



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 322458

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

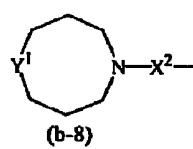
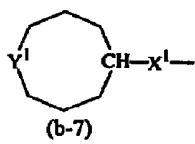
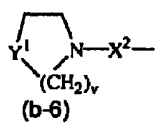
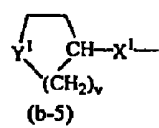
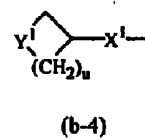
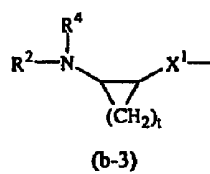
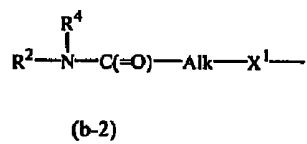
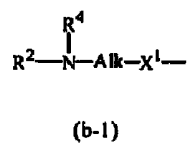
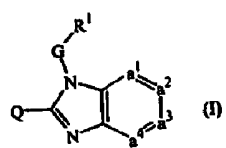
A61K 31/445 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20016369	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.06.20 PCT/EP00/05675
(22)	Inng.dag	2001.12.27	(85)	Videreføringsdag	2001.12.27
(24)	Løpedag	2000.06.20	(30)	Prioritet	1999.06.28, EP, 99202088
(41)	Alm.tilgj	2002.02.20			
(45)	Meddelt	2006.10.09			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE			
(72)	Oppfinner	Koenraad Jozef Lodewijk Marcel Andries, , Beerse, BE Kathleen Petrus Meersman, Beerse, BE Frans Eduard Janssens, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE François Maria Sommen, c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 BEERSE, BE			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Benzimidazoler og imidazopyridiner, deres fremstilling og sammensetninger omfattende dem, samt deres anvendelse			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Denne oppfinnelse vedrører forbindelsene med formel prodroger, N-oksider, addisjonssalter, kvaternære aminer, metallkomplekser eller stereokjemisk isomere former derav hvori $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ er et radikal med formel $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ hvori hvert hydrogenatom eventuelt kan være substituert; Q er et radikal med formel hvori Alk er C_{1-6} alkandyl; Y^1 er et bivalent radikal med formel $-\text{NR}^2-$ eller $-\text{CH}(\text{NR}^2\text{R}^4)-$; X^1 er NR^4 , S, $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, O, CH_2 , C(=O), $\text{CH}(=\text{CH}_2)$, $\text{CH}(\text{OH})$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{OCH}_3)$, $\text{CH}(\text{SCH}_3)$, $\text{CH}(\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b})$, CH_2-NR^4 eller NR^4-CH_2 ; X^2 er en direktebinding, CH_2 , C(=O), NR^4 , C_{1-4} alkyl- NR^4 , $\text{NR}^4-\text{C}_{1-4}$ alkyl; t er 2 til 5; u er 1 til 5; v er 2 eller 3; og hvorved hvert hydrogen i Alk og i (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) og (b-8), eventuelt kan erstattes med R^3 ; forutsatt at når R^3 er hydroksy eller C_{1-6} alkyloksy, så kan ikke R^3 erstatte et hydrogenatom i α -stillingen relativt til et nitrogenatom; G er substituert C_{1-10} alkandyl hvori substituenten er bundet via et oksygenatom; R^1 er en eventuelt substituert monocyklisk heterocykel eller aryl; R^2 er hydrogen, formyl, C_{1-6} alkylkarbonyl, Hetkarbonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, C_{3-7} cykloalkyl eller C_{1-10} alkyl substituert med $\text{N}(\text{R}^6)_2$ og eventuelt med en annen substituent; R^3 er hydrogen, hydroksy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloksy, aryl C_{1-6} alkyl eller aryl C_{1-6} alkyloksy; R^4 er hydrogen, C_{1-6} alkyl eller aryl C_{1-6} alkyl; R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} og R^{5d} er hydrogen eller C_{1-6} alkyl; eller R^{5a} og R^{5b} eller R^{5c} , og R^{5d} tatt sammen danner et bivalent radikal med formel $(\text{CH}_2)_s-$ hvori s er 4 eller 5; R^6 er hydrogen, C_{1-4} alkyl, formyl, hydroksy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylkarbonyl eller C_{1-6} alkyloksykarbonyl; aryl er eventuelt substituert fenyl; Het er pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl; som respiratorisk syncytialvirus-replikasjonsinhibitorer; deres fremstilling, sammensetninger inneholdende dem og deres anvendelse som en medisin.



