir opphav til allergiske sykdommer, innbefattende: allergisk rhinitt, innbefattende sesongmessig rhinitt og sinusitt; pulmonale sykdommer, slik som astma; allergisk dermatose, slik som urticaria, angioødem, eksem, atopisk dermatitt og kontaktdermatitt; gastrointestinale allergier, slik som de som forårsakes av mat eller legemidler; kramper; kvalme; brekninger; diaré og oftalmiske allergier.

Histamin, som fremkaller sin effekt via aktivering av H_1 -reseptoren, er en viktig formidler av de ovenfor angitte responser, involvert i umiddelbar hypersensibilitet. I den akutte fase av allergisk rhinitt har histamin- H_1 -reseptorantagonister blitt vist å effektivt inhibere nasal kløe, rhinoré og nysing assosiert med denne tilstand. Histamin- H_1 -reseptorantagonister er imidlertid mindre effektive til å lindre nasal kongestion. Den akutte respons på allergen i rhinitt etterfølges ofte av en kronisk inflammatorisk respons under hvilken den inflamerte slimhinne blir hyperfølsom overfor både antigener og ikke-spesifikke irriteringsmidler. Histamin- H_1 -reseptorantagonister er også ineffektive til å svekke symptomene på den kroniske fase av responsen.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye og anvendbare histaminantagonister av formel (1) eller stereoisomerer eller farmasøytisk akseptable salter derav.

I tillegg til histamin, er tachykininene, spesielt substans P, også viktige bidragsyttere til den allergiske respons, og fremkaller enkelte symptomer som er distinkt forskjellige fra de som fremkalles av en histaminrespons. Dette oppstår fordi sensoriske nerver av trigeminal opprinnelse, lokalisert rundt blodkar og innen den nasale slimhinneforing, ved stimulering av irritasjonsmidler eller inflammatoriske formidlere, slik som histamin, vil frigi tachykininer.

Pasienter med allergisk rhinitt er blitt vist å ha høyere nasale nivåer av substans P når deres rhinittsymptomer er til stede. Mosimann et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 92, 95 (1993); Takeyama et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 46, 41 (1994); og Wantanabe et al., *Ann. Otol. Rhinol. and Laryngol.*, 102, 16 (1993). I mennesker fremkaller topisk eller intravenøs administrering av tachykininer nasal obstruksjon, rekruttering av inflammatoriske celler, glandulær sekresjon og mikrovaskulær lekkasje i allergisk rhinitt. Den nasale obstruksjon fremkalt av substans P, ble funnet å være NK₁-reseptorformidlet. Braunstein et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144, 630 (1991); Devillier et al., *Eur. Respir. J.*, 1, 356 (1988). Enn videre resulterer også sensoriske, nerveformidlede effekter, slik som nasal irritasjon og hyperfølsomhet som oppstår i den sene fase av allergiske reaksjoner, fra tachykininfrigivelse. Anggard, *Acta Otolaryngol.* 113, 394 (1993). Uttømming av tachykininer fra nasale sensoriske nerver etter kronisk capsaicinadministrering forbedret rhinittiske symptomer i angrepne individer. Lacroix et al., *Clin. and Exper. Allergy*, 21, 595 (1991).

Antagonisme av effektene av histamin på H₁-reseptoren er anvendbar ved behandling av allergiske sykdommer, slik som rhinitt. Likeledes er antagonisme av effektene av tachykininene, i særdeleshet substans P på dens foretrukne reseptor, anvendbar ved behandling av symptomer som ledsager allergiske

sykdommer. De potensielle fordeler med en antagonist med affinitet ved både H_1 - og NK_1 -reseptorene ville derfor kunne være å redusere eller forhindre kliniske manifestasjoner av allergiske sykdommer som formidles via begge reseptorer.

5 I særdeleshet tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye og anvendbare forbindelser av formel (1) eller stereoisomerer eller farmasøytisk akseptable salter derav som er både tachykininantagonister og histaminantagonister.

10 Forskjellige sykdommer og tilstander som her er beskrevet som å kunne behandles, er vel kjent innen faget. Det erkjennes også at fagmannen kan påvirke de assosierte sykdommer ved behandling av en pasient angrepet av sykdommene, eller ved profylaktisk behandling av en pasient angrepet av sykdommene, med en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsene av
15 formel (1).

Som anvendt her, angir uttrykket "pasient" et varmblodig dyr, slik som et pattedyr som er angrepet av en bestemt allergisk sykdom. Det skal forstås at marsvin, hunder, katter, rotter, mus, hester, kveg, sauer og mennesker er eksempler på
20 dyr innen rammen for betydningen av uttrykket.

Som anvendt her, angir uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" av en forbindelse av formel (1) en mengde som er effektiv til å kontrollere de her beskrevne sykdommer. Uttrykket "kontrollere" er beregnet på å angi alle prosesser
25 hvori det kan være en nedsettelse, avbrytelse eller stans av forløpet av sykdommene som er beskrevet her, men indikerer ikke nødvendigvis en total eliminering av alle sykdomssymptomer, og er beregnet på å innbefatte profylaktisk behandling av sykdommene.

30 En terapeutisk effektiv mengde kan lett bestemmes av

den behandlende lege, som fagmann, ved anvendelse av konvensjonelle teknikker og ved observering av resultater erholdt under analoge omstendigheter. Ved bestemmelse av den terapeutisk effektive mengde, dosen, tas et utall av faktorer i betraktning av den behandlende lege, innbefattende, men ikke begrenset til: arten av pattedyr; dets størrelse, alder og generelle helse; den spesifikke sykdom som er involvert; graden av eller innbefattelsen eller strengheten av sykdommen; responsen av den individuelle pasient; den bestemte forbindelse som administreres; administreringsmåte; biotilgjengelighetskarakteristika for det administrerte preparat; det valgte doseregime; anvendelse av ledsagende medikamentering og andre relevante omstendigheter.

En terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel (1) er forventet å variere fra ca. 0,1 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag (mg/kg/dag) til ca. 100 mg/kg/dag. Foretrukne mengder kan bestemmes av fagmannen.

