



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 312960

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup> C 07 D 233/44, A 61 K 31/415

### Patentstyret

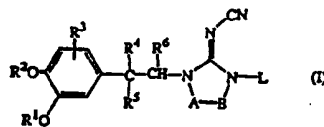
(21) Søknadsnr	19991560	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.09.24, PCT/EP97/05322
(22) Inng. dag	1999.03.30	(85) Videreføringssdag	1999.03.30
(24) Løpedag	1997.09.24	(30) Prioritet	1996.10.02, EP, 96202749
(41) Alm. tilgj.	1999.06.02		
(45) Meddelt dato	2002.07.22		

(71) Patenthaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
(72) Oppfinner	Eddy Jean Edgard Freyne, B-2340 Beerse, BE Francisco Javier Fernández-Gadea, 45593 Toledo, ES José Ignacio Andrés-Gil, 28905 Madrid, US
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **PDE IV-inhiberende 2-cyanoiminoimidazol-derivater**

(56) Anførte publikasjoner WO A 96/00218

(57) Sammendrag



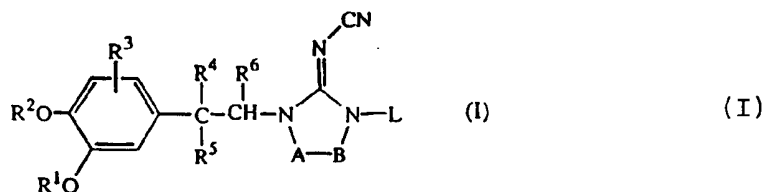
Foreliggende oppfinnelse vedrører 2-cyanoiminoimidazolderivater som har formel (I), N-oksid-formene, de farmasøytisk akseptable addisjonssaltene og de stereokjemisk isomere formene derav, hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver uavhengig er hydrogen; C<sub>1-6</sub>-alkyl; difluormetyl; trifluormetyl; C<sub>3-6</sub>-cykloalkyl; en mett 5-, 6- eller 7-leddet heterocykel inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra oksygen, svovel eller nitrogen; indanyl; 6,7-dihydro-5H-cyklopentapyridinyl; bicyklo[2,2,1]-2-heptenyl; bicyklo[2,2,1]heptanyl; C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl; arylsulfonyl; eller substituert C<sub>1-10</sub>-alkyl; R<sup>3</sup> er hydrogen, halo eller C<sub>1-6</sub>-alkyloksy; R<sup>4</sup> er hydrogen; halo; C<sub>1-6</sub>-alkyl; trifluormetyl; C<sub>3-6</sub>-cykloalkyl; karboksyl; C<sub>1-6</sub>-alkyloksykarbonyl; C<sub>3-6</sub>-cykloalkylaminokarbonyl; aryl; Het<sup>1</sup>; eller substituert C<sub>1-6</sub>-alkyl; eller R<sup>4</sup> er -O-R<sup>7</sup> eller -NH-R<sup>8</sup>; R<sup>5</sup> er hydrogen, halo, hydroksy, C<sub>1-6</sub>-alkyl eller C<sub>1-6</sub>-alkyloksy; R<sup>6</sup> er hydrogen eller C<sub>1-6</sub>-alkyl; eller R<sup>4</sup> og R<sup>6</sup>, eller R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> tatt sammen kan dannè et bivalent radikal; -A-B- er -CR<sup>10</sup>=CR<sup>11</sup>- eller CHR<sup>10</sup>-CHR<sup>11</sup>-; L er hydrogen; C<sub>1-6</sub>-alkyl; C<sub>1-6</sub>-alkylkarbonyl; C<sub>1-6</sub>-alkyloksykarbonyl; substituert C<sub>1-6</sub>-alkyl; C<sub>3-6</sub>-alkenyl; substituert C<sub>3-6</sub>-alkenyl; piperidinyl, substituert piperidinyl; C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl eller arylsulfonyl; som har PDE IV- og cytokin-inhiberende aktivitet. Oppfinnelsen gjelder også fremgangsmåter ved fremstilling av forbindelsene med formel (I) og farmasøytiske sammensetninger derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører 2-cyanoiminoimidazolderivater som har fosfodiesterase IV- (PDE IV) og cytokin-inhiberende aktivitet og deres fremstilling. Den vedrører videre sammensetninger inneholdende disse, samt deres  
 5 anvendelse for fremstilling av en medisin eller et medikament.

WO 95/05386, publisert 23. februar 1995 av Smithkline Beecham Corporation, bringer for dagen fenetylaminderivater, slik som N-[2-(3-cyklopentyloksy-3-metoksyfenyl)etyl]-imidodikarbamid og N'-cyano-1-[2-(3-cyklopentyloksy-4-metoksyfenyl)etyl]karboksimidamid, nyttige for å behandle fosfodiesterase IV-relaterte sykdomstilstander. Den bringer også generisk for dagen fenetylaminderivater inneholdende en cyanoguanidin-enhet.  
 10

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen skiller seg strukturelt fra kjente PDE IV-inhibitorer i faget ved det faktum at de ufravikelig inneholder en 2-cyanoiminoimidazolenhet. De har terapeutisk anvendelighet i behandlingen av sykdomstilstander relatert til en abnormal enzymatisk eller katalytisk aktivitet av PDE IV, og/eller sykdomstilstander relatert til et fysiologisk ugunstig overskudd av cytokiner, spesielt ved allergiske, atopiske og inflammatoriske sykdommer. De foreliggende forbindelsene har også få gastro-intestinale bieffekter som ofte er forbundet med PDE  
 20 IV-inhibitorer.  
 25

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører 2-cyanoiminoimidazol-derivater som har formelen



N-oksid-formen, de farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssaltene og de stereokjemisk isomere formene  
 30 derav, hvor:

- R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver uavhengig er hydrogen; C<sub>1-6</sub>-alkyl; difluor-  
metyl; trifluormetyl; C<sub>3-6</sub>-cykloalkyl; tetrahydro-  
furanyl, indanyl; 6,7-dihydro-5*H*-cyklopentapyridinyl  
eller C<sub>1-10</sub>-alkyl substituert med én eller to substi-  
5 tuenter hver uavhengig valgt fra aryl, indanyl, eller  
C<sub>3-7</sub>-cykloalkyl
- R<sup>3</sup> er hydrogen;
- R<sup>4</sup> er hydrogen; C<sub>1-6</sub>-alkyl eller OH
- R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er hydrogen,
- 10 -A-B- er et bivalent radikal med formel:  
-CR<sup>10</sup>=CR<sup>11</sup>- (c-1); eller  
-CHR<sup>10</sup>-CHR<sup>11</sup>- (c-2);  
hvor hver R<sup>10</sup> og R<sup>11</sup> er hydrogen; og
- L er hydrogen; C<sub>1-6</sub>-alkyloksykarbonyl; C<sub>1-6</sub>-alkyl  
15 substituert med én eller to substituenten valgt fra  
aryl;  
aryl er fenyl.

Noen av forbindelsene med formel (I) kan også eksistere i  
sine tautomere former. Slike former er, selv om det ikke er  
20 eksplisitt indikert i formelen over, ment å være inkludert  
innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelsen. Spesielt  
kan forbindelser med formelen (I) hvor L er hydrogen eksis-  
tere i sine tilsvarende tautomere former.

I R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er begrepet 6,7-dihydro-5*H*-cyklopentapyridinyl,  
25 også kalt 6,7-dihydro-5*H*-pyridinyl, ment å representere  
6,7-dihydro-5*H*-cyklopenta[b]pyridin eller 6,7-dihydro-5*H*-  
cyklopenta[c]pyridinyl og bindes til resten av molekylet av  
hvilke som helst av de alifatiske eller aromatiske kar-  
bonatomene.

30 Brukt her er begrepet halo generisk for fluor, klor, brom  
og jod; begrepet C<sub>1-4</sub>alkyl er ment å inkludere rettkjedete  
eller forgrenete mettede hydrokarboner som har fra 1 til 4  
karbonatomer slik som for eksempel metyl, etyl, 1-metyl-  
etyl, 1,1-dimetyletyl, propyl, 2-metylpropyl og butyl;  
35 begrepet C<sub>1-6</sub>-alkyl er ment å inkludere C<sub>1-4</sub>-alkyl og de høy-

ere homologer derav som har 5 eller 6 karbonatomer, slik som for eksempel 2-metylbutyl, pentyl, heksyl og lignende; begrepet C<sub>1-6</sub>-alkyl er ment å inkludere C<sub>2-6</sub>-alkyl og de lavere homologer derav som har ett karbonatom, slik som for eksempel metyl; C<sub>1-10</sub>-alkyl er ment å inkludere C<sub>1-6</sub>-alkyl og de høyere homologer derav som har fra 7 til 10 karbonatomer, slik som for eksempel heptyl, oktyl, nonyl, decyl, 1-metylheksyl, 2-metylheptyl og lignende; begrepet C<sub>3-6</sub>-cykloalkyl er generisk for syklopropyl, cyklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl; begrepet C<sub>3-7</sub>-cykloalkyl er ment å inkludere C<sub>3-6</sub>-cykloalkyl og sykloheptyl.

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene nevnt over, er ment å omfatte syreaddisjonssaltformene som beleilig kan oppnås ved å behandle baseformen av forbindelsene med formel (I) med passende syrer slik som uorganiske syrer, for eksempel hydrohalogensyrer, for eksempel saltsyre og hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, forforsyre og lignende syrer; eller organiske syrer, slik som for eksempel eddiksyrer, hydroksyeddisyre, propansyre, melkesyre, pyrodruesyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, cyklamsyre, salisylsyre, p-aminosalisylsyre, pamoinsyre og andre lignende syrer. Omvendt kan syreaddisjonssaltformene konverteres til de frie baseformene ved behandling med en passende base.