Foreliggende oppfinnelse vedrører benzimidazoler og imidazopyridiner som har antiviral aktivitet, spesielt, har de en hemmende aktivitet på replikasjonen av det respiratorisk syncytialvirus. Den vedrører videre deres fremstilling og sammensetninger omfattende dem, samt deres anvendelse som en medisin.

Humant RSV eller respiratorisk syncytialvirus er et stort RNA-virus, medlem av familien Paramyxoviridae, underfamilie pneumovirinae sammen med bovint RSV-virus. Humant RSV er ansvarlig for et spektrum av sykdommer i respirasjonssystem hos mennesker av alle aldre i hele verden. Det er hovedårsaken til lavere respirasjonssystems sykdom i løpet av spedbarnsalder og barndom. Over halvparten av alle spedbarn møter RSV i sitt første leveår, og nesten alle innenfor sine to første år. Infeksjonen i små barn kan forårsake lungeskade som vedvarer i årevis og kan bidra til kronisk lungesykdom senere i livet (kronisk gisping, astma). Eldre barn og voksne lider ofte av en (lei) vanlig forkjølelse ved RSV-infeksjon. I alderdommen øker igjen følsomhet, og RSV har blitt implisert i en rekke utbrudd av lungebetennelse hos eldre som resulterer i signifikant mortalitet.

Infeksjon med et virus fra en gitt subgruppe beskytter ikke mot en etterfølgende infeksjon med et RSV-isolat fra den samme subgruppe i den følgende vintersesong. Re-infeksjon med RSV er således vanlig, trass i eksistensen av bare to undertyper, A og B.

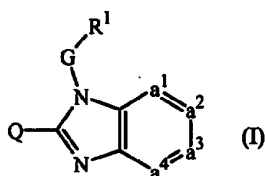
I dag har bare tre legemidler blitt godkjent for anvendelse mot RSV-infeksjon. Ribavirin, en nukleosidanalogue, gir en aerosolbehandling for alvorlig RSV-infeksjon hos hospitaliserte barn. Aerosoladministrasjonsruten, toksisiteten (risiko for teratogenisitet), kostnaden og den høyst variable virkningsfullhet begrenser dens anvendelse. De andre to legemidler, RespiGam[®] og palivizumab, polyklonale og monoklonale antistoffimmunostimulanter, er ment å bli brukt på en forebyggende måte.

Andre forsøk på å utvikle en sikker og effektiv RSV-vaksine har alle så langt vært mislykkede. Inaktiverte vaksiner mislykkedes med å beskytte mot sykdom, og forsterket i noen tilfeller faktisk sykdom under etterfølgende infeksjon.

- 5 Livslange dempende vaksiner har blitt forsøkt med begrenset suksess. Det er tydelig et behov for et virkningsfullt ikke-toksisk og lett administrerbart legemiddel mot RSV-replikasjon.

EP-A-0005138, EP-A-0099139, EP-A-0145037, EP-A-0144101,
10 EP-A-0151826, EP-A-0151824, EP-A-0232937, EP-A-0295742, EP 097661, EP-A-0307014, WO 92 01697 beskriver benzimidazol- og imidazopyridinsubstituerte piperidin- og piperazinderivater som antihistaminiske, antiallergiske eller serotoninantagonister.

- 15 Den foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelsene med formel (I)

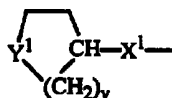


et addisjonssalt, kvaternært amin eller en stereokjemisk isomer form derav hvori

- 20 -a¹=a²-a³=a⁴- representerer et bivalent radikal med formel
 -CH=CH-CH=CH- (a-1);
 -N=CH-CH=CH- (a-2);
 -CH=N-CH=CH- (a-3);
 -CH=CH-N=CH- (a-4); eller
 25 -CH=CH-CH=N- (a-5);

hvori hvert karbonatom i radikalene eventuelt kan være substituert med halo eller C₁₋₆alkyl;

Q er et radikal med formel



(b-5)

Y^1 er et bivalent radikal med formel $-NR^2-$;

X^1 er NR^4 ;

v er 2;

- 5 G er C_1 - C_4 -alkandiyl substituert med hydrokso, C_{1-6} alkyl-
okso,

$HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$, C_{1-6} alkyloxy($-CH_2-CH_2-O)_n-$;

R^1 er fenyl; eller 2-pyridyl eventuelt substituert med
halo, C_{1-6} alkyl, fenyl, $-C(=O)-NH_2$ eller $-N(CH_3)_2$;

- 10 n er 1 eller 2;

R^2 er hydrogen eller C_{1-10} alkyl substituert med amino;

R^4 er hydrogen.