Ved utførelse av behandlingen av en pasient angrepet av de ovenfor beskrevne sykdommer, kan en forbindelse av formel (1) administreres i enhver form eller på enhver måte som gjør forbindelsen biotilgjengelig i en effektiv mengde, innbefattende orale, inhalerings- og parenterale ruter. Eksempelvis kan forbindelsen av formel (1) administreres oralt, ved inhalering av en aerosol eller et tørt pulver, subkutant, intramuskulært, intravenøst, transdermalt, intranasalt, rektalt, topisk og lignende. Oral administrering eller inhaleringsadministrering er generelt foretrukket for behandling av allergiske sykdommer. Fagmannen vedrørende fremstilling av formuleringer kan lett velge den riktige form og administreringsmåte avhengig av de bestemte karakteristika av den valgte forbindelse, den sykdom eller tilstand som skal behandles, graden av sykdommen eller tilstanden og andre relevante omstendigheter. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. utg., Mack Publishing Co. (1990)).

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres alene eller i form av et farmasøytisk preparat i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere eller eksipiens, hvis mengde og art bestemmes av løseligheten og de kjemiske egenskaper av den valgte forbindelse, den valgte ad-

ministreringsrute og standard farmasøytisk praksis. Selv om forbindelsene ifølge oppfinnelsen er effektive i seg selv, kan de formuleres og administreres i form av deres farmasøytisk akseptable salter, slik som syreaddisjonssalter eller base-
 5 addisjonssalter, av stabilitetsformål, hensiktsmessig krystallisering, forøket løselighet og lignende.

I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel (1) i blanding
 10 eller på annen måte i assosiasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser.

De farmasøytiske preparater fremstilles på kjent måte innen det farmasøytiske fag. Bæreren eller eksipiensen kan være et fast, halvfast eller væskeformig materiale som kan
 15 tjene som en bærer eller et medium for den aktive bestanddel. Egnede bærere eller eksipienser er vel kjent innen faget. Det farmasøytiske preparat kan være tilpasset for oral, inhalerings-, parenteral eller topisk bruk og kan administreres til pasienten i form av tabletter, kapsler, aerosoler, inhaleringsmidler, stikkpiller, løsninger, suspensjoner eller
 20 lignende.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres oralt, f.eks. med et inert fortynningsmiddel eller med en spiselig bærer. De kan være innelukket i gelatin-
 25 kapsler eller sammenpresset til tabletter. For oral terapeutisk administrering kan forbindelsene inkorporeres med eksipienser og anvendes i form av tabletter, pastiller, kapsler, eliksirer, suspensjoner, siruper, kjeks, tyggegummi og lignende. Disse preparater skal inneholde minst 4% av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, den aktive bestand-
 30 del, men kan varieres avhengig av den bestemte form, og kan hensiktsmessig være mellom 4% til ca. 70% av vekten av enheten. Mengden av forbindelsen tilstedeværende i preparatene, er slik at en egnet dose vil bli erholdt. Foretrukne preparater ifølge foreliggende oppfinnelse kan bestemmes av fagman-
 35 nen.

Tablettene, pillene, kapslene, pastillene og lignende kan også inneholde ett eller flere av følgende adjuvanter: bindemidler, slik som mikrokrySTALLinsk cellulose, gummitra-

gant eller gelatin; eksipienser, slik som stivelse eller laktose; oppbrytende midler, slik som alginsyre, "Primogel", maisstivelse og lignende; smøremidler, slik som magnesiumstearat eller "Sterotex"; glidemidler, slik som kolloidalt silisiumdioksid; og søtningsmidler, slik som sukrose eller sakkarin, kan tilsettes, eller et smaksgivende middel, slik som peppermynte, metylsalisylat eller appelsinsmak. Når doseringsenhetsformen er en kapsel, kan den i tillegg til materialer av den ovenfor angitte type, inneholde en væskeformig bærer, slik som polyetylenglykol eller en fettolje. Andre doseringsenhetsformer kan inneholde andre forskjellige materialer som modifiserer den fysikalske form av doseringsenheten, f.eks. som belegg. Således kan tabletter eller piller belegges med sukker, skjellakk eller andre enteriske belegningsmidler.

En sirup kan i tillegg til foreliggende forbindelser inneholde sukrose som et søtningsmiddel og visse konserveringsmidler, fargestoffer og smaksgivende midler. Materialer anvendt ved fremstilling av disse forskjellige preparater, skal være farmasøytisk rene og ikke-toksiske i de anvendte mengder.

For parenteral terapeutisk administrering kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inkorporeres i en løsning eller suspensjon. Disse preparater skal inneholde minst 0,1% av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, men kan varieres til å være mellom 0,1 og ca. 50% av vekten derav.

Mengden av forbindelsen av formel (1) tilstedeværende i slike preparater, er slik at en egnet dose vil bli erholdt. Foretrukne preparater kan bestemmes av fagmannen.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres ved inhalering, slik som med aerosol eller tørt pulver. Avleveringen kan skje med en forvasket eller sammenpresset gass eller med et egnet pumpesystem som avleverer forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller en formulering derav. Formuleringer for administrering ved inhalering av forbindelsene av formel (1) kan avgis i enkel fase-, bifase- eller trifasesystem. Et utall av systemer er tilgjengelig for administrering av forbindelsene av formel (1) ved aerosol. Tørrpulverformuleringer fremstilles ved enten pelletisering eller maling av forbindelsen av formel (1) til en egnet partikkelstørrelse, eller ved blanding av den pelletiserte

eller malte forbindelse av formel (1) med et egnet bærer-
materiale, slik som laktose og lignende. Avlevering ved inha-
lering innbefatter den nødvendige beholder, aktivatorer, ven-
tiler, underbeholdere og lignende. Foretrukne aerosol- og
5 tørrpulverformuleringer for administrering ved inhalering kan
bestemmes av fagmannen.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan
også administreres topisk, og når dette gjøres, kan bæreren
hensiktsmessig omfatte en løsning, salve eller gelbase. Basen
10 kan f.eks. omfatte én eller flere av følgende: petrolatum,
lanolin, polyetylglykoler, bivoks, mineralolje, fortynnings-
midler, slik som vann og alkohol, og emulgeringsmidler og sta-
bilisatorer. Topiske formuleringer kan inneholde en konsentra-
sjon av forbindelsen av formel (1) eller dens farmasøytiske
15 salt på fra ca. 0,1 til ca. 10% w/v (vekt pr. enhet volum).