Forbindelsene med formel (I) inneholdene et surt proton kan også konverteres til sine ikke-toksiske metall- eller aminaddisjonssaltformer ved behandling med passende organiske eller uorganiske baser. Passende basesaltformer omfatter for eksempel ammoniumsalter, alkali- og jordalkalimetallsalter, for eksempel litium-, natrium-, kalium-, magnesium-, kalsiumsalter og lignende, salter med organiske baser, for eksempel benzatin-, N-metyl-D-glukamin-, hydrobaminsalter, og salter med aminosyrer slik som for eksempel arginin, lysin og lignende.

Begrepet addisjonssalt omfatter også hydratene og løse-  
middeladdisjonsformene som forbindelsene med formel (I) er  
i stand til å danne. Eksempler på slike former er for  
eksempel hydrater, alkoholater og lignende.

- 5 *N*-oksidformene av forbindelsene med formel (I) er ment å  
omfatte de forbindelsene med formel (I) hvor ett eller  
flere nitrogenatomer oksideres til de såkalte *N*-oksidene.

Begrepet "stereokjemisk isomere former" som brukt her defi-  
nerer alle de mulige isomere formene som forbindelsene med  
10 formel (I) kan ha. Med mindre annet er nevnt eller  
indikert, betegner de kjemiske betegnelsene på forbindel-  
sene blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere  
former, blandingene inneholdene alle diastereomerer og  
enantiomerer av basis-molekylstrukturen. Mer spesielt kan  
15 stereogene sentere ha *R*- eller *S*-konfigurasjonen, og =*N*-CN  
kan ha *E*- eller *Z*-konfigurasjonen.

Begrepet forbindelser med formel (I) er ment å inkludere  
også *N*-oksidformene, de farmasøytisk akseptable syre- eller  
baseaddisjonssaltene og alle stereoisomere former når det  
20 brukes heretter.

Noen av forbindelsene med formel (I) og noen av intermedia-  
tene i den foreliggende oppfinnelsen kan inneholde et asym-  
metrisk karbonatom. Rene stereokjemisk isomere former av  
forbindelsene og intermediatene kan oppnås ved anvendelsen  
25 av kjente prosedyrer i faget. For eksempel kan diastero-  
merer separeres ved fysiske metoder slik som selektiv krys-  
tallisering eller kromatografiske teknikker, for eksempel  
motstrømsfordeling, væskechromatografi og lignende metoder.  
Enantiomerer kan oppnås fra racemiske blandinger ved først  
30 å konvertere de racemiske blandingene med egnede  
oppløsningsmidler slik som for eksempel kirale syrer, til  
blandinger av diastereomere salter eller forbindelser; og  
så separere fysisk blandingene av diastereomere salter  
eller forbindelser ved for eksempel selektivt

krystallisasjon eller kromatografiske teknikker, for eksempel væskechromatografi og lignende metoder; og endelig å konvertere de separerte diastereomere saltene eller forbindelsene til de tilsvarende enantiomerene. Rene stereokjemisk isomere former kan også oppnås fra de rene stereokjemisk isomere formene av de passende intermediatene og startmaterialene, forutsatt at de mellomliggende reaksjonene skjer stereospesifikt. De rene og blandede stereokjemisk isomere formene av forbindelser med formel (I) er ment å være omfattet innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelsen.

En alternativ måte for å separere de enantiomere formene av forbindelsene med formel (I) og intermediatene involverer væskechromatografi, spesielt væskechromatografi ved å bruke en kirale stasjonær fase.

En spesiell gruppe med forbindelser inkluderer de forbindelsene med formel (I) hvor  $R^1$  og  $R^2$  hver uavhengig er hydrogen;  $C_{1-6}$ -alkyl; difluormetyl; trifluormetyl;  $C_{3-6}$ -cykloalkyl; tetrahydrofuranlyl; indanyl; eller  $C_{1-10}$ -alkyl substituert med én eller to substituenten hver uavhengig valgt fra aryl eller  $C_{3-7}$ -cykloalkyl.

Interessante forbindelser er de forbindelsene med formel (I) hvor  $R^1$  og  $R^2$  hver uavhengig er  $C_{1-6}$ -alkyl;  $C_{3-6}$ -cykloalkyl; difluormetyl; tetrahydrofuranlyl; indanyl; eller  $C_{1-10}$ -alkyl substituert med aryl, indanyl eller  $C_{3-6}$ -cykloalkyl.

Også interessante er de forbindelsene med formel (I) hvor  $R^5$  er hydrogen og  $R^4$  er hydrogen, hydroksy, eller mer spesiell  $R^4$  er metyl.

Spesielle forbindelser er de forbindelsene med formel (I) hvor  $R^1$  er syklopentyl, tetrahydrofuranlyl, syklopropylmetyl, 5-fenylpentyl, 6,7-dihydro-5H-syklopenta[b]pyridinyl eller indanyl; og  $R^2$  er metyl eller difluormetyl.

Foretrukne forbindelser er de spesielle forbindelsene hvor  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  og L er hydrogen.

Mest foretrukket er de følgende forbindelser:

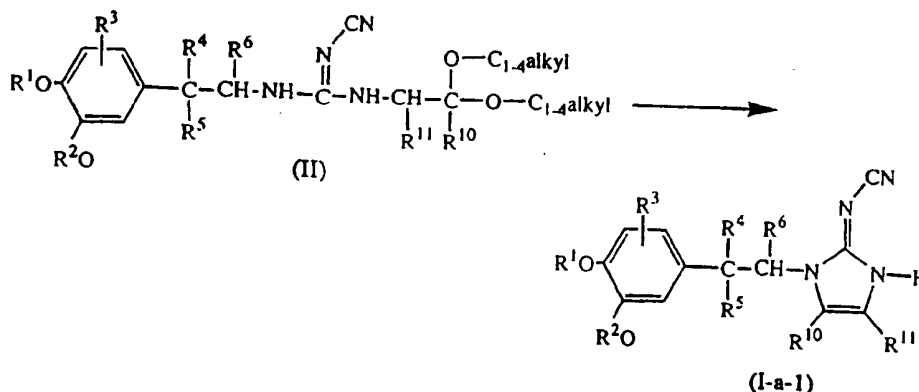
[1-[2-[4-(difluormetoksy)-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]-fenyl]propyl]-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-yliden]cyanamid; og

[1-[2-[4-(metoksy)-3-[(1,3-dihydro-2H-inden-2-yl)oksy]-fenyl]propyl]-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-yliden]cyanamid;

deres N-oksider, deres stereokjemisk isomere former og deres farmasøytisk akseptable addisjonssalter.

10 Brukt heretter er  $R^1$  til  $R^{11}$ , Y, -A-B og L definert som under formel (I), med mindre annet er indikert.

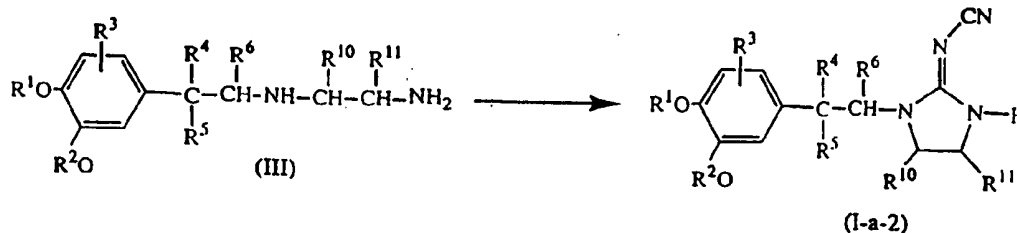
Forbindelsene med formel (I) hvor -A-B- er et radikal med formel (c-1) og L er hydrogen, forbindelsene representert med formelen (I-a-1), kan beleilig fremstilles ved cyclisering av et intermediat med formel (II) eller et funksjonelt derivat derav i nærvær av en egnet syre slik som for eksempel saltsyre.



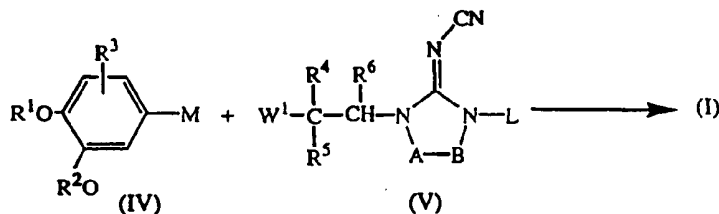
Cykliseringen kan utføres i et reaksjonsinert løsemiddel slik som for eksempel tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan eller en blanding derav. Omrøring og varme kan øke reaksjonshastigheten.

I denne og de følgende fremstillingene kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsmediet og, hvis nødvendig, ytterligere renses i henhold til metodologier generelt kjent i faget, slik som for eksempel ekstraksjon, krystallisasjon, triturering og kromatografi.

Forbindelser med formel (I) hvor -A-B- er et radikal med formel (c-2) og L er hydrogen, forbindelsene representert ved formel (I-a-2), kan oppnås ved cyclisering av et intermediat med formel (III) eller et funksjonelt derivat derav i nærvær av et egnet reagens slik som for eksempel dimetylcyanokarbonimidoditioat eller difenyl-N-cyankarbonimidat.



Alternativt kan forbindelser med formel (I) fremstilles ved å reagere et organometallisk intermediat med formel (IV), hvor M er et passende metallion eller metallkompleksion, slik som for eksempel  $\text{Li}^+$ ,  $(\text{MgBr})^+$ ,  $\text{B}(\text{OH})_2^+$  eller  $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3^+$ , i et reaksjons-inert løsemiddel med et egnet 2-cyanoiminoimidazolderivat med formel (V) hvor  $\text{W}^1$  er en reaktiv utgående gruppe slik som for eksempel et halogen.