- Som anvendt her definerer C_{1-3} alkyl som en gruppe eller del
av en gruppe rettkjedede eller forgrenede mettede hydrokar-
15 bonradikaler med fra 1 til 3 karbonatomer slik som metyl,
etyl, propyl, 1-metyletyl og lignende; C_{1-4} alkyl som en
gruppe eller del av en gruppe definerer rettkjedede eller
forgrenede mettede hydrokarbonradikaler med fra 1 til 4
karbonatomer slik som gruppen definert for C_{1-3} alkyl og bu-
20 tyl og lignende; C_{2-4} alkyl som en gruppe eller del av en
gruppe definerer rettkjedede eller forgrenede mettede hy-
drokarbonradikaler med fra 2 til 4 karbonatomer slik som
etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl og lignende; C_{1-6} alkyl som
en gruppe eller del av en gruppe definerer rettkjedede el-
25 ler forgrenede mettede hydrokarbonradikaler med fra 1 til 6
karbonatomer slik som gruppene definert for C_{1-4} alkyl og
pentyl, heksyl, 2-metylbutyl og lignende; C_{1-9} alkyl som en
gruppe eller del av en gruppe definerer rettkjedede eller
forgrenede mettede hydrokarbonradikaler med fra 1 til 9
30 karbonatomer slik som gruppene definert for C_{1-6} alkyl og

heptyl, oktyl, nonyl, 2-metylheksyl, 2-metylheptyl og lignende; C₁₋₁₀alkyl som en gruppe eller del av en gruppe definerer rettkjedede eller forgrenede mettede hydrokarbonradikaler med fra 1 til 10 karbonatomer slik som gruppene definert for C₁₋₉alkyl og dekyll, 2-metylnonyl og lignende.

C₁₋₄alkandiyl definerer bivalente rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler med fra 1 til 4 karbonatomer slik som, for eksempel, metylen, 1,2-etandiyl, 1,3-propan-diyl, 1,4-butandiyl og lignende;

10 Som anvendt her tidligere, danner begrepet (=O) en karbonnylenhet når bundet til et karbonatom.

Begrepet halo er generisk for fluor, klor, brom og jod.

Det vil bli verdsatt at noen av forbindelsene med formel (I) og deres addisjonssalter, kvaternære aminer og stereo-
15 kjemisk isomere former kan inneholde ett eller flere kirale sentre og forekomme som stereokjemisk isomere former.

Begrepet "stereokjemisk isomere former" som anvendt her tidligere definerer alle de mulige stereoisomere former som forbindelsene med formel (I), og deres addisjonssalter, kvaternære aminer eller fysiologisk funksjonelle derivater
20 kan inneha. Med mindre annet er nevnt eller indikert, betegner den kjemiske angivelse av forbindelser blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former, nevnt blandinger inneholder alle diastereomerer og enantiomerer med basismolekylstrukturen samt hver av de individuelle isomere former
25 med formel (I) og deres salter, solvater eller kvaternære aminer hovedsakelig fri, dvs. assosiert med mindre enn 10%, fortrinnsvis mindre enn 5%, spesielt mindre enn 2% og mest foretrukket mindre enn 1% av de andre isomerer. Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) er
30 åpenbart ment å være omfattet innenfor rammen av denne oppfinnelse. Som anvendt heretter er begrepene R eller S velkjente for fagmannen.

For noen av forbindelsene med formel (I), deres salter, solvater, kvaternære aminer og intermediatene anvendt i fremstillingen derav, ble ikke den absolutte stereokjemiske konfigurasjon eksperimentelt bestemt. I disse tilfeller er
5 den stereoisomere form som først ble isolert angitt som "A" og den andre som "B", uten ytterligere referanse til den faktiske stereokjemiske konfigurasjon. Imidlertid kan nevnte "A"- og "B"-stereoisomere former bli entydig karakterisert ved for eksempel deres optiske rotasjon i tilfellet
10 "A" og "B" har et enantiomert forhold. Fagmannen er i stand til å bestemme den absolutte konfigurasjon til slike forbindelser ved å anvende kjente metoder i faget slik som, for eksempel, røntgendiffraksjon. I tilfelle "A" og "B" er stereoisomere blandinger, kan de videre separeres hvorved de respektive isolerte første fraksjoner benevnes "A1" og
15 "B1" og de andre som "A2" og "B2", uten ytterligere referanse til den faktiske stereokjemiske konfigurasjon.

For terapeutisk anvendelse, er salter av forbindelsene med formel (I) de hvori motionet er farmasøytisk akseptable.
20 Imidlertid kan også salter av syrer og baser som er ikke-farmasøytisk akseptable finne anvendelse, for eksempel, i fremstillingen eller rensingen av en farmasøytisk akseptabel forbindelse. Alle salter, enten de er farmasøytisk akseptable eller ikke er inkludert innenfor omfanget av den
25 foreliggende oppfinnelse.