Løsningene eller suspensjonene kan også innbefatte
ett eller flere av følgende adjuvanter: sterile fortynnings-
midler, slik som vann for injeksjon, saltvannsløsning, fett-
oljer, polyetylglykoler, glyserol, propylenglykol eller
20 andre syntetiske løsningsmidler; antibakterielle midler, slik
som benzylalkohol eller metylparaben; antioksidanter, slik som
askorbinsyre eller natriumbisulfitt; chelaterende midler, slik
som etylendiamintetraeddiksyre; buffere, slik som acetater,
sitrater eller fosfater, og midler for justering av tonisi-
25 teten, slik som natriumklorid eller dekstrose. Det parenterale
preparat kan være innelukket i ampuller, engangssprøyter eller
multiple doseampuller fremstilt av glass eller plast.

Eksempel A

30 Antagonisme av [³H]-pyrilaminbinding til histamin-H₁-reseptorer av mulige antagonister

Fagmannen kan måle H₁-reseptoraffiniteten i fore-
slåtte histaminantagonister som evaluert i rottehjerner eller
kinesiske hamsterovarieceller transfisert med det humane
35 histamin-H₁-reseptorgen (CHOpcDNA3H1R-celler).

For studiene i rottehjernen avlives unge hannrotter
ved halshugging, og hjernene fjernes umiddelbart. Hjernebarken
dissekeres og anvendes umiddelbart eller lagres ved -20 °C.
For studier i kinesiske hamsterovarieceller skrapes sammen-

flytende celler friskt fra kulturkolber. Vevene eller cellene homogeniseres med en "Polytron" (innstilling nr. 6 i 15 sek) i 20 ml 50 mM kaliumnatriumfosfat (pH 7,4, ved 4 °C). Homogenatet sentrifugeres ved 48 000 x g i 12 min ved 4 °C. Pelleten
 5 resuspenderes under anvendelse av en "Polytron" (innstilling nr. 6 i 15 sek) i inkuberingsbuffer (50 mM kaliumnatriumfosfat, pH 7,4, ved omgivende temperatur, inneholdende 0,1% kvegserumalbumin) til en konsentrasjon på 40 mg/ml og tilsettes umiddelbart til rørene for å starte utprøvningsen. Protein-
 10 innholdet i den urene membransuspensjon kan bestemmes ved metoden ifølge O. H. Lowery et al., J. Biol. Chem., 193, 265 (1951).

Bindingsutprøvningsen utføres in duplo eller in triplo i 12 x 75 mm polypropylenrør i 50 mM kaliumnatriumfosfat (pH
 15 7,4 ved omgivende temperatur) inneholdende 0,1% kvegserumalbumin. Radioliganden, [³H]-pyrilamin, fortynnes i inkuberingsbuffer til en konsentrasjon på 2 nM og tilsettes til hvert rør (50 µl). Testforbindelsen fortynnes i inkuberingsbuffer (10⁻¹⁰ M til 10⁻⁵ M) og tilsettes til de egnede rør (50 µl).
 20 Utprøvningsen startes ved tilsetning av 250 µl av godt blandet vevssuspensjon. Det sluttelige inkuberingsvolum er 0,5 ml. Utprøvningsen utføres ved omgivende temperatur i 30 min. Inkuberingen avsluttes ved tilsetning av 3,5 ml 0,9% natriumkloridløsning (4 °C) og filtrering gjennom GF/B-filtre som på
 25 forhånd er blitt utbløtt over natten i 0,1% polyetylenimin under anvendelse av en Brandel-cellehøster. Filtrene vaskes hurtig med to 3,5 ml porsjoner av inkuberingsbuffer og overføres til scintillasjonsampuller. 9 ml "Ecolume" tilsettes til ampullene. Ampullene ristes og tillates å stå i 4 t før de
 30 telles ved væskescintillasjonsspektrometri. Spesifikk binding bestemmes som forskjellen mellom rør inneholdende ikke noen testforbindelse og rørene inneholdende 10 µM pyrilamin. Total membranbundet radioaktivitet er generelt ca. 5% av den som tilsettes til rørene. Spesifikk binding er generelt 75% til
 35 90% av total binding som bestemt ved metoden ifølge M. D. DeBacker et al., Biochem. and Biophys. Res. Commun., 197 (3), 1601 (1991).

Den molare konsentrasjon av forbindelsen som forår-

saker 50% inhibering av radioligandbinding, bestemmes. IC_{50} -verdien utvikles for hver testforbindelse ved ikke-lineær regresjon under anvendelse av et iterativt kurvetilpasningsprogram (Graph PAD Inplot, San Diego, CA).

5

Eksempel B

Antagonisme av jodert tachykininbinding til NK_1 -reseptorer av mulige antagonister

Fagmannen kan måle NK_1 -reseptoraffiniteten av fore-
 10 slåtte tachykininantagonister som evaluert i marsvinlunger (Keystone Biologicals, Cleveland, OH). Vevene homogeniseres med en "Polytron" i 15 volumer med 50 mM Tris-HCl-buffer (pH 7,4, 4 °C) og sentrifugeres. Pelleten resuspenderes i Tris-HCl-buffer og sentrifugeres, og pelleten vaskes to ganger ved
 15 resuspensjon. Den sluttelige pellet resuspenderes til en konsentrasjon på 40 mg/ml inkuberingsbuffer og får stå ved romtemperatur i minst 15 min før bruk.

Reseptorbinding initieres ved tilsetning av 250 µl membranpreparat in duplo til 0,1 nM ^{125}I -Bolton Hunter Lys-3-
 20 merket substans P i et sluttvolum på 500 µl buffer inneholdende 50 mM Tris-HCl (pH 7,4 ved romtemperatur), 0,1% kvegserumalbumin, 2 mM $MnCl_2$, 40 µg/ml bacitracin, 4 µg/ml leupeptin og chymostatin, 1 µM tiorfan og forskjellige doser av de mulige tachykininantagonister. Inkuberinger utføres ved rom-
 25 temperatur i 90 min, bindingen avsluttes ved tilsetning av 50 mM Tris-HCl-buffer (pH 7,4, 4 °C) og filtrering under vakuum gjennom GF/B-filtre på forhånd utbløtt med 0,1% polyetylenimin. Filterbundet radioaktivitet kvantifiseres i en gammateller. Ikke-spesifikk binding bestemmes som binding i
 30 nærvær av 1 µM substans P.

Spesifikk binding beregnes ved subtraksjon av ikke-spesifikk binding fra total binding. Konkurransen av jodert substans P-binding av testforbindelsene eller standarder uttrykkes som en prosent av denne maksimale konkurranse. IC_{50} -
 35 verdier (konsentrasjon som er nødvendig for å inhibere 50% av reseptorbinding) utvikles for hver av testforbindelsene ved ikke-lineær regresjon under anvendelse av et iterativt kurvetilpasningsprogram (GraphPAD Inplot, San Diego, CA).