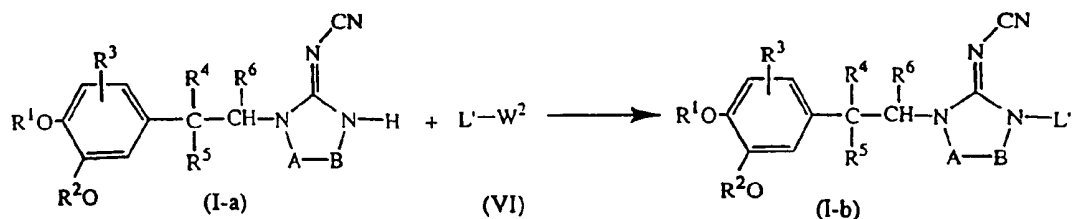


Reaksjonen kan utføres i et reaksjonsinert løsemiddel slik som for eksempel dimetoksyetan, tetrahydrofuran eller dietyleter. Omrøring og oppvarming kan øke reaksjonshastigheten. I tilfelle intermediatene med formel (V), hvor L erstattes av en egnet beskyttelsesgruppe, brukes i reaksjonen, kan forbindelser med formelen (I) hvor L er hydrogen, forbindelsene representeres med forbindelser med for-

mel (I-a), oppnås ved å bruke avbeskyttelsesreaksjoner kjent i faget.

Forbindelsene med formel (I) kan også konverteres til hverandre ved å følge kjente prosedyrer for funksjonell gruppe-  
5 transformasjon i faget.

For eksempel kan forbindelser med formel (I) hvor L er forskjellig fra hydrogen, forbindelsene representert ved formel (I-b), fremstilles ved å reagere en forbindelse med formel (I-a) med L'-W<sup>2</sup> (VI), hvor L' er det samme som L  
10 definert under formel (I), men forskjellig fra hydrogen, og W<sup>2</sup> er en reaktiv utgående gruppe slik som for eksempel et halogenatom.



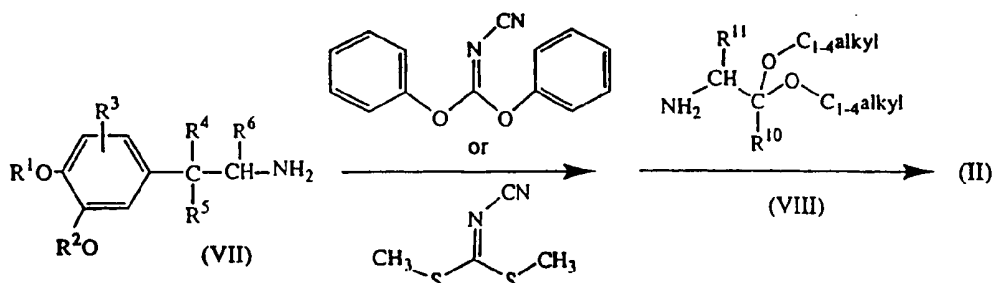
Også kjente addisjonsreaksjoner i faget kan anvendes for å konvertere forbindelser med formel (I-a) til forbindelser  
15 med formel (I-b).

Forbindelsene med formel (I) kan også konverteres til de tilsvarende N-oxidformene ved å følge kjente prosedyrer i faget for å konvertere et trivalent nitrogen til sin N-oxidform. N-oksidasjonsreaksjonene kan generelt utføres  
20 ved å reagere startmateriale med formel (I) med 3-fenyl-2-(fenylsulfonyl)oksaziridin eller med et passende organisk eller uorganisk peroksid. Passende uorganiske peroksider omfatter for eksempel hydrogenperoksid, alkalimetall- eller jordalkalimetallperoksider, for eksempel natriumperoksid,  
25 kaliumperoksid; passende organiske peroksider kan omfatte peroksydrer slik som for eksempel benzenkarboperoksydrer eller halosubstituert benzenkarboperoksydrer, for eksempel 3-klorobenzenkarboperoksydrer, peroksoalkansyrer, for eksempel peroksoeddiksydrer, alkylhydroperoksider, for eksem-

pel t-butylhydroperoksid. Passende løsemidler er for eksempel vann, lavere alkanoler, for eksempel etanol og lignende, hydrokarboner, for eksempel toluen, ketoner, for eksempel 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, for eksempel diklormetan og blandinger av slike løsemidler.

Intermediatene nevnt over kan fremstilles ved å følge kjente teknikker i faget.

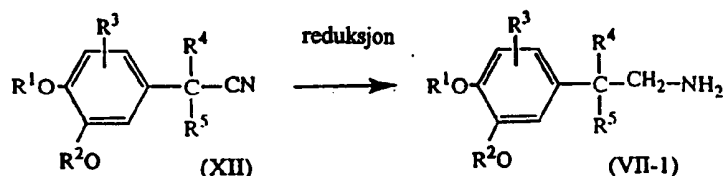
Spesielt kan intermediater med formel (II) fremstilles ved først å reagere et amin med formelen (VII) med dimetylcyanokarbonimidoditioat eller difenylcyanokarbonimidat eller et funksjonelt derivat derav. Reaksjonen kan beleilig utføres i et reaksjonsinert løsemiddel slik som for eksempel diklormetan, benzen eller toluen, valgfritt avkjølt i et isbad, og i nærvær av en base slik som for eksempel N,N-dietyletanamin eller natriumbikarbonat. Det således oppnådde intermediatet kan deretter reageres med et intermediat med formelen (VIII) eller et funksjonelt derivat derav, for å danne et intermediat med formelen (II). Reaksjonen kan beleilig utføres i et reaksjonsinert løsemiddel slik som for eksempel 1,4-dioksan, i nærvær av en base slik som for eksempel N,N-dietyletanamin, og valgfritt i nærvær av en katalysator slik som for eksempel N,N-dimetylpyridinamin. Omrøring og hevede temperaturer kan øke reaksjonshastigheten.



Alternativt kan reaksjonen over utføres i omvendt rekkefølge, det vil si, først reagere et intermediat med formel (VIII) med dimetylcyanokarbonimidoditioat eller difenylcyanokarbonimidat eller et funksjonelt derivat derav, og



Intermediatene med formel (VII) hvor  $R^6$  er hydrogen, intermediatene representert med formel (VII-1), kan fremstilles ved å redusere den umettete karbon-nitrogenbindingen i intermediatene med formel (XII) med et egnet reduksjonsmiddel, slik som for eksempel boran-tetrahydrofuran-kompleks, 5 litiumaluminiumhydrid eller hydrogen, i nærvær av en katalysator slik som for eksempel Raney-nikkel. Cyanid-enheten i intermediatene med formel (XII) kan også erstattes med et funksjonelt derivat derav, slik som for eksempel en oksim- 10 enhet.



Noen av intermediatene med formel (XII) er beskrevet i WO 92/00968, WO 93/15044 og WO93/15045.

Noen av forbindelsene med formel (I) og noen av intermediatene i den foreliggende oppfinnelsen inneholder minst ett 15 asymmetrisk karbonatom. Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene og intermediatene kan oppnås ved anvendelse av kjente prosedyrer i faget. For eksempel kan diastereomerer separeres ved fysiske metoder slik som selektiv krystallisering eller kromatografiske metoder, for 20 eksempel motstrømsfordeling, væskrokromatografi og lignende. Enantiomerer kan oppnås fra racemiske blandinger ved først å konvertere de racemiske blandinger med egnede oppløsningsmidler slik som for eksempel kirale syrer, til blandinger av diastereomere salter eller forbindelser; og 25 deretter fysisk separere blandinger av diastereomere salter eller forbindelser ved for eksempel selektiv krystallisering eller kromatografiske teknikker, for eksempel væskrokromatografi og lignende metoder; og endelig konvertere de separerte diastereomere saltene eller forbindelsene 30 til de tilsvarende enantiomerene.

Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) kan også oppnås fra de rene stereokjemisk isomere formene av de passende intermediatene og startmaterialene, forutsatt at de mellomliggende reaksjonene skjer stereospesifikt. De rene og blandede stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) er ment å bli omfattet innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelsen.

Forbindelsene med formel (I), *N*-oksidformene og farmasøytisk akseptable syre- eller baseaddisjonssalter og de stereokjemisk isomere formene derav er potente inhibitorer av fosfodiesterase- (PDE) isoenzymene av familie IV (cAMP-spesifikk familie).

cAMP (adenosin-cyklisk 3',5'-monofosfat) er en annen nøkkelbudbringer, hvis konsentrasjon påvirker spesielle celleaktiviteter gjennom aktivering av enzymer slik som kinaser. PDE IV er kjent for å hydrolyse cAMP til dets tilsvarende inaktive 5'-monofosfat-metabolitt. Således leder inhibering av PDE IV til en heving av cAMP-nivåene i spesielle celler slik som respirasjonsglattnuskelcellen og i et bredt spekter av inflammatoriske celler, det vil si visse lymfocytter, for eksempel basofiler, nøytrofiler og eosinofiler, monocytter og mast-celler. En rekke allergiske, atopiske og inflammatoriske sykdommer anses å være forårsaket av høyere-enn-normale PDE IV-konsentrasjoner som resulterer i lave cAMP-nivåer og hypersensitivitet av de således påvirkede cellene for eksitatoriske stimuli (eksempler på hypersensitiviteten er for eksempel overdreven histaminfrigivelse av basofiler og mastceller eller overdreven superoksidanionradikal-dannelse av eosinofiler).

Foreliggende forbindelser har således potente fosfodiesterase IV-inhibitoriske egenskaper, og anses som nyttige midler for å lindre/behandle allergiske, inflammatoriske eller atopiske sykdommer. De funksjonelle effektene av PDE IV-inhibitorer er for eksempel respirasjonsglattnuskel-relaksasjon, bronkodilasjon, plateaggregeringsinhibering og inhibering av frigivelsen av hvite blodcelle-

mediatorer. Eksempler på allergiske sykdommer er bronkial asthma, cheilitis, konjunktivitt, kontaktdermatitt og eksem, irriterabel tarmsykdom, deshydroform eksem, urticaria, vasculitis, vulvitis; eksempler på atopiske sykdommer er dermatitis og eksem, "winterfeet", asthma, allergisk rhinitis; og relaterte plager er for eksempel psoriasis og andre hyperproliferative sykdommer.

Den foreliggende oppfinnelsen er således også relatert til forbindelser med formel (I) som definert over, for anvendelse ved fremstilling av en medisin. Således kan forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen anvendes for fremstillingen av et medikament for å behandle atopiske eller asthmatiske sykdommer, mer spesielt atopisk dermatitis.