De farmasøytisk akseptable syre- og baseaddisjonssalter som nevnt over er ment å omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske syre- og baseaddisjonssaltformer som forbindelsene med formel (I) er i stand til å danne. De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan beleilig oppnås ved be-
30 handling av baseformen med slik passende syre. Passende syrer omfatter, for eksempel, uorganiske syrer slik som hydrohalosyrer, f.eks. saltsyre eller hydrobromsyre, svovel-, salpeter-, fosforsyre og lignende syrer; eller organiske
35 syrer slik som, for eksempel, eddik-, propan-, hydroksyedik-, melke-, pyrodrue-, oksal- (dvs. etandisyre), malon-,

rav- (dvs. butandisyre), malein-, fumar-, eple- (dvs. hydrokxybutandisyre), vin-, sitron-, metansulfon-, etansulfon-, benzensulfon-, p-toluensulfon-, cyklam-, salisyl-, p-aminosalisyl-, pamoinsyre og lignende syrer.

- 5 Omvendt kan saltformene omdannes ved behandling med en passende base til den frie baseform.

Forbindelsene med formel (I) som inneholder et surt proton kan også omdannes til sine ikke-toksiske metall- eller aminaddisjonssaltformer ved behandling med passende orga-
 10 niske og uorganiske baser. Passende basesaltformer omfatter, for eksempel, ammoniumsaltene, alkali- og jordalkali-metallsaltene, f.eks. litium-, natrium-, kalium-, magnesium-, kalsiumsaltene og lignende, salter med organiske baser, f.eks. benzatin-, N-metyl-D-glukamin-, hydrabaminsaltene, og salter med aminosyrer slik som, for eksempel, ar-
 15 ginin, lysin og lignende.

Begrepet addisjonssalt som anvendt her over omfatter også solvatene som forbindelsene med formel (I) samt saltene derav, er i stand til å danne. Slike solvater er for eksem-
 20 pel hydrater, alkoholater og lignende.

Begrepet "kvaternært amin" som anvendt her tidligere definerer de kvaternære ammoniumsalter som forbindelsene med formel (I) er i stand til å danne ved reaksjon mellom et basisk nitrogen av en forbindelse med formel (I) og et pas-
 25 sende kvaterniserende middel, slik som, for eksempel, et eventuelt substituert alkylhalid, arylhalid eller arylalkylhalid, f.eks. metyljodid eller benzyljodid. Andre reaktanter med gode utgående grupper kan også anvendes, slik som alkyltrifluormetansulfonater, alkylmetansulfonater og
 30 alkyl-p-toluensulfonater. Et kvaternært amin har et positivt ladet nitrogen. Farmasøytisk akseptable motioner inkluderer klor, brom, jod, trifluoracetat og acetat. Det valgte motion kan introduseres ved å anvende ionebytteresiner.

Det vil bli verdsatt at forbindelsene med formel (I) kan ha metallbindende, chelaterende, kompleksende egenskaper og derfor kan forekomme som metallkomplekser eller metallchelater.

- 5 Noen av forbindelsene med formel (I) kan også forekomme i sin tautomere form. Slike former er, selv om de ikke er eksplisitt indikert i formelen over, ment å være inkludert innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

En interessant gruppe forbindelser er de forbindelser med
10 formel (I) hvori den følgende restriksjon gjelder:
-a¹=a²-a³=a⁴- er et radikal med formel (a-1) eller (a-2).

Spesielle forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori R² er C₁₋₁₀alkyl substituert med NH₂.

Andre spesielle forbindelser er de forbindelser med formel
15 (I) hvori G er metylen eller 1,2-etandiyl, begge substituerte med hydroksy, C₁₋₆alkyloksy, HO(-CH₂-CH₂-O)_n- eller C₁₋₆alkyloksy(-CH₂-CH₂-O)_n-.

Foretrukne forbindelser er de forbindelser med formel (I) hvori R¹ er en eventuelt substituert 2-pyridylenhet, spesielt, en 2-pyridyl, en 6-substituert-2-pyridyl eller en 3,6-disubstituert-2-pyridylenhet.
20

Foretrukne forbindelser er

[(A), (S)]-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyll]-1-[(6-brom-2-pyridinyll)etoksymetyl]-1H-benzimidazol-2-amin (forbindelse 69);
25

[(A), (S)]-N-[1-(2-aminopropyl)-4-piperidinyll]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin (forbindelse 75);

(±)-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyll]-1-[(2-metoksyetoksy)(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin (forbindelse 86);
30

N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyll]-6-klor-1-[(2-

metoksyetoksy) (6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-4-metyl-1H-benzimidazol-2-amin-trihydroklorid-trihydrat (forbindelse 88);