I det etterfølgende angis farmakologiske data som viser både tachykininantagonisme og histaminantagonisme for en rekke av de eksemplifiserte forbindelser. Tachykinin- (NK_1) antagonisme ble bestemt ved metoden ifølge eksempel B, og er angitt som en IC_{50} -verdi i nanomolar konsentrasjon. Histamin- (H_1) antagonisme ble bestemt ved metoden ifølge eksempel A under anvendelse av rottehjerne og er angitt som en IC_{50} -verdi i mikromolar konsentrasjon.

10

	<u>Eks. nr.</u>	<u>Reseptorantagonisme</u>	
		<u>NK_1 (nM)</u>	<u>H_1 (μM)</u>
15	1.7	106	0.56
	3.7	32.6	0.096
	7.7	27.8	0.16
	8.4	13.7	17.4
	9.2	12.5	0.20
20	10.3 (saltsyresalt)	240	0.11
	11.7	54.5	0.22
	14.6	82.7	0.17
	17.7	87.3	0.21
	18.4 (fumarsyresalt)	129	0.11
25	19.7	27.0	0.14
	22.7	26.6	0.17
	27.6	10.5	0.15
	29.1	28.2	36.3
	31.2	13.0	5.53
30	32.6	382	0.30
	33.5	16.5	0.20
	34.6 (saltsyresalt)	333	0.089
	35.2	17.9	0.54
	41.2	13.8	0.27
	42.3	63.5	0.062
	43.1	9.20	5.64
	44.1	10.3	1.33
	45.2	13.7	0.67

35

	46.7	363	1.28
	47.4	7.18	0.37
	48.4	260	0.13
5	49.4	46.3	0.13
	50.6	1918	5.17
	51.2	5.80	0.21
	52.2	1696	1.37
	55.1 (saltsyresalt)	566	0.97
	56.2	68.9	0.87
10	59.1 (saltsyresalt)	303	1.82
	60.2	383	1.06
	62.1 (saltsyresalt)	188	0.21
	63.3 (saltsyresalt)	1882	0.071
	64.2	46.8	0.25
	65.2	203	0.69
15	66.2	19.2	10.0
	67.1 (saltsyresalt)	20.5	10.0
	68.1 (saltsyresalt)	12.1	4.79
	69.2	24.6	1.05
	70.1	58.2	48.4
20	71.1 (saltsyresalt)	508	0.14
	72.1 (saltsyresalt)	53.0	0.32
	74.3 (saltsyresalt)	33.3	0.33
	76.6	3380	0.10
	82.2	11.2	4.36
	83.2	1018	0.19
25	84.1 (saltsyresalt)	525.7	3.66
	93.1 (saltsyresalt)	5500	5.01
	94.6	1530	0.98
	95.2	19.2	12.5

30

35

Eksempel CHistamin(H₁)-antagonisme i marsvinileum

Fagmannen kan bestemme at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er H₁-reseptorantagonister *in vitro* ved evaluering av
 5 forbindelsens evne til å inhibere histaminformidlet glatt-muskelkontraksjon. Hartley-hannmarsvin som veier 200-450 g, avlives ved CO₂-innånding. En bit av ileum, ca. 20 cm i lengde, fjernes og kuttes i 2 cm biter. Hver ileumbit anbringes i et organbad ved 37 °C inneholdende Tyrodes løsning og gjennomluftes
 10 konstant med 95% O₂/5% CO₂. Tyrodes løsning har sammensetningen: natriumklorid 136,9 mM, kaliumklorid 2,68 mM, kalsiumklorid 1,8 mM, natriumdihydrogenfosfat 0,42 mM, natriumbikarbonat 11,9 mM og dekstrose 5,55 mM. Kontraksjoner måles med en isometrisk transduktor (Grass FT03C) og nedtegnes på en poly-
 15 grafskriver og/eller en datamaskin. Ileumremsene belastes med 1,0 g spanning og tillates å ekvilibrere i minimum 30 min før starten av forsøkene. Vevet preinkuberes med bærer eller varierende konsentrasjoner av testforbindelsen, etterfulgt av histaminutfordring.

20 En konkurrerende H₁-reseptorantagonist fremkaller en parallell skiftning av histamindose-responskurven til høyre uten en nedsettelse av den maksimale respons.

Styrken av antagonismen bestemmes ved størrelsen av skiftningen og uttrykkes som en pA₂-verdi som er den negative
 25 logaritme av den molare konsentrasjon av antagonist som fremkaller en dobbeltskiftning av dose-responskurven til høyre. pA₂-verdien beregnes under anvendelse av Schild-analyse. O. Arunlakshana og H. O. Schild, Br. J. Pharmacol. Chemother., 14, 48-58 (1958). Når hellingen av kurvene erholdt ved en
 30 Schild-analyse ikke er signifikant forskjellig fra én (1), virker forbindelsen som en konkurrerende antagonist.

Eksempel DAntagonisme av tachykininfremkalt fosfatidylinositol(PI)-

35 omslag *in vitro* av mulige antagonister

Fagmannen kan bestemme NK₁-reseptorantagonismen ved måling av den substans P-fremkalte fosfatidylinositol(PI, inositolfosfat)-akkumulering i UCl1-celler i nærvær og fravær av

NK₁- eller NK₂-reseptorantagonister. Cellene sås i 24-brønns plater til 125 000 celler/brønn, to eller tre dager før utprøvningsen. Cellene påføres 0,5 ml 0,2 µM myo-[2-³H(N)]inositol (American Radiolabeled Chemicals Inc., spesifikk aktivitet; 20 µCi/mmol) 20-24 t før utprøvningsen. Dyrkede celler opprettholdes ved 37 °C i 5% CO₂-omgivelser.

På dagen for utprøvningsen utsuges mediene og cellene inkuberes i RPMI-1640-medium inneholdende 40 µg/ml bacitracin, 4 µg/ml hver av leupeptin og chymostatin, 0,1% kvegserumalbumin, 10 µM tiorfan og 10 mM litiumklorid. Etter 15 min tilsettes testforbindelsen til cellene i et volum på 0,1 ml. Etter ytterligere 15 min tilsettes substans P til UC11-celler til forskjellige konsentrasjoner for å starte reaksjonen, etterfulgt av inkubering i 60 min ved 37 °C i 5% CO₂-miljø i et sluttvolum på 1 ml. For å avslutte reaksjonen oppsuges mediet og 0,1 ml metanol tilsettes til hver brønn. To aliquoter av metanol (0,5 ml) tilsettes til brønnene for å høste cellene over i kloroformresistente rør. 1 ml kloroform tilsettes til hvert rør, etterfulgt av 0,5 ml dobbeltdestillert vann.