PDE IV-inhibitoraktiviteten til forbindelsene med formel (I) kan demonstreres i testen "Inhibering av rekombinant human mononukleær lymfocytt- (MNL) fosfodiesterase type IV B produsert i insektceller med en baculovirus-vektor". Flere *in vivo*- og *in vitro*-tester kan brukes for å demonstrere anvendeligheten av forbindelsene med formel (I) for å behandle de beskrevne allergiske, atopiske og inflammatoriske sykdommene. Slike tester er for eksempel "Broncho-konstriksjon av marsvin-trachea *in vitro*", "Broncho-konstriksjon av marsvin-trachea *in vivo*" og *in vivo*-testene "Arakidonsyre-indusert pinnalinflammasjon i mus", "TPA-indusert øreinflammasjon i mus" og "Forsinket type-hypersensitivitet i mus".

Videre har de foreliggende forbindelsene bare svært lav inhibitorisk aktivitet på fosfodiesteraseisoenzymene i familie III (cGMP-inhibert familie). Inhibering av spesielt PDE III fører til en heving av cAMP i hjertemuskel, som dermed forårsaker effekter på den kontraktile kraften av hjertet samt relaksasjonen av hjertet. I behandlingen av de beskrevne allergiske, atopiske og inflammatoriske sykdommene er kardiovaskulære effekter svært uønsket. Fordi de

foreliggende forbindelser inhiberer PDE IV ved mye lavere konsentrasjoner enn de inhiberer PDE III, kan således deres terapeutiske anvendelse tilpasses for å unngå kardivaskulære bieffekter.

- 5 Kjente PDE IV-inhibitorer i faget forårsaker ofte ugunstige gastro-intestinale bieffekter. De fleste av de foreliggende forbindelsene har imidlertid få effekter på det gastro-intestinale systemet, hvilket kan demonstreres i testen "Gastrisk tømming av et kalorimåltid i rotter".
- 10 Betegnelsene PDE III og IV brukt her referer til klassifiseringen av J.A. Beavo og D.H. Reifsnyder, TIPS Reviews, april 1990, s. 150-155.

- Forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen har også cytokininhibitor-aktivitet. Et cytokin er ethvert utskilt polypeptid som påvirker funksjonen til andre celler ved å 15 modulere interaksjoner mellom celler i den immune eller inflammatoriske responsen. Eksempler på cytokiner er monokiner og lymfokiner, og de kan produseres av en vid variasjon av celler. For eksempel refereres et monokin generelt 20 til å bli produsert og utskilt av en mononukleær celle, slik som en makrofag og/eller monocytt, men mange andre celler produserer monokiner, slik som naturlige drepeceller, fibroblaster, basofiler, nøytrofiler, endotelialceller, hjerneastrocytter, benmargsstromalceller, epideral- 25 keratinocytter og  $\beta$ -lymfocytter. Lymfokiner referer generelt til som å være produsert av lymfocyttceller. Eksempler på cytokiner inkluderer Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8),  $\alpha$ -tumornekrosefaktor ( $\alpha$ TNF) og  $\beta$ -tumornekrosefaktor ( $\beta$ TNF).
- 30 Cytokinene som spesifikt ønskes å bli inhibert, er  $\alpha$ TNF. Overdreven eller uregulert TNF-produksjon er implisert i å mediere eller forverre en rekke sykdommer, inklusive revmatoid artritt, revmatoid spondylitt, osteoartritt, giktisk artritt og andre artrittiske sykdommer; sepsis, septisk

sjokk, endotoksisk sjokk, gramnegativ-sepsis, toksisk sjokksyndrom, voksent respirasjonlidelsessyndrom, cerebral malaria, kronisk pulmonær inflammasjonssykdom, silikose, pulmonær sarkoidose, benresorpsjonssykdommer, reperfu-  
5 sjonsskader, transplantat-versus-vert-reaksjon, allograft-avvisning, feber og myalgier på grunn av infeksjon, slik som influensa, kakaksi sekundært til infeksjon eller ond-  
artethet, kakaksi sekundært til "acquired immune defien-  
ciency syndrome" (AIDS), AIDS, ARC (AIDS-relatert kom-  
10 pleks), keloiddannelse, arrvevsgdannelse, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt eller "pyresis".

Den cytokine inhibitoraktiviteten til forbindelsene med formel (I), slik som inhiberingen av  $\alpha$ TNF-produksjonen, kan demonstreres i *in vitro*-testen "Cytokinproduksjon i  
15 humane fullblodkulturer".

I tillegg er forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen forventet å vise ingen eller lite endokrinologiske bieffek-  
ter. Dette kan være innlysende fra for eksempel "Testoste-  
ron *in vivo*"-testen, "*In vitro*-inhibering av aromatase-  
20 aktiviteten"-testen og "*In vivo* inhibering av aromatase-aktivitet"-testen.

I lys av deres nyttige PDE IV- og cytokin-inhiberende egenskaper kan de foreliggende forbindelsene formuleres til forskjellige terapeutiske sammensetninger for administra-  
25 sjonshensikter omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer, og som aktiv ingrediens en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I). For å fremstille de farma-  
søytiske sammensetninger av denne forbindelsen kombineres en terapeutisk effektiv mengde av den spesielle forbindel-  
30 sen, i base- eller syreaddisjonssaltform, som den aktive ingrediensen i en tett blanding med en farmasøytisk aksep-  
tabel bærer, som kan ha en vid variasjon av former avhengig av preparasjonsformen ønsket for administrasjon. Disse far-  
masøytiske sammensetningene er ønskelig i enhetsdoserings-  
35 form egnet fortrinnsvis for administrasjon oralt, rektalt,

topisk, perkutant, ved inhalasjon eller ved parenteral injeksjon. For eksempel for å fremstille sammensetningene i oral doseringsform, kan enhver av de vanlige farmasøytiske media anvendes, slik som for eksempel vann, glykoler, 5 oljer, alkoholer og lignende i tilfelle av orale flytende preparasjoner slik som suspensjoner, siruper, "elixirs" og løsninger; eller faste bærere slik som stivelser, sukkerer, kaolin, smøremidler, bindemidler, desintregasjonsmidler og lignende i tilfelle av pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres enkle administrasjon, representerer 10 tabletter og kapsler den mest fordelaktige doseringsformen, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart anvendes. For parenterale sammensetninger vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minste til en stor del, selv om andre ingredienser, for eksempel for å på- 15 hjelpe løseligheten, kan inkluderes. Injiserbare løsninger kan for eksempel fremstilles hvor bæreren omfatter en saltløsning, glukoseløsning eller en blanding av salt- og glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles, 20 i hvilket tilfelle passende flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende kan anvendes. I sammensetningene egnet for perkutan administrasjon omfatter bæreren eventuelt et penetrasjonsøkende middel og/eller et egnet fuktemiddel, eventuelt kombinert med egnede tilsetningsstoffer av enhver 25 natur i mindre deler, hvilke tilsetningsstoffer ikke forårsaker noen signifikante ugunstige effekter på huden. Tilsetningsstoffene kan lette administrasjonen til huden og/eller kan være hjelpende for å fremstille de ønskede sammensetningene. Disse sammensetningene kan administreres 30 på forskjellige måter, for eksempel som et transdermalt plaster, som et "spot-on" eller som en salve. Som passende sammensetninger for topisk applikasjon kan det nevnes alle sammensetninger vanligvis anvendt for å administrere legemidler topisk. For eksempel kremer, geler, forbindinger, 35 sjampoer, tinkturer, pastaer, salver, balsamer, pulvere og lignende. Applikasjon av sammensetningene kan være ved aerosol, for eksempel med et drivmiddel slik som nitrogen, karbondioksid, et freon, eller uten et drivmiddel slik som

en pumpepray, dråper, losjoner, eller et halvfast stoff slik som en tyknet sammensetning som kan appliseres med en vattpinne. Spesielt vil halvfaste sammensetninger slik som balsamer, kremer, geler, salver og lignende beleilig kunne anvendes.

For å øke løseligheten og/eller stabiliteten av forbindelsene med formel (I) i farmasøytiske sammensetninger, kan det være fordelaktig å anvende  $\alpha$ -,  $\beta$ - eller  $\gamma$ -cyklodekstriner eller deres derivater, spesielt hydroksyalkyl-substituerte cyclodekstriner, for eksempel 2-hydroksypropyl- $\beta$ -cyclodekstrin. Også ko-løsemidler slik som alkoholer kan forbedre løseligheten og/eller stabiliteten av forbindelsene med formel (I) i farmasøytiske sammensetninger. I fremstillingen av vandige sammensetninger er addisjons-

10 salter av forbindelsene åpenbart mer egnet på grunn av deres økte vannløselighet.

Det er spesielt fordelaktig å formulere de tidligere nevnte farmasøytiske sammensetningene i doseringsenhetsform for å lette administrasjon og uniformitet av doseringen. Dose-

20 ringsenhetsform refererer til fysisk diskrete enheter egnet som enhetsdoseringer, hvor hver enhet inneholder en forhåndsbestemt kvantitet med aktiv ingrediens som er beregnet for å produsere den ønskede terapeutiske effekten i forbindelse med den krevde farmasøytiske bæreren.

25 Eksempler på slike doseringsenhetsformer er tabletter (som inkluderer skårede eller belagte tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, kjeks, injiserbare løsninger eller suspensjoner og lignende, og segregerte multipler derav.

Forbindelsen av oppfinnelsen kan benyttes for å behandle varmblodige dyr som lider av sykdomstilstander relatert til en abnormal enzymatisk eller katalytisk aktivitet av PDE IV, og/eller sykdomstilstander relatert til et fysiologisk ugunstig overskudd av cytokiner, spesielt allergiske, inflammatoriske og atopiske sykdommer, mer spesielt

35 atopiske og astmatiske sykdommer, mest spesielt atopisk

dermatitt. I behandlingen administreres av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller en N-oksidform, et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav i tett blanding med en farmasøytisk bærer.