[(A), (R)]-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-1-etoksy(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin-monohydrat (forbindelse 68);

(±)-N-[1-(2-aminopropyl)-4-piperidinyl]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin (forbindelse 12);

[(A) (S)]-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-1-etoksy(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin-monohydrat (forbindelse 67);

(±)-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin (forbindelse 83);

[(A), (R)]-N-[1-(2-aminopropyl)-4-piperidinyl]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin-monohydrat (forbindelse 74);

(±)-N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyl]-1-[(6-brom-2-pyridinyl)etoksymetyl]-2-benzimidazol-2-amin (forbindelse 9);

(±)-N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyl]-1-[(2-metoksyetoksy) (6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin (forbindelse 64);

[(B), (S)] N-[1-(2-aminopropyl)-4-piperidinyl]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin-monohydrat (forbindelse 76);

(±)-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-3-[(2-metoksyetoksy) (6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-7-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin (forbindelse 89);

(±)-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-1-[(2-metoksyetoksy) (6-fenyl-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin (forbindelse 85);

(±)-N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyl]-1-[(2-metoksyetoksy) (6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin (forbindelse 82);

addisjonssaltene, de kvaternære aminer og de stereokjemisk isomere former derav.

Mest foretrukne er:

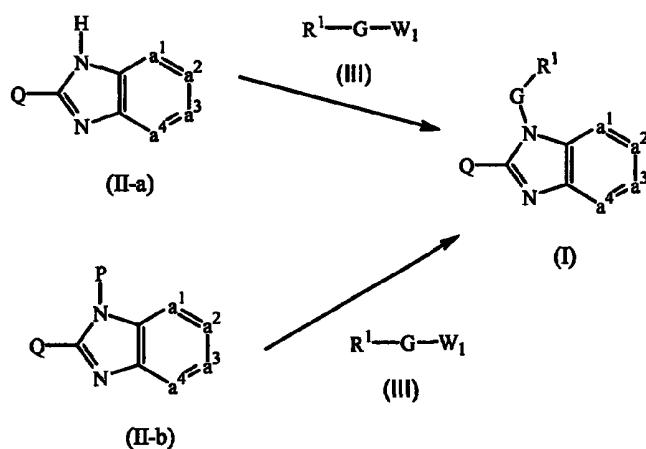
(±)-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidiny]-1-[(6-brom-2-pyridiny)etoksymetyl]-4-metyl-1*H*-benzimidazol-2-amin-monohydrat (forbindelse 87);

5 [(A), (R)]-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidiny]-1-[(6-brom-2-pyridiny)etoksymetyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin (forbindelse 70);

(±)-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidiny]-1-[(6-brom-2-pyridiny)etoksymetyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin (forbindelse 10);

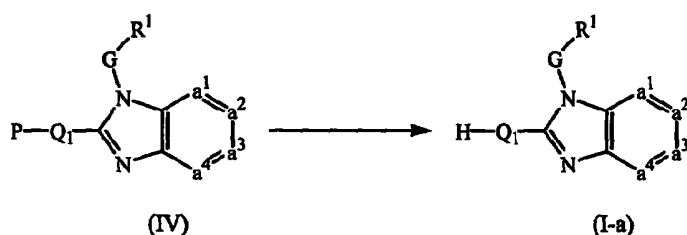
addisjonssaltene, de kvaternære aminer og de stereokjemisk isomere former derav.

Generelt kan forbindelser med formel (I) fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (II-a) eller (II-b),
 15 hvori P representerer en beskyttelsesgruppe, slik som, for eksempel C₁₋₄alkyloksykarbonyl, eller beskyttelsesgruppene nevnt i kapittel 7 i 'Protective Groups in Organic Synthesis' av T. Greene og P. Wuyts (John Wiley & Sons Inc., 1991), med et intermediat med formel (III), hvori W₁ er en
 20 passende utgående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. klor, brom, i nærvær av en passende base, slik som, f.eks. natriumhydrid. Reaksjonen kan utføres i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som *N,N*-dimetylformamid.