Prøvene ristes i 15 sek og sentrifugeres ved 1 700 x g i 10 min. En aliquot (0,9 ml) av den vandige (topp)fase fjernes og tilsettes til 2 ml dobbeltdestillert vann. Blandingen ristes og fylles på en 50% "Bio-Rad AG 1-X8" (formiatform, 100-200 mesh) utvekslingskolonne (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Kolonnene vaskes i rekkefølge med: 1) 10 ml dobbeltdestillert vann, 2) 5 ml 5 mM dinatriumtetrahydroborat/60 mM natriumformiat og 3) 2 ml 1 M ammoniumformiat/0,1 M maursyre. Den tredje eluering oppsamles og telles i 9 ml scintillasjonsvæske. En 50 µl aliquot av den organiske (bunn)fase fjernes, tørkes i en scintillasjonsampulle og telles i 7 ml scintillasjonsvæske.

Forholdet mellom DPM i den vandige fasealiquot (totale inositolfosfater) og DPM i 50 µl organisk fasealiquot (totalt inkorporert [³H]inositol) beregnes for hver prøve.

Dataene uttrykkes som en prosent av agonistfremkalt akkumulering av [³H]-inositolfosfater over grunnivåene. Forholdene i nærvær av testforbindelse og/eller standarder sammenlignes med forholdene for kontrollprøvene (dvs. ingen stimulerende agonist).

Dose-responskurver konstrueres og testforbindelsenes evne til å inhibere tachykininfremkalt fosfatidylinositol-omslag bestemmes ved hjelp av et dataprogram. Dataene uttrykkes som prosent stimulering av total inositolfosfatakkumulering over basalnivåer og normaliseres til den maksimale respons fremkalt av substans P. Schild-analyse utføres under anvendelse av dose-responskurver for å oppnå en verdi som er indikativ for styrken av en konkurrerende antagonist og uttrykkes som pA_2 , som er den negative logaritme av den molare konsentrasjon av antagonist som reduserer effekten av en dose av agonist til halvparten av den som forventes ved dosen av agonisten. Når hellingen av linjene erholdt ved en Schild-analyse ikke er signifikant forskjellig fra én (1), virker forbindelsen som en konkurrerende antagonist.

15

Eksempel E

Evaluering av H_1 (eller NK_1)-antagonisme *in vivo*

Fagmannen kan bestemme at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formidler den umiddelbare hypersensibilitetsrespons *in vivo* ved evaluering av forbindelsenes evne til å inhibere dannelsen av histamin (eller substans P)-fremkalte blemmer i marsvin. Dyrene bedøves med pentobarbital (i.p.). Rygghud barberes og intradermale injeksjoner av histamin (eller substans P) gis i det barberte område ved egnede tidspunkter etter administrering av testforbindelsene. Doser, ruter og tider for administrering kan variere i henhold til forsøksutformingen. Utformingen av slike forsøk er vel kjent innen faget. Umiddelbart etter de intradermale utfordringer gis dyret en intravenøs injeksjon av 1% Evans blåfarge for å gjøre blemmene synlige. Ved et egnet tidspunkt etter utfordringen avlives dyrene ved CO_2 -inhalering. Huden fjernes og diameteren av hver blomme måles i to perpendikulære retninger.

Blemmeresponsen anvendes som indeks for ødemresponsen. Prosent inhibering av blemmeresponsen beregnes ved å sammenligne den legemiddelbehandlede gruppe med en bærerbehandlet gruppe. Lineær regresjon av dose-responsinhiberingskurven anvendes for å bestemme en ED_{50} -verdi, uttrykt i mg/kg.

Eksempel FEvaluering av NK₁-antagonisme *in vivo*

Fagmannen kan også bestemme at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er NK₁-reseptorantagonister *in vivo* ved evaluering av forbindelsens evne til å inhibere substans P-fremkalt plasmaproteinekstravasasjon i marsvintrakea. Substans P-fremkalt proteinlekkasje via postkapillare venuler bestemmes ved måling av Evans blåfargeakkumulering i marsvintrakea. Dyrene bedøves med pentobarbitol og injiseres deretter med Evans blåfarge (20 mg/kg, i.v., fremstilt i 0,9% natriumkloridløsning). Ett minutt etter fargeadministrering administreres antagonisten (i.v.) etterfulgt av substans P (0,3 nmol/kg, i.v.), og etter 5 min fjernes overskudd av farge fra sirkulasjonen ved transkardiakperfusjon med 50 ml 0,9% natriumkloridløsning. Trakea og primærbronkiene fjernes, blottlegges tørre og veies.

Fargekvantifisering utføres spektrofotometrisk (620 nm) etter ekstraksjon av vevene i formamid i 24 t ved 50 °C. Verdiene subtraheres fra bakgrunnen (bare farge, ingen agonist). ED₅₀ (dose av forbindelse som inhiberer substans P-fremkalt plasmaproteinekstravasasjon med 50%) beregnes fra lineær regresjonsanalyse.

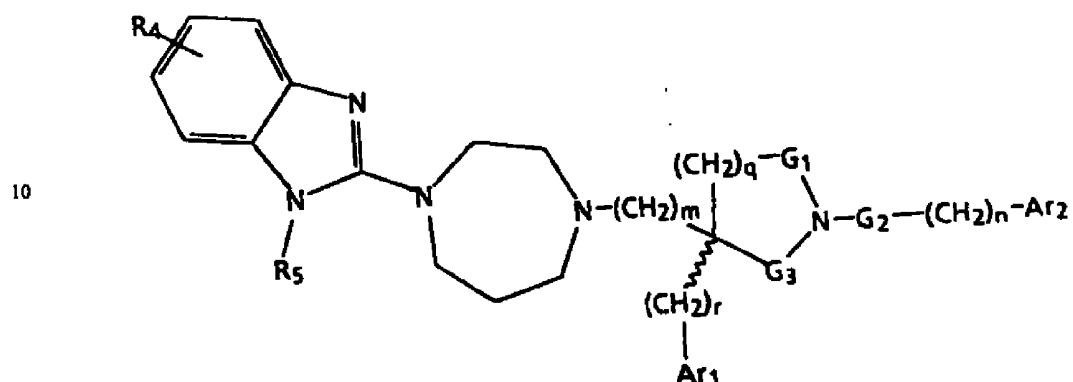
25

30

35

P a t e n t k r a v

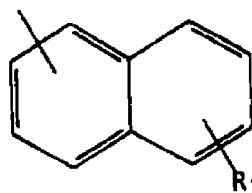
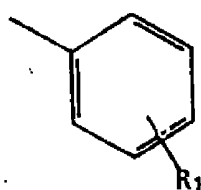
1. Forbindelse,
 5 k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l e n