Generelt er det forventet at en effektiv daglig mengde vil være fra 0,01 mg/kg til 10 mg/kg kroppsvekt. Det er åpenbart at den effektive daglige mengden kan senkes eller økes avhengig av responsen til det behandlede individet og/eller avhengig av evalueringen til legen som foreskriver forbindelsen av den foreliggende oppfinnelsen. Det effektive daglige mengdeområdet nevnt over, er derfor bare retningslinjer, og er ikke ment å begrense omfanget eller anvendelsen av oppfinnelsen på noen måte.

Følgende eksempler er ment å illustrere, og ikke å begrense omfanget av den foreliggende oppfinnelsen.

#### Eksperimentell del

For noen forbindelser med formel (I) ble den absolutte stereokjemiske konfigurasjon ikke eksperimentelt bestemt. I disse tilfellene ble den stereokjemisk isomere formen som først ble isolert, betegnet som "A", og den andre som "B", uten ytterligere referanser til den faktiske stereokjemiske konfigurasjonen.

Heretter betyr "THF" tetrahydrofuran, "RT" betyr romtemperatur, "DMF" betyr N,N-dimetylformamid, og "DIPE" betyr diisopropyleter.

#### A. Fremstilling av intermediatforbindelsene

##### Eksempel A1

a) Kaliumkarbonat (0,0569 mol) ble tilsatt dråpevis til en blanding av 4-difluormetoksy-3-hydroksybenzaldehyd

(0,053 mol) og (tetrahydro-3-furanol)-4-metylbenzensulfonat (15,35 g) i DMF (100 ml) under en N<sub>2</sub>-strøm. Reaksjonsblandingen ble omrørt i fire timer ved 100°C. Blandingen ble avkjølt, en løsning med (tetrahydro-3-furanol)-4-metylbenzensulfonat (3,98 g) i DMF (40 ml) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved 100°C, deretter over natten ved RT. Løsningen ble inndampet, og residuet ble vasket i en mettend vandig Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-oppløsning, deretter ekstrahert med DIPE. Den separerte organiske fasen ble tørket og filtrert, og løsemidlet ble dampet av for å gi 17,77 g (±)-4-(difluormetoksy)-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]benzaldehyd (intermediat 1).

b) En natriumborhydrid-løsning (0,0177 mol) ble tilsatt porsjonsvis til en løsning med intermediat 1 (0,0532 mol) i metanol (100 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i én time ved RT. Løsemidlet ble dampet av, residuet ble vasket med vann og ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den separerte organiske fasen ble tørket og filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble renset ved åpen kolonne-kromatografi over silikagel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2-propanon 96/4 og 90/10; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4). De rene fraksjonene ble samlet, og løsemidlet ble dampet av for å gi 11,3 g (81%) (±)-4-(difluormetoksy)-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]benzenmetanol (intermediat 2).

c) En løsning av intermediat 2 (0,039 mol) i toluen (45 ml) ble tilsatt dråpevis til en blanding av SOCl<sub>2</sub> (0,059 mol) og DMF (0,0019 mol) i toluen (75 ml), omrørt ved 40°C. Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt ved 40°C inntil HCl-gassutviklingen hadde stoppet. Løsemidlet ble dampet av, og residuet ble vasket med en mettend vandig NaHCO<sub>3</sub>-blanding og ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den separerte organiske fasen ble tørket og filtrert, og løsemidlet dampet av for å gi 10,59 g (96%) (±)-4-(difluormetoksy)-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]benzenmetanol (intermediat 3).

- d) En blanding av KCN (0,076 mol) i H<sub>2</sub>O (4 ml), varmet til 80°C, ble dråpevis tilsatt til en blanding av intermediat 3 (0,038 mol) i DMF (82,4 ml), omrørt ved 60°C. Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt i 30 minutter ved 60°C. Reaksjonsblanding ble avkjølt, vasket med vann og ekstrahert med DIPE. Ekstraktet ble tørket og filtrert, og filtratet ble dampet inn for å gi 8,23 g (80%) (±)-4-(difluormetoksy)-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]benzenacetoneitril (intermediat 4).
- 10 På en tilsvarende måte ble det fremstilt:
- 3-(cyklopropylmetoksy)-4-metoksybenzenacetoneitril (intermediat 5);
- 3-[(1,3-dihydro-2H-inden-2-yl)oksy]-4-metoksybenzenacetoneitril (intermediat 6);
- 15 (±)-4-metoksy-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]benzenacetoneitril (intermediat 7);
- 4-metoksy-3-[(5-fenylpentyl)oksy]benzenacetoneitril (intermediat 8);
- 4-(difluormetoksy)-3-[(5-fenylpentyl)oksy]benzenacetoneitril
- 20 (intermediat 23).

#### Eksempel A.2

- a) N-(1-Metyletyl)-2-propanaminlitiums salt (0,0325 mol; 1M i THF) ble tilsatt dråpevis og under en N<sub>2</sub>-strøm til intermediat 4 (0,0309 mol) i THF (70 ml), avkjølt til -78°C.
- 25 Blandingen ble omrørt i 30 min ved -78°C. Jodmetanjodid (0,034 mol) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsblanding ble omrørt i to timer ved RT. Blandingen ble inaktivert med en mett vandig NH<sub>4</sub>Cl-løsning og ekstrahert med etylacetat. Den separerte organiske fasen ble tørket og filtrert,
- 30 og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensset med kort åpen kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), deretter ved HPLC på silikagel (eluent: heksan/etylacetat 3/2). De rene fraksjonene ble samlet, og løsemidlet ble dampet av for å gi 4,64 g (53%) (±)-4-(difluormetoksy)-α-

metyl-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]benzenacetonitril  
(intermediat 9).

b) En blanding av intermediat 9 (0,0129 mol) i CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>  
(100 ml) ble hydrogenert ved RT med Raney-nikkel (3 g) som  
5 katalysator. Etter opptak av H<sub>2</sub>, ble katalysatoren filtrert  
fra, og filtratet ble dampet inn for å gi 3,66 g (98%) (±)-  
4-(difluormetoksy)-β-metyl-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]-  
benzenetanamin (intermediat 10).

c) En blanding av intermediat 10 (0,0158 mol) og difenyl-  
10 N-cyan-karbonimidat (0,0158 mol) i etanol (60 ml) ble  
omrørt over natten ved RT. Løsemidlet ble dampet av, og  
residuet ble rensset ved åpen kolonne-kromatografi på sili-  
kagel (eluent: heksan/etylacetat 3/2 og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4,  
90/10 og 85/5). De rene fraksjonene ble samlet, og løsemid-  
15 let ble dampet av for å gi 5,11 g (74%) (±)-fenyl-N-cyano-  
N-[2-[4-(difluormetoksy)-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]-  
fenyl]propyl]karbamimidat (intermediat 11).

d) En blanding av 2,2-dimetoksyetanamin (0,0129 mol),  
N,N-dietyletanamin (0,023 mol) og N,N-dimetyl-4-pyridinamin  
20 (0,0059 mol) i 1,4-dioksan (30 ml) ble tilsatt til en løs-  
ning av intermediat 11 (0,0117 mol) i 1,4-dioksan (10 ml),  
omrørt ved RT. Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert  
over natten. Løsemidlene ble dampet av, og residuet ble  
vasket med vann og 1 N NaOH og deretter ekstrahert med  
25 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den separerte organiske fasen ble tørket og fil-  
trert, og løsemidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset  
ved åpen kolonne-kromatografi på silikagel (eluent:  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4). De rene fraksjonene ble samlet, og løse-  
midlene ble dampet av for å gi 4,97 g (95%) (±)-N"-cyano-N-  
30 [2-[4-(difluormetoksy)-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]-  
fenyl]propyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat  
12).

På tilsvarende måte ble det fremstilt:

- (±)-N"-cyano-N-[2-[3-(cyklopentyloksy)-4-metoksyfenyl]-propyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 13);
- (±)-N"-cyano-N-[2-[3-(cyklopentyloksy)-4-(difluormetoksy)-fenyl]propyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 14);
- 5 N"-cyano-N-[2-[3-(cyklopentyloksy)-4-(difluormetoksy)-fenyl]etyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 15);
- (±)-N"-cyano-N-[2-[3-(cyklopropylmetoksy)-4-(difluormetoksy)fenyl]propyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 16);
- 10 (±)-N"-cyano-N-[2-[3-[(1,3-dihydro-2H-inden-2-yl)oksy]-4-metoksyfenyl]propyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 17);
- 15 (±)-N"-cyano-N-[2-[3-(cyklopropylmetoksy)-4-metoksyfenyl]-propyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 18);
- (±)-N"-cyano-(2,2-dimetoksyetyl)-N'-[2-[4-metoksy-3-[(5-fenylpentyl)oksy]fenyl]propyl]guanidin (intermediat 19);
- (±)-N"-cyano-N-(2,2-dimetoksyetyl)-N'-[2-[4-metoksy-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]fenyl]propyl]guanidin (intermediat 20);
- 20 N"-cyano-N'-(2,2-dimetoksetyl)-N-[2-[4-(difluormetoksy)-3-[(5-fenylpentyl)oksy]fenyl]propyl]guanidin (intermediat 24);
- 25 N"-cyano-N'-[2-[3-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oksy]-4-metoksyfenyl]etyl]-N-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 25);
- (±)-N"-cyano-N-[2-[3-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)etoksy]-4-metoksyfenyl]-propyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 27);
- 30 (±)-N"-cyano-N-[2-[3-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oksy]-4-metoksyfenyl]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy]etyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 28).

### Eksempel A.3

- 35 a) En blandning av (±)-3-(cyklopentyloksy)-4-metoksy-β-metylbenzenetanamin (0,029 mol), kloracetonitril (0,0146

mol) og natriumkarbonat (0,0219 mol) i DMF (200 ml) ble omrørt i 5 timer ved 60°C. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og filtratet ble dampet inn. Residuet ble vasket med vann og deretter ekstrahert med 2-metoksy-2-metylpropan.