25 Forbindelser med formel (I), hvori R¹, G og -a¹=a²-a³=a⁴- er som tidligere definert, Q er representert ved H-Q₁ forut-

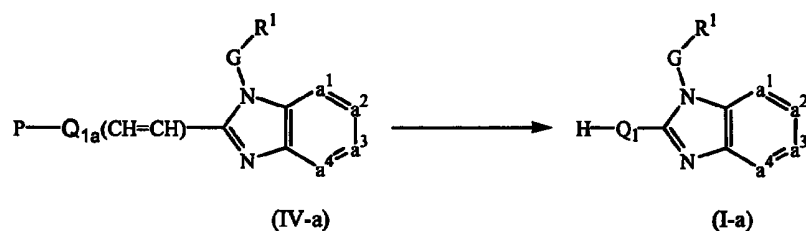
satt at R^2 er hydrogen og forbindelsene er representert ved formel (I-a), kan fremstilles ved å avbeskytte et intermediat med formel (IV) hvori P representerer en beskyttelsesgruppe, for eksempel C_{1-4} alkyloksykarbonyl, benzyl, eller beskyttelsesgruppene nevnt i kapittel 7 i 'Protective Groups in Organic Synthesis' av T. Greene og P. Wuyts (John Wiley & Sons Inc., 1991).



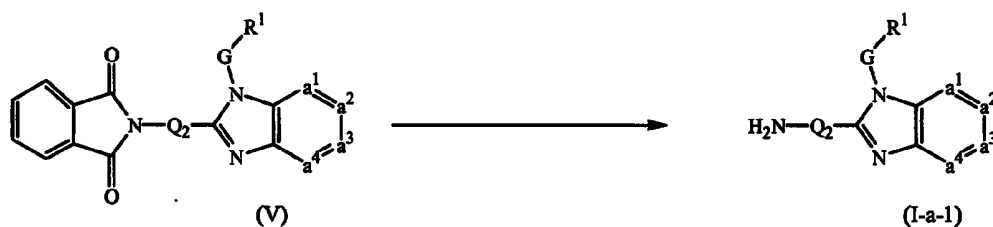
Når P representerer, for eksempel, C_{1-4} alkyloksykarbonyl, kan avbeskyttelsesreaksjonen utføres ved, for eksempel, sur hydrolyse i nærvær av en passende syre, slik som hydrobromsyre, saltsyre, svovelsyre, eddiksyre eller trifluorediksyre eller en blanding av nevnt syrer, eller ved alkalisk hydrolyse i nærvær av en passende base, slik som, for eksempel kaliumhydroksid, i et passende løsningsmiddel slik som vann, alkohol, en blanding av vann-alkohol, metylenklorid. Passende alkoholer er metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol og lignende. For å øke reaksjonshastigheten, er det fordelaktig å varme reaksjonsblandingen, spesielt opp til refluksstemperaturen.

Alternativt, når P representerer, for eksempel, benzyl, kan avbeskyttelsesreaksjonen utføres ved katalytisk hydrogenering i nærvær av hydrogen og en passende katalysator i et reaksjonsinert løsningsmiddel. En passende katalysator i reaksjonen over er, for eksempel, platina-på-tjærekkull, palladium-på-tjærekkull og lignende. Et passende reaksjonsinert løsningsmiddel for reaksjonen er, for eksempel, en alkohol, f.eks. metanol, etanol, 2-propanol og lignende, en ester, f.eks. etylacetat og lignende, en syre, f.eks. eddiksyre og lignende.

Den katalytiske hydrogeneringsreaksjon beskrevet over kan også anvendes for å fremstille en forbindelse med formel (I-a) ved å avbeskytte og redusere et intermediat med formel (IV) hvori Q_1 omfatter en umettet binding, Q_1 er representert ved $Q_{1a}(CH=CH)$ og intermediatet er representert ved formel (IV-a).

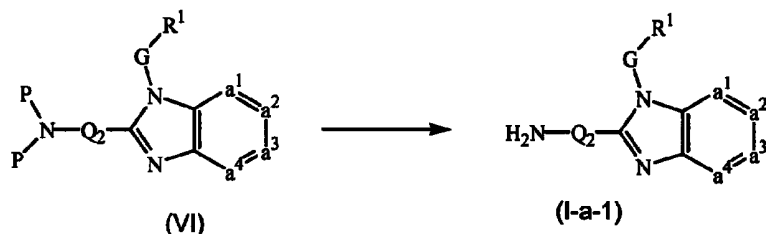


Forbindelser med formel (I), hvori i definisjonen av Q , R^2 og R^4 begge er hydrogen, Q er representert ved H_2N-Q_2 og forbindelsene er representert ved formel (I-a-1), kan også fremstilles ved å avbeskytte et intermediat med formel (V).

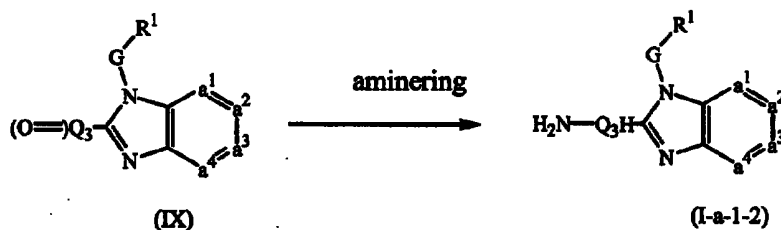


Avbeskyttelsesreaksjonen kan utføres i nærvær av en passende base slik som, for eksempel hydrazin, eller i nærvær av en passende syre, slik som saltsyre og lignende, i et passende løsningsmiddel, slik som en alkohol, eddiksyre og lignende.