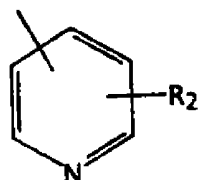
15 hvori

- m er 2 eller 3,
 n er 0 eller 1,
 q er 1 eller 2,
 r er 0 eller 1,
 20 G₁ er -CH₂- eller -C(O)-,
 G₂ er -CH₂-, -CH(CH₃)- eller -C(O)-,
 G₃ er -CH₂- eller -C(O)-,
 Ar₁ er et radikal valgt fra gruppen bestående af

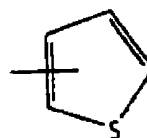
25



30



og



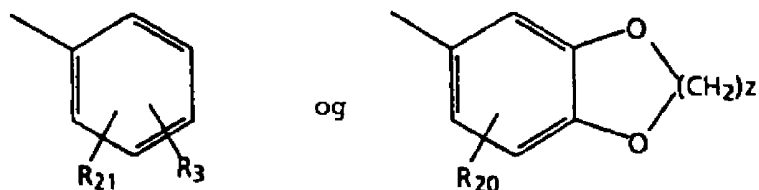
hvari

35

- R₁ er fra 1 til 3 substituenten hver uafhængig
 valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halo-
 gen, hydroksy, -CF₃, C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-alkok-
 sy,

R_2 er fra 1 til 2 substituenten hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoksy,

Ar_2 er et radikal valgt fra gruppen bestående af



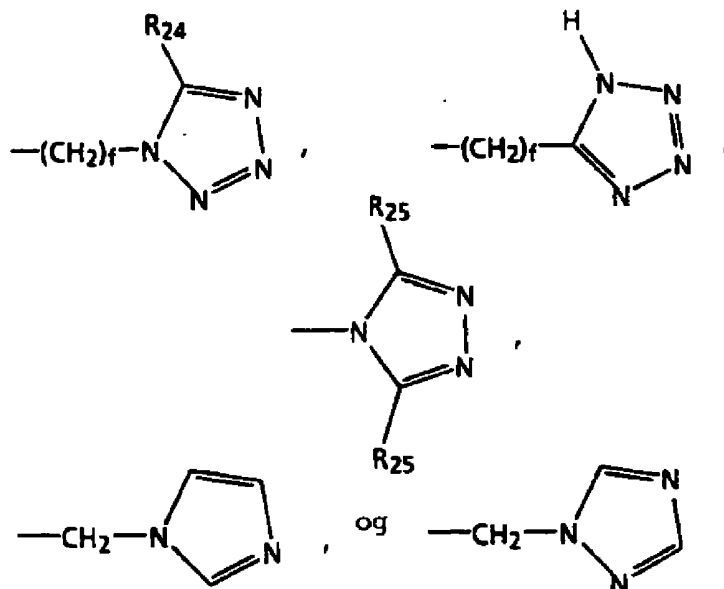
hvor

z er 1 eller 2,

R_{20} er fra 1 til 2 substituenten hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, hydroksey, halogen, C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoksy,

R_3 er fra 1 til 3 substituenten hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, hydroksey, halogen, $-OCF_3$, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, $-(CH_2)_dS(O)_bR_{22}$, $-(CH_2)_eCN$, $-O(CH_2)_cCO_2R_{23}$, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, hvor c er et helt tal fra 1 til 5; b er 0, 1 eller 2; d er 0 eller 1; e er 0 eller 1; R_{22} er C_1 - C_4 -alkyl; og R_{23} er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

R_{21} er hydrogen eller et radikal valgt fra gruppen bestående af



hvor

f er 0 eller 1,

R_{25} er hydrogen eller $-\text{CH}_3$,

R_{24} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, $-\text{CF}_3$, fenyl, $\text{S}(\text{O})_x\text{R}_{26}$ og $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, hvor x er 0, 1 eller 2; R_{26} er C_1 - C_4 -alkyl,

R_4 er fra 1 til 3 substituenten hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, $-\text{CF}_3$, C_1 - C_6 -alkyl og C_1 - C_6 -alkoxy,

R_5 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, $-(\text{CH}_2)_w\text{O}-(\text{CH}_2)_t\text{CO}_2\text{R}_8$, $-(\text{CH}_2)_j\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_u\text{CO}_2\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_p\text{Ar}_3$, $-(\text{CH}_2)_w\text{O}-\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ og $-(\text{CH}_2)_g\text{S}(\text{O})_k\text{R}_{19}$,

hvor

w er et helt tall fra 2 til 5,

t er et helt tall fra 1 til 3,

j er et helt tall fra 1 til 5,

u er et helt tall fra 1 til 5,

p er et helt tall fra 1 til 4,

g er 2 eller 3,

k er 0, 1 eller 2,

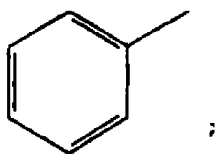
R_8 er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

R_6 er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

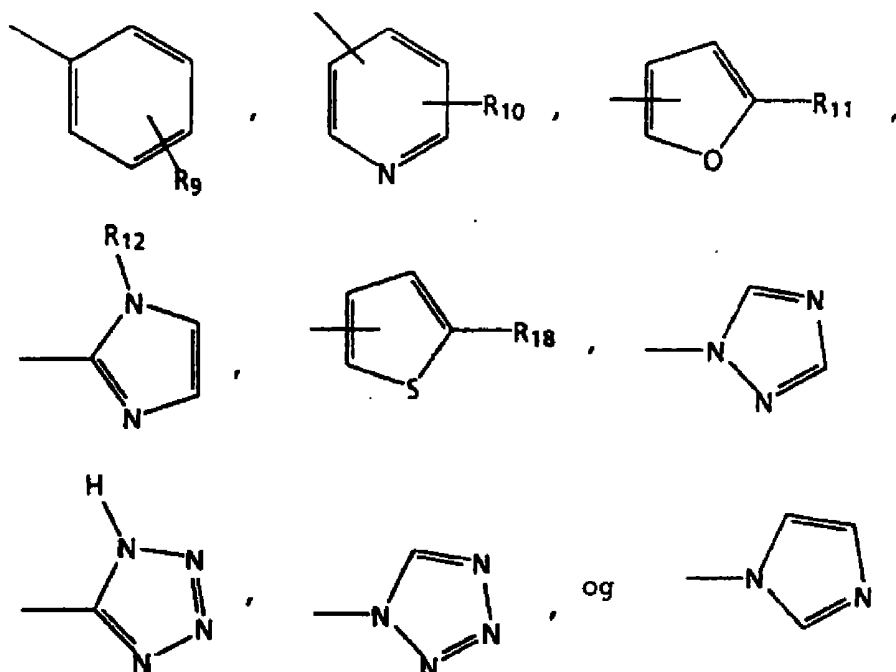
R_{16} er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