5 Den separerte organiske fasen ble tørket og filtrert, og løsemidlene dampet av. Residuet ble rensset ved åpen kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2-propanon 96/4 og 90/10; deretter CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 80/20). De rene fraksjoner ble samlet, og løsemidlene dampet av for å gi  
10 3,24 g (77%) (±)-[[2-[3-(cyklopentyloksy)-4-metoksyfenyl]-propyl]amino]acetonitril (intermediat 21).

b) En blanding av intermediat 21 (0,0117 mol) i NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (60 ml) ble hydrogenert ved RT med Raney-nikkel (2 g) som katalysator. Etter opptaket av H<sub>2</sub> ble katalysatoren fil-  
15 trert fra, og filtratet ble dampet inn. Residuet ble behandlet med en 10% vandig HCl-oppløsning, og denne blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Fasene ble separert. Den vandige fasen ble basifisert og deretter ekstrahert med etylacetat. De separerte organiske fasene ble tørket og  
20 filtrert, og løsemidlet ble dampet av for å gi 2,71 g (75%) (±)-N-[2-[3-(cyklopentyloksy)-4-metoksyfenyl]propyl]-1,2-etandiamin (intermediat 22).

#### Eksempel A.4

a) En blanding av 6,7-dihydro-5H-cyklopenta[b]pyridin-7-  
25 ol (0,03544 mol), 3-hydroksey-4-metoksybenzaldehyd (0,0322 mol) og trifenyfosfin (0,0322 mol) i THF (100 ml) ble omrørt ved 5°C under en N<sub>2</sub>-atmosfære. Bis(1-metyletyl)di-azendikarboksyilat (0,0322 mol) ble tilsatt dråpevis, og den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt i 12 timer ved  
30 RT. Løsemidlet ble dampet av. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ble tilsatt til residuet. Blandingen ble vasket med vann, tørket og filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensset på silikagel på et glassfilter (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH fra 100/0 til 98,5/1,5). De ønskede fraksjonene ble samlet, og løsemidlet  
35 ble dampet av. Residuet ble løst opp i 2-propanol og kon-

vertert til saltsyresaltet (1:1) med HCl/2-propanol. Løse-  
midlet ble dampet av. Residuet ble omrørt i DIPE, filtrert  
fra og tørket for å gi 8,2 g (83%) 3-[(5,6-dihydro-7H-pyri-  
din-7-yl)oksy]-4-metoksybenzaldehyd-hydroklorid (inter-  
5 mediat 34).

b) En løsning av trimetylsilankarbonitril (0,1472 mol) i  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) ble tilsatt dråpevis til en blanding av 3-  
[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oksy]-4-metoksybenzaldehyd  
(0,1227 mol) og sinkjodid (0,0061 mol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (240 ml).  
10 Den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt i én time  
ved RT. Den rå reaksjonsblandingen ble vasket med vann og  
saltløsning, deretter ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den separerte  
organiske fasen ble tørket og filtrert, og løsemidlet ble  
dampet av. Residuet ble krystallisert fra DIPE. Presipita-  
15 tet ble filtrert fra og tørket for å gi 37,39 g (83%) (±)-  
3-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oksy]-4-metoksy-α-  
[(trimetylsilyl)oksy]benzenacetonitril (intermediat 29).

c) Intermediat 29 (0,1116 mol) ble oppløst i metanol. HCl  
(3 N; 25 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i fem  
20 minutter. Det meste av løsemidlet ble dampet av, og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
ble tilsatt. Den organiske fasen ble separert, vasket med  
mettet, vandig NaHCO<sub>3</sub>-løsning, tørket og filtrert, og løse-  
midlet ble dampet av. Residuet ble løst i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 ml).  
3,4-Dihydro-2H-pyran (0,2231 mol) og 4-metylbenzensulfon-  
25 syre (katalytisk mengde) ble tilsatt, og den resulterende  
reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved RT.  
Blandingen ble vasket med en mettet vandig NaHCO<sub>3</sub>-løsning,  
tørket og filtrert, og løsemidlet ble dampet av. Residuet  
ble rensert ved kort åpen kolonne-kromatografi på silikagel  
30 (eluent: heksan/etylacetat 9/1, deretter 8/2). De ønskede  
fraksjonene ble samlet, og løsemidlet ble dampet av for å  
gi 28,01 g (66%) (±)-3-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oksy]-4-  
metoksy-α-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy]benzenaceti-  
nitril (intermediat 30).

Eksempel A.5

- a) En løsning av bis(1,1-dimetyletyl)dikarbonat (1,268 mol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1800 ml) ble tilsatt dråpevis til en løsning av (±)-3-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)oksy]-4-metoksy-β-metylbenzenetanamin (1,208 mol) i C (1800 ml). Blandingen ble omrørt ved RT i to timer. Løsemidlet ble dampet av. Residuet ble omrørt i heksan, filtrert fra og tørket for å gi 420 g (±)-1,1-dimetyletyl-[2-[3-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)oksy]-4-metoksyfenyl]propyl]karbammat (intermediat 31).
- 10 b) Intermediat 31 (1,056 mol) ble renset og separert ved hjelp av kiral kolonnekromatografi på Chiralpack AD (eluent: heksan/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/CH<sub>3</sub>OH 90/10/10). De ønskede fraksjoner ble samlet og løsemidlet dampet av for å gi 268 g 1,1-dimetyletyl-B-[2-[3-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)oksy]-4-metoksyfenyl]propyl]karbammat (intermediat 32).
- 15 c) En blanding av intermediat 32 (0,67 mol) i HCl (670 ml; 6N) og metanol (2700 ml) ble omrørt og refluksert i 90 minutter. Løsemidlet ble dampet av. Residuet ble tatt opp i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den organiske løsningen ble vasket i H<sub>2</sub>O (1000 ml) og en mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning. Den organiske fasen ble separert, tørket og filtrert, og løsemidlet ble dampet av for å gi 158 g (99%) (B)-3-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)oksy]-4-metoksy-β-metylbenzenetanamin (intermediat 33).
- 20 Intermediat 33 ble ytterligere reagert i henhold til fremgangsmåten i eksempel A.2.b til A.2.d for å danne (B)-N"-cyano-N-[2-[3-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)oksy]-4-metoksyfenyl]propyl]-N'-(2,2-dimetoksyetyl)guanidin (intermediat 26).
- 25

B. Fremstilling av forbindelsene med formel (I)

Eksempel B.1

En blanding av intermediat 22 (0,0068 mol) og dimetylcyan-  
karbonimidoditioat (0,0068 mol) i etanol (20 ml) ble omrørt  
5 og refluksert i to dager. Løsemidlet ble dampet av, og  
residuet ble først rensset ved kort åpen kolonne-kromato-  
grafi over silikgel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4 og  
90/10) og deretter to ganger ved HPLC (1. eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/  
CH<sub>3</sub>OH 90/10 og 2. eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4). De rene frak-  
10 sjonene ble samlet, og løsemidlet dampet av for å gi 0,3 g  
(13%) (±) - [1- [2- [3- (cyklopentyloksy) -4- metoksyfenyl] pro-  
pyl] -2- imidazolidinylden] cyanamid (forbindelse 1).

Eksempel B.2

HCl 0,5 N (0,0162 mol) ble tilsatt dråpevis til en løsning  
15 av intermediat 12 (0,0108 mol) i 1,4-dioksan (20 ml),  
omrørt og avkjølt i et isbad. Reaksjonsblandingen ble  
omrørt i to dager ved RT. (Som et alternativ kan 1,4-diok-  
san erstattes med THF og reaksjonsblandingen kan refluksere-  
res i én time istedetfor omrøring i to dager ved RT.) Reak-  
20 sjonsblandingen ble behandlet med vann, alkalisert med en  
fortynnet NaOH-løsning og deretter ekstrahert med etylace-  
tat. Den separerte organiske fasen ble tørket og filtrert,  
og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensset ved åpen  
kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2-propa-  
25 non 96/4; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4) og to ganger med HPLC på sili-  
kagel (1. eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4 og 2. eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH  
97/3). De rene fraksjonene ble samlet og løsemidlet dampet  
av for å gi 0,64 g (15%) (±) - [1- [2- [4- (difluormetoksy) -3-  
30 [(tetrahydro-3-furanyl) oksy] fenyl] propyl] -1,3-dihydro-2H-  
imidazol-2-yliden] cyanamid (forb. 2; smp. 67,8°C).

Eksempel B.3

a) Forbindelse 7 (0,00644 mol) ble separert i sine enantiomerer ved kiralt kolonnekromatografi på Chiralpak AD (20  $\mu\text{m}$ , 250 g, 5 cm, strøm: 60 ml/min; eluent: heksan/etanol/metanol 80/15/5). To ønskede fraksjonsgrupper ble samlet. Løsemidlet i den første (A)-fraksjonsgruppen ble dampet av. Residuet ble omrørt i DIPE, så filtrert fra, vasket i DIPE og deretter tørket. Residuet ble ytterligere rensset ved kolonnekromatografi på Kromasil-silikagel (200 g, 5  $\mu\text{m}$ , eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0, etter 30 minutter 90/10). De rene fraksjonene ble samlet, og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble omrørt i DIPE, filtrert av, vasket med DIPE og deretter tørket, og gav 0,39 g (50%) (+)-(A)-[1-[2-[3-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oksy]-4-metoksyfenyl]propyl]-1H-imidazol-2-yl]cyanamid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +95,46^\circ$  (c=0,1% i  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) (forb. 16).