Forbindelser med formel (I-a-1) kan også fremstilles ved å avbeskytte et intermediat med formel (VI) i henhold til prosedyren beskrevet for fremstillingen av forbindelser med formel (I-a).



Forbindelser med formel (I), hvori Q er representert ved H_2N-Q_3H og forbindelsene er representert ved formel (I-a-1-2), kan også oppnås ved reduktiv aminering av intermediater med formel (IX) i nærvær av et passende amineringsreagens, slik som, for eksempel, ammoniakk, hydroksylamin, eller benzylamin, og i nærvær av et passende reduksjonsmiddel, f.eks. hydrogen, og en passende katalysator. En passende katalysator i reaksjonen over er, for eksempel, platina-på-tjærekkull, palladium-på-tjærekkull, rodium-på- Al_2O_3 , og lignende, eventuelt i nærvær av en katalysatorgift, slik som en tiofenløsning. Et passende reaksjonsinert løsningsmiddel for reaksjonen over er, for eksempel, en alkohol, f.eks. metanol, etanol, 2-propanol og lignende.



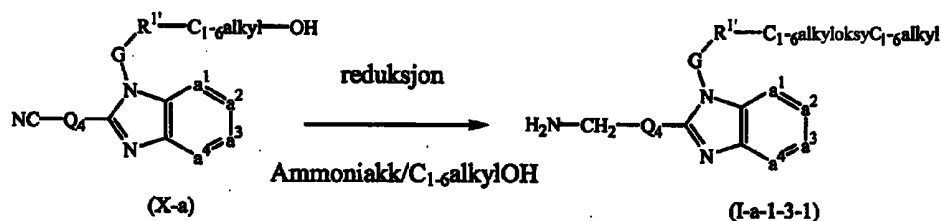
15

Forbindelser med formel (I), hvori Q omfatter en $-CH_2NH_2-$ enhet, Q er representert ved $H_2N-CH_2-Q_4$ og forbindelsene er representert ved formel (I-a-1-3), kan fremstilles ved å redusere et intermediat med formel (X).



Reduksjonen kan utføres med et passende reduksjonsmiddel, slik som litiumaluminiumhydrid eller hydrogen, eventuelt i nærvær av en passende katalysator, slik som Raney-nikkel.

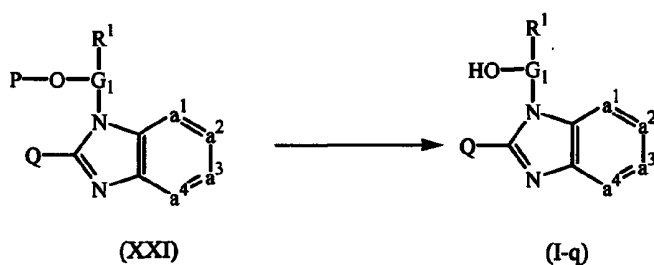
- 5 Et passende løsningsmiddel for reaksjonen over er, for eksempel, tetrahydrofuran, eller en løsning av ammoniakk i en alkohol. Passende alkoholer er metanol, etanol, 2-propanol og lignende. Reduksjonsreaksjonen utført i en løsning av ammoniakk i en alkohol kan også anvendes for å fremstille
- 10 forbindelser med formel (I-a-1-3), hvori R^1 er substituert med C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkyl, R^1 er representert ved $R^{1'}$ - C_{1-6} alkyloksy C_{1-6} alkyl og forbindelsene er representert ved formel (I-a-1-3-1) startende fra et intermediat med formel (X-a).



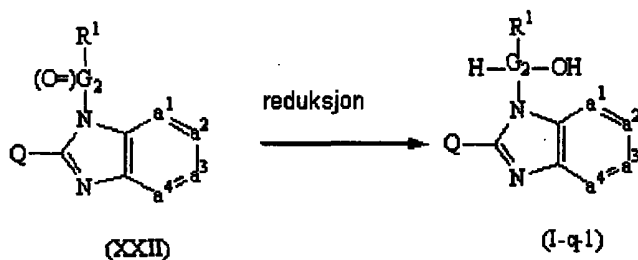
15

- Forbindelser med formel (I), hvori G er substituert med hydroksy eller $HO(-CH_2CH_2O)_n-$, G er representert ved G_1-OH og forbindelsene er representert ved formel (I-q), kan fremstilles ved å avbeskytte et intermediat med formel
- 20 (XXI), hvori P representerer en passende beskyttelsesgruppe, for eksempel, benzyl. Avbeskyttelsesreaksjonen kan utføres ved katalytisk hydrogenering i nærvær av hydrogen og en passende katalysator i et reaksjonsinert løsningsmiddel. En passende katalysator i reaksjonen over er, for eksempel,