R_{17} er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

R_{19} er C_1 - C_4 -alkyl eller et radikal av formelen

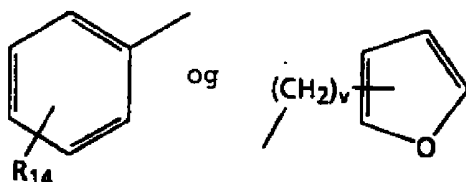


Ar_3 er et radikal valgt fra gruppen bestående av



hvor

- R_9 er fra 1 til 3 substituenten hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy og $-\text{CO}_2\text{R}_{13}$, hvor R_{13} er valgt fra gruppen bestående af hydrogen og $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl,
- R_{10} er fra 1 til 2 substituenten hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl og $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy,
- R_{11} er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, $-\text{CH}_3$ og $-\text{CH}_2\text{OH}$,
- R_{12} er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl og benzyl,
- R_{18} er valgt fra gruppen bestående af hydrogen, halogen, $-\text{CH}_3$ og $-\text{CH}_2\text{OH}$,
- R_7 er hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, $-(\text{CH}_2)_y\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ eller et radikal valgt fra gruppen bestående af



hvor

v er et helt tall fra 1 til 3,

y er et helt tall fra 0 til 2,

R_{14} er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl og $-CO_2R_{15}$, hvor R_{15} er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

forutsatt at når G_1 er $-C(O)-$, er G_2 enten $-CH_2-$ eller

$-CH(CH_3)-$ og G_3 er $-CH_2-$,

forutsatt at når G_2 er $-C(O)-$, er G_1 $-CH_2-$ og G_3 er

$-CH_2-$,

og ytterligere forutsatt at når G_3 er $-C(O)-$, er G_1

$-CH_2-$ og G_2 er enten $-CH_2-$ eller $-CH(CH_3)-$,

eller stereoisomerer, eller farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at q er 1.

3. Forbindelse ifølge krav 2,
karakterisert ved at r er 0.

4. Forbindelse ifølge krav 3,
karakterisert ved at m er 2.

5. Forbindelse ifølge krav 4,
karakterisert ved at G_1 er $-CH_2-$.

6. Forbindelse ifølge krav 5,
karakterisert ved at G_2 er $-C(O)-$.

7. Forbindelse ifølge krav 6,

karakteriseret ved at R_5 er $-(CH_2)_w-O-R_7$,
hvor w og R_7 er som defineret i krav 1.

8. Forbindelse ifølge krav 6,

5 karakteriseret ved at R_5 er $-(CH_2)_pAr_3$, hvor p og Ar_3 er som defineret i krav 1.

9. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at forbindelsen er

10 (+) - eller (-) - 1 - (3,4,5-trimetoksybenzoyl) - 3 - (2 - (4 -
(1 - (2-etoksyetyl) - 1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl) -
etyl) - 3 - (3,4-dimetoksyfenyl)pyrrolidin eller en blanding der-
av,

(R) - eller (S) - 1 - (3,4,5-trimetoksybenzoyl) - 3 - (2 - (4 -
15 (1 - (2-etoksyetyl) - 1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl) -
etyl) - 3 - (3,4-diklorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1 - (3,4,5-trimetoksybenzoyl) - 3 - (2 - (4 -
(1 - (2-etoksyetyl) - 1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl) -
etyl) - 3 - (3-klorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

20 (+) - eller (-) - 1 - (3,4,5-trimetoksybenzoyl) - 3 - (2 - (4 -
(1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl) etyl) - 3 - fenylpyrroli-
din eller en blanding derav,

(+) - (-) - 1 - (3,4,5-trimetoksybenzoyl) - 3 - (2 - (4 - (1 - (2 -
etoksyetyl) - 1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl) etyl) - 3 -
25 fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1 - (3,4,5-trimetoksybenzoyl) - 3 - (2 - (4 -
(1 - (2-etoksyetyl) - 1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl) -
etyl) - 3 - (4-klorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - (-) - 1 - (3,4,5-trimetoksybenzoyl) - 3 - (2 - (4 - (1 - (2 -
etoksyetyl) - 1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl) etyl) - 3 -
30 (4-metoksyfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1 - (3,4,5-trimetoksybenzyl) - 3 - (3 - (4 - (1 -
(2-etoksyetyl) - 1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl) pro-
pyl) - 3 - (4-fluorfenylmetyl) - 2-oksopyrrolidin eller en blanding
35 derav,

(+) - eller (-) - 1 - (3,4,5-trimetoksybenzoyl) - 3 - (2 - (4 -
(1 - (2-etoksyetyl) - 1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl) -
etyl) - 3 - (4-fluorfenyl) - pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-(3,4-difluorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-metylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-ethylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-fenylsulfonyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-(pyrid-2-yl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-(pyrid-3-yl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(pyrid-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-difluorfenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-okso-pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-cyanmetoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl) [1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-oksopentyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)-etyl)-3-(pyrid-4-yl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)-benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(3,5-dimetoksy-4-hydroksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(3,4-dimetoksy-5-hydroksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(2-(3-karboetoksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(2-(3-karboksypropyloksy)-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(2-metyltio-5-(1H-tetrazol-1-yl)-benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(2-metoksy-5-(5-N,N-dimetylamino-metyl-1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(3-metoksy-4,5-metylendioksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) - 1-(3-metoksy-4,5-etylendioksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-benzoyl-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-ylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-(1H-triazol-1-ylmetyl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-imidazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-cyanbutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-trifluormetylbenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-((R)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-((S)- α -metylbenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-metoksy-5-acetamidobenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(2-metoksy-5-(4H-triazol-4-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)piperidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-3-(2-(4-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(4-fluorfenylmetyl)-2-oksopyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-oksobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(2,3,4-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(5-hydroksymetylfur-2-ylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(2-metylsulfonyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(2-metylsulfinyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-(1H-triazol-1-yl)etyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(R) - eller (S) -1-(2-metoksy-5-(1H-tetrazol-1-yl)benzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)pyrrolidin eller en blanding derav,