Løsemidlet i den andre (B)-fraksjonsgruppen ble dampet av. Residuet ble omrørt i DIPE, filtrert fra, vasket med DIPE og deretter tørket. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på Kromasil-silikagel (200 g, 5  $\mu\text{m}$ , eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0, etter 30 minutter 90/10). De rene fraksjonene ble samlet, og løsemidlet dampet av. Residuet ble omrørt i DIPE, filtrert fra, vasket med DIPE og deretter tørket for å gi 0,5 g (90%) (-)-(B)-[1-[2-[3-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oksy]-4-metoksyfenyl]propyl]-1H-imidazol-2-yl]cyanamid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -109,04^\circ$  (c=0,1% i  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) (forb. 17).

b) En blanding av forbindelse 17 (0,0026 mol) i DMF (40 ml) ble omrørt ved  $0^\circ\text{C}$ . Natriumhydrid (0,0028 mol; 60%) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter ved  $0^\circ\text{C}$  og 30 minutter ved RT. En løsning med brommetylbenzen (0,0028 mol) i DMF (10 ml) ble tilsatt dråpevis, og den resulterende reaksjonsblandingen ble omrørt i tre timer ved RT. Løsemidlet ble dampet av, toluen ble tilsatt og azeotrop-avdampet på rotasjonsavdamperen. Residuet ble tatt opp i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Vann ble tilsatt. Den organiske fasen ble separert,

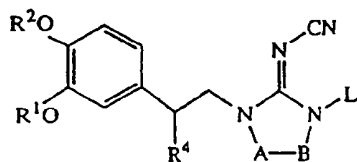
filtrert og tørket, og løsemidlet ble dampet av. Residuet ble rensset ved kort kolonne-kromatografi på silikagel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2). De ønskede fraksjonene ble samlet, og løsemidlet ble dampet av for å gi 0,7 g (63%) (B)-[1-[2-  
5 [3-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oksy]-4-metoksyfenyl]-propyl]-3-fenylmetyl-1H-imidazol-2-yl]cyanamid (forb. 23).

#### Eksempel B.4

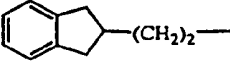
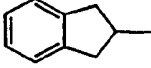
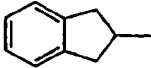
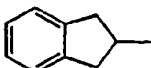
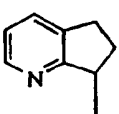
HCl (0,0268 mol; 0,5N) ble tilsatt til en løsning av inter-  
mediat 28 (0,0179 mol) i THF (250 ml), omrørt og avkjølt på  
10 et isbad. Reaksjonsblandingen ble omrørt og refluksert i  
1,5 timer, deretter avkjølt på et isbad. Blandingen ble  
fordelt mellom vann og etylacetat, og alkalisert med fast  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Den organiske fasen ble separert, tørket og fil-  
trert, og løsemidlet dampet inn. Residuet ble rensset ved  
15 kort, åpen kolonne-kromatografi på silikagel (eluent:  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97/3, deretter 95/5). Den ønskede rene frak-  
sjonsgruppen ble samlet. Løsemidlet ble dampet av, og  
residuet ble krystallisert fra CH<sub>3</sub>CN, filtrert fra og tør-  
ket for å gi (35%) (±)-[1-[2-[3-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-  
20 yl)oksy]-4-metoksyfenyl]-2-hydroksyetyl]-1,3-dihydro-2H-  
imidazol-2-ylidin]cyanamid (forbindelse 21).

Tabell 1 lister opp forbindelser med formel (I) som ble fremstilt i henhold til ett av eksemplene over.

Tabell 1



Forb. nr.	Eks. nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	L	-A-B-	Fysikalske data . smp i °C
1	B.1	cyklopentyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	(E+Z)
2	B.2	3-tetrahydrofuranyl	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	67.8 °C
3	B.2	cyklopentyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	101.3 °C
4	B.2	cyklopentyl	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	133°C
5	B.2	cyklopentyl	CHF <sub>2</sub>	H	H	-CH=CH-	158.9 °C
6	B.2	cyklopropylmetyl.	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	flytende
7	B.2		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	87.5 °C
8	B.2	cyklopropylmetyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	66.2 °C
9	B.2	fenylpentyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	-
10	B.2	3-tetrahydrofuranyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	73.4 °C
11	B.2	fenylpentyl	CHF <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	-
12	B.3	cyklopentyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	(A)
13	B.3	cyklopentyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	(B)
14	B.3	cyklopropylmetyl.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	(A)
15	B.3	cyklopropylmetyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	(B)
16	B.3		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	(A)
17	B.2 eller B.3		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	(B); 138.7°C
18	B.3	fenylpentyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	(A)
19	B.3	fenylpentyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	(B)
20	B.2		CH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-
21	B.4		CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH=CH-	smp. 179.9°C

Forb. nr.	Eks. nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	L	-A-B-	Fysikalske data smp i °C
22	B.2		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	mp. 115.3°C
23	B.3b		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	fenylmetyl	-CH=CH-	(B)
24	B.3b		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C(=O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-	(B)
25	B.3b		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	di fenylmetyl	-CH=CH-	(B)
26	B.2		CH <sub>3</sub>	H	H	-CH=CH-	-

### C. Farmakologisk eksempel

15 Eksempel C.1: Inhibering av rekombinant human mononukleær lymfocytt- (MNL) fosfodiesterase type IV B produsert i insektceller ved en baculovirusvektor.

20 Den lindrende og/eller kurerende effekten av forbindelsene på allergiske og atopiske sykdommer ble vurdert med et *in vitro*-testsystem for å detektere en inhiberende effekt på den rekombinante humane MNL-fosfodiesterase type IV B.

25 Syttito timer etter infeksjon av rekombinant baculovirus ble insektcellene høstet og pelletisert ved 500 g i 5 minutter. Cellene ble lysert i 10 ml lysisbuffer bestående av 20 mM Tris, 10 mM EGTA, 2 mM Na<sub>2</sub>EDTA, 1% Triton-X-100, 1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 10 mM NaF, 2 µg/ml leupeptin, pepstatin og apro-  
 30 tinin, 0,3 µg/ml benzamidin og 100 µg/ml TPCK pH 7,5. Etter fem minutter på is ble løste celler sentrifugert ved 4000 rpm i 15 minutter ved 4°C. Den resulterende supernatanten ble filtrert gjennom et 0,45 µm filter (Millipore) og bragt i TBS buffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl pH 7,5).

Supernatanten inneholdende fosfodiesterase (PDE) type IV B, ble deretter lastet inn i en 5 ml anti-FLAG-M<sub>2</sub>-affinitets-gelkolonne, tidligere aktivert med 5 ml 100 mM glycin pH 3,5 og equilibrert med 20 ml 50 mM Tris, 150 mM NaCl pH

7,4. Etter vasking av kolonnen med ekvibreringsbuffer ble PDE IV eluert i 1,5 ml fraksjoner inneholdende 37,5  $\mu$ l 1M Tris pH 8. Fraksjonene ble dialysert over natten mot 20 mM Tris, 2 mM Na<sub>2</sub>EDTA og 400 mM NaCl pH 7,5 og testet for PDE IV-aktivitet. Identifikasjon ble gjort på SDS PAGE og Western Blot (anti-FLAG-M<sub>2</sub>). Aktive fraksjoner ble samlet, bragt til 10% glycerol og lagret ved -70°C.

Inkuberingsblandingen (pH 8) (200  $\mu$ l) inneholdende 20 mM Tris, 10 mM magnesiumsulfat, 0,8  $\mu$ M <sup>3</sup>H-cAMP (310 mCi/mmol) og fosfodiesterase type IV, mengden avhengig av enzymaktiviteten. En proteinkonsentrasjon ble valgt og viste en lineær økning i fosfodiesteraseaktivitet i løpet av en inkuberingsperiode på maksimum 10 minutter ved 37°C og hvor mindre enn 10% av det initiale substratet ble hydrolysert.

Når effekten av forskjellige forbindelser på fosfodiesteraseaktivitet ble testet, ble mediene uten cAMP inkubert med forbindelsen(ene) eller dens bærer (DMSO - 1% endelig konsentrasjon) i fem minutter. Den enzymatiske reaksjonen ble startet ved tilsetning av <sup>3</sup>H-cAMP og stoppet ti minutter senere etter overføringen av mikrotiterplaten i et vannbad i 100°C i fem minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble alkalifosfatase (0,25  $\mu$ g/ml) tilsatt, og blandingen ble inkubert ved 37°C i 20 minutter. 100  $\mu$ l av blandingen ble deretter plassert på en GF-B-filter-mikrotiterplate (Millipore) fylt med 300  $\mu$ l DEAE-Sefadex-A25-suspensjon. Platen ble vasket tre ganger med 75  $\mu$ l 20 mM Tris pH 7,5 og filtratene ble samlet for telling i Packard Top Count scintillasjonstelleren.

Inhiberingseffekten av de foreliggende forbindelsene på rekombinant human MNL-fosfodiesterase PDE IV B ble målt ved forskjellige konsentrasjoner av forbindelsene. Disse IC<sub>50</sub>-verdiene (uttrykt i M) ble beregnet grafisk fra de således oppnådde inhiberingsverdiene, og er listet i tabell 2.

Tabell 2

Forb. nr.	IC <sub>50</sub> (i 10 <sup>-8</sup> M)
1	33.0
2	10.0
3	3.00
4	1.53
5	2.66
6	2.24
7	1.90
8	5.65
9	3.61
10	19.6

Forb. nr.	IC <sub>50</sub> (i 10 <sup>-8</sup> M)
11	3.27
12	2.19
13	2.22
14	2.72
15	3.35
16	1.80
17	3.00
18	4.09
19	3.75
20	7.65

D. Sammensetningseksempler

De følgende formuleringene eksemplifiserer typiske farmasøytiske sammensetninger egnet for systemisk eller topisk administrasjon til dyre- eller menneskeindivider i overensstemmelse med den foreliggende oppfinnelsen.

"Aktiv ingrediens" (A.I.) som brukt gjennom disse eksemplene, vedrører en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav.

10 Eksempel D.1: Filmbelagte tabletter*Fremstilling av tablettkjerne*

En blanding av 100 g A.I., 570 g laktose og 200 g stivelse ble blandet godt og deretter fuktet med en løsning av 5 g natriumdodecylsulfat og 10 g polyvinylpyrrolidon i ca. 200 ml vann. Den fuktede pulverblandingen ble siktet, tørket og siktet igjen. Deretter ble det tilsatt 100 g mikrokrySTALLISERT cellulose og 15 g hydrogenert vegetabilsk olje. Det hele ble blandet godt og presset til tabletter, som gir 10.000 tabletter, hver omfattende 10 mg aktiv ingrediens.