(+) - eller (-) -1-(2-metoksybenzyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-(3,5-di(trifluormetyl)fenylmetyl)-2-oksopyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(N-metylacetamido)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav,

(+)- eller (-)-1-(2-klor-3,4,5-trimetoksybenzoyl)-3-(2-(4-(1-(2-etoksyetyl)-1H-benzimidazol-2-yl)[1,4]diazepan-1-yl)etyl)-3-fenylpyrrolidin eller en blanding derav.

10. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en for-
10 bindelse ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

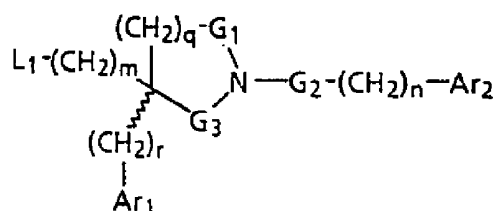
11. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, eventuelt i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av allergisk rhinitt.

12. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, eventuelt i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av astma.

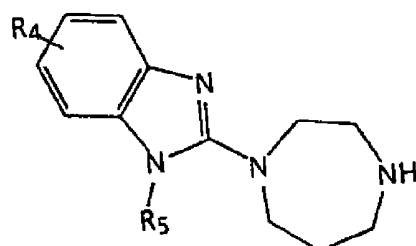
20 13. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, eventuelt i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av emesis.

25 14. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, eventuelt i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av inflammatorisk tarmsykdom.

30 15. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, eller stereoisomerer eller farmasøytisk akseptable salter derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter
(A) omsetning av en forbindelse av formelen



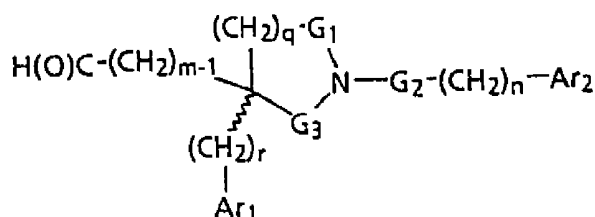
hvori m , n , q , r , G_1 , G_2 , G_3 , Ar_1 og Ar_2 er som definert i krav
 1, eller Ar_1 og/eller Ar_2 gir etter modifisering eller avbe-
 skyttelse opphav til Ar_1 og/eller Ar_2 som definert i krav 1; og
 L_1 er valgt fra gruppen bestående av klor, brom, jod, mesylat,
 tosylat, benzensulfonat, trifluormetansulfonat;
 med en forbindelse av formelen



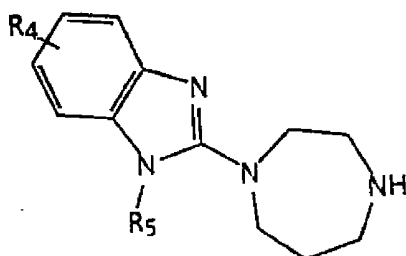
hvori

R_4 og R_5 er som definert i krav 1, eller R_5 etter modifisering
 eller avbeskyttelse gir opphav til R_5 som definert i krav 1;
 og eventuelt modifisering og/eller avbeskyttelse, og eventuelt
 fremstilling av et farmasøytisk akseptabelt salt ved ytter-
 ligere omsetning med en akseptabel syre eller en akseptabel
 base; eller

(B) omsetning av en forbindelse av formelen



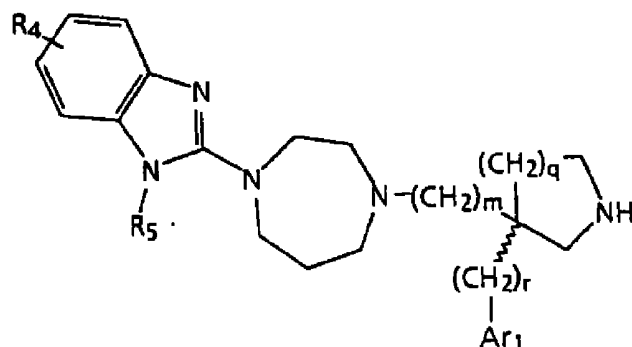
hvor m , n , q , r , G_1 , G_2 , G_3 , Ar_1 og Ar_2 er som definert i krav 1, eller Ar_1 og/eller Ar_2 etter modifisering eller avbeskyttelse gir opphav til Ar_1 og/eller Ar_2 som definert i krav 1; med en forbindelse av formelen



hvor

R_4 og R_5 er som definert i krav 1, eller R_5 etter modifisering eller avbeskyttelse gir opphav til R_5 som definert i krav 1, og et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av natriumborhydrid og natriumcyanborhydrid; og eventuelt modifisering og/eller avbeskyttelse, og eventuelt fremstilling av et farmasøytisk akseptabelt salt ved ytterligere omsetning med en akseptabel syre eller en akseptabel base; eller

(C) omsetning av en forbindelse av formelen



hvor m , n , q , r , R_4 , R_5 og Ar_1 er som definert i krav 1, eller Ar_1 og/eller R_5 etter modifisering eller avbeskyttelse gir opp-

hav til Ar_1 og/eller R_5 som definert i krav 1; med en forbindelse valgt fra formelen $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ eller $X_3-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$,

- 5 hvori n og Ar_2 er som definert i krav 1, eller etter modifisering eller avbeskyttelse gir opphav til Ar_2 som definert i krav 1; A er valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, O-hydroksysuccinimid, O-hydroksybenzotriazol, klor, brom, et anhydrid, og blandet anhydrid; og X_3 er valgt fra gruppen bestående av klor og brom; for å gi en forbindelse ifølge krav
- 10 1 hvori G_1 og G_3 er $-CH_2-$ og G_3 er $-C(O)-$ eller $-CH_2-$; og eventuelt modifisering og/eller avbeskyttelse og eventuelt fremstilling av et farmasøytisk akseptabelt salt ved ytterligere omsetning med en akseptabel syre eller en akseptabel base.