*Belegging*

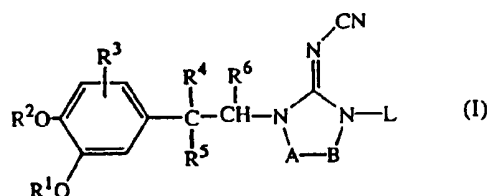
Til en løsning av 10 g metylcellulose i 75 ml denaturert etanol ble det tilsatt en løsning med 5 g etylcellulose i 150 ml diklorometan. Deretter ble det tilsatt 75 ml dikloro-  
5 metan og 2,5 ml 1,2,3-propantriol. 10 g polyetylen glykol ble smeltet og løst i 75 ml diklorometan. Den sistnevnte løsningen ble tilsatt til den tidligere, og deretter ble det tilsatt 2,5 g magnesiumoktadekanoat, 5 g polyvinyl-  
pyrrolidon og 30 ml konsentrert fargesuspensjon, og det  
10 hele ble homogenisert. Tablettkjernen ble belagt med den således oppnådde blandingen i et beleggingsapparat.

Eksempel D.2: 2% topisk krem

Til en løsning med 200 mg hydroksypropyl- $\beta$ -cyklodekstrin i rensset vann ble det tilsatt 20 mg A.I. under omrøring.  
15 Saltsyre tilsettes inntil fullstendig oppløsning, og deretter tilsettes natriumhydroksid inntil pH 6,0. Under omrøring tilsettes 50 mg glycerol og 35 mg polysorbat 60, og blandingen varmes til 70°C. Den resulterende blandingen  
20 tilsettes til en blanding med 100 mg mineralolje, 20 mg stearylalkohol, 20 mg cetylalkohol, 20 mg glycerolmonostearat og 15 mg sorbat 60 som har en temperatur på 70°C, mens det blandes langsomt. Etter kjøling ned til 25°C tilsettes resten av det rensede vannet q.s. til 1 g, og blandingen blandes inntil den er homogen.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse karakteriseret ved at den har formel



5 en N-oxidform, et farmasøytisk akseptabelt syre- eller baseaddisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav, hvor:

10  $R^1$  og  $R^2$  hver uafhængig er hydrogen;  $C_{1-6}$ -alkyl; difluormetyl; trifluormetyl;  $C_{3-6}$ -cykloalkyl; tetrahydrofuranyl, indanyl; 6,7-dihydro-5H-cyklopentapyridinyl eller  $C_{1-10}$ -alkyl substitueret med én eller to substituenten hver uafhængig valgt fra aryl, indanyl, eller  $C_{3-7}$ -cykloalkyl

$R^3$  er hydrogen;

$R^4$  er hydrogen;  $C_{1-6}$ -alkyl eller OH

15  $R^5$  og  $R^6$  er hydrogen,

-A-B- er et bivalent radikal med formel:

- $CR^{10}=CR^{11}$ - (c-1); eller

- $CHR^{10}-CHR^{11}$ - (c-2);

hvor hver  $R^{10}$  og  $R^{11}$  er hydrogen; og

20 L er hydrogen;  $C_{1-6}$ -alkyloksykarbonyl;  $C_{1-6}$ -alkyl substitueret med én eller to substituenten valgt fra aryl;

aryl er fenyl.

2. Forbindelse i henhold til krav 1,

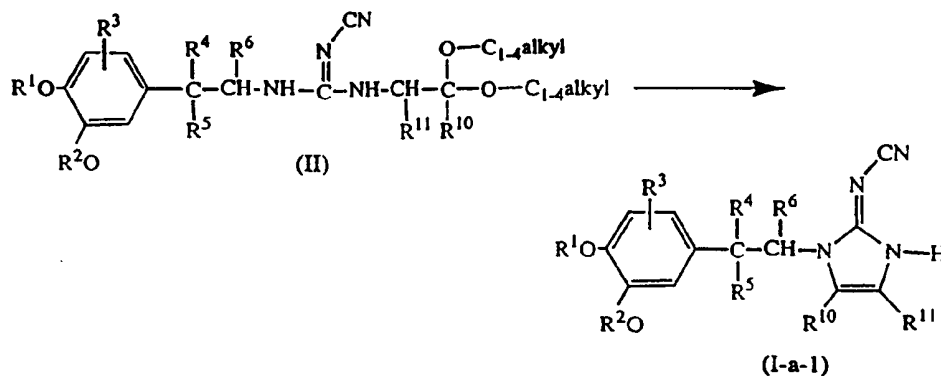
25 karakteriseret ved at  $R^1$  og  $R^2$  hver uafhængig er hydrogen;  $C_{1-6}$ -alkyl; difluormetyl; trifluormetyl;  $C_{3-6}$ -cykloalkyl; tetrahydrofuranyl; indanyl; eller  $C_{1-10}$ -alkyl substitueret med én eller to substituenten hver uafhængig valgt fra aryl eller  $C_{3-7}$ -cykloalkyl.

3. Forbindelse i henhold til krav 1 eller 2,  
karakterisert ved at  $R^1$  og  $R^2$  er hver uavhengig  $C_{1-6}$ -alkyl;  $C_{3-6}$ -cykloalkyl; difluormetyl; tetrahydrofuranyl; indanyl; eller  $C_{1-10}$ -alkyl substituert med aryl,  
5 indanyl eller  $C_{3-6}$ -cykloalkyl.
4. Forbindelse i henhold til ethvert av kravene 1-3,  
karakterisert ved at  $R^4$  er  $C_{1-6}$ -alkyl.
5. Forbindelse i henhold til ethvert av kravene 1-4,  
karakterisert ved at  $R^1$  er cyklopentyl,  
10 tetrahydrofuranyl, cyklopropylmetyl, 5-fenylpentyl, 6,7-dihydro-5H-cyklopenta[b]pyridinyl eller indanyl;  $R^2$  er metyl eller difluormetyl; og  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  og L er hydrogen.
6. Forbindelse i henhold til krav 1,  
15 karakterisert ved at forbindelsen er  
[1-[2-[4-(difluormetoksy)-3-[(tetrahydro-3-furanyl)oksy]-fenyl]propyl]-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-yliden]cyanamid; og  
[1-[2-[4-(metoksy)-3-[(1,3-dihydro-2H-inden-2-yl)oksy]-fenyl]propyl]-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-yliden]cyanamid,  
20 eller et N-oksid, en stereokjemisk isomer form eller et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt derav.
7. Sammensetning karakterisert ved at den omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer, og som aktiv ingrediens en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse  
25 som krevd i ethvert av kravene 1-6.
8. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1-6 for fremstilling av en medisin.

9. Anvendelse av en forbindelse som krevd i ethvert av kravene 1-6 i fremstillingen av et medikament nyttig for å behandle atopiske eller astmatiske sykdommer.

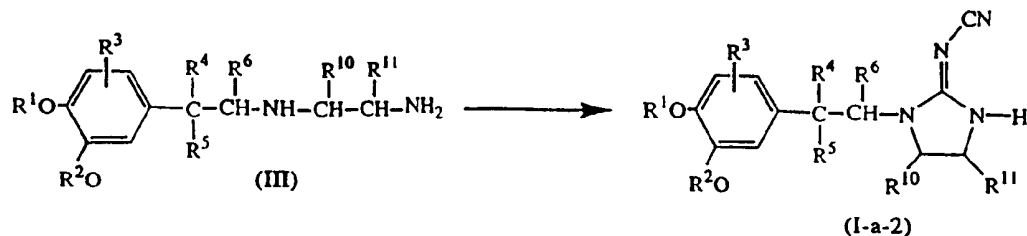
10. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse som krevd i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d

a) cyclisering av et intermediat med formelen (II) eller et funksjonelt derivat derav hvor  $R^1$  til  $R^6$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  er som definert i krav 1,



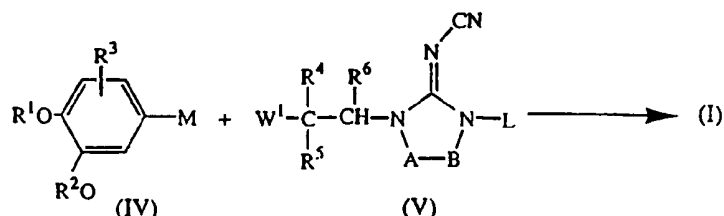
10 i et reaksjonsinert løsemiddel og i nærvær av en egnet syre; for således å danne en forbindelse med formelen (I-a-1);

c) cyclisering av et intermediat med formelen (III) eller et funksjonelt derivat derav hvor  $R^1-R^6$ ,  $R^{10}$  og  $R^{11}$  er som definert i krav 1,



15 i et reaksjonsinert løsemiddel og i nærvær av dimetylcyano karbonimidoditioat eller difenyl-N-cyano karbonimidat for således å danne en forbindelse med formel (I-a-2);

- d) å reagere et organometallisk intermediat med formel (IV), hvor  $R^1$ - $R^3$  er definert som i krav 1 og M er et passende metallion eller metallkompleksjon,



- 5 i et reaksjonsinert løsemiddel med et egnet 2-cyano-iminoimidazol-derivat med formel (V) hvor  $R^4$ - $R^6$ , L og -A-B- er som definert i krav 1 og  $W^1$  er en reaktiv utgående gruppe;

- og hvis nødvendig, å konvertere forbindelsene med formel (I) til hverandre ifølge kjente transformasjoner i faget, 10 og ytterligere hvis ønsket, å konvertere forbindelsene med formel (I), til et terapeutisk aktivt ikke-toksisk syreaddisjonssalt ved behandling med en syre, eller til et terapeutisk ikke-toksisk baseaddisjonssalt ved behandling med en base, eller omvendt, å konvertere syreaddisjonssalt- 15 formen til den frie basen ved behandling med alkali, eller å konvertere baseaddisjonssaltet til den frie syre ved behandling med syre; og hvis ønsket, å fremstille stereo-kjemisk isomere former eller en N-oksid-form derav.