platina-på-tjærekull, palladium-på-tjærekull og lignende. Et passende reaksjonsinert løsningsmiddel for reaksjonen er, for eksempel, en alkohol, f.eks. metanol, etanol, 2-propanol og lignende, en ester, f.eks. etylacetat og lignende, en syre, f.eks. eddiksyre og lignende.



Forbindelser med formel (I), hvori G er substituert med hydroksy og karbonatomet som bærer hydroksysubstituenten også bærer minst ett hydrogen, nevnte G er representert ved H-G₂-OH og forbindelsene er representert ved formel (I-q-1), kan også fremstilles ved å redusere et intermediat med formel (XXII).



Reduksjonsreaksjonen kan utføres i nærvær av et passende reduksjonsmiddel, slik som, for eksempel natriumborhydrid, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som en alkohol eller tetrahydrofuran eller en blanding derav. Passende alkoholer er metanol, etanol, 2-propanol og lignende.

Forbindelser med formel (I) kan omdannes til hverandre ved å følge kjente funksjonelle gruppetransformasjonsreaksjoner i faget, omfattende de beskrevet heretter.

Forbindelsene med formel (I) kan omdannes til de tilsvarende *N*-oksidformer ved å følge kjente prosedyrer i faget for å omdanne et trivalent nitrogen til dets *N*-oksidform. *N*-oksidasjonsreaksjonen kan generelt utføres ved å reagere

5 startmaterialet med formel (I) med et passende organisk eller uorganisk peroksid. Passende uorganiske peroksider omfatter, for eksempel, hydrogenperoksid, alkalimetall- eller jordalkalimetallperoksider, f.eks. natriumperoksid, kaliumperoksid; passende organiske peroksider kan omfatte peroksysyrer slik som, for eksempel, benzenkarboperoksyre eller

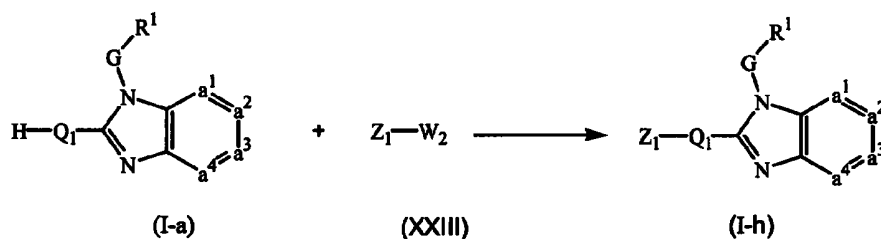
10 halosubstituert benzenkarboperoksyre, f.eks. 3-klorbenzenkarboperoksyre, peroksoalkansyrer, f.eks. peroksoeddiksyre, alkylhydroperoksider, f.eks. t.butylhydroperoksid. Passende løsningsmidler er, for eksempel, vann,

15 lavere alkoholer, f.eks. etanol og lignende, hydrokarboner, f.eks. toluen, ketoner, f.eks. 2-butanon, halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, og blandinger av slike løsningsmidler.

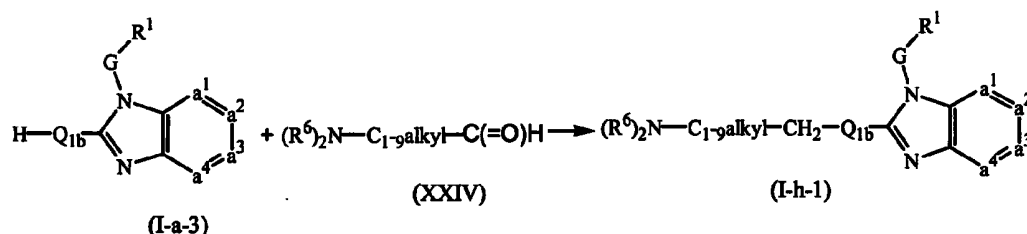
Forbindelser med formel (I-a) kan omdannes til forbindelser

20 med formel (I), hvori i definisjonen av Q, R² er forskjellig fra hydrogen, R² er representert ved Z₁, Q er representert ved Z₁-Q₁ og forbindelsene er representert ved formel (I-h), ved reaksjon med et reagens med formel (XXIII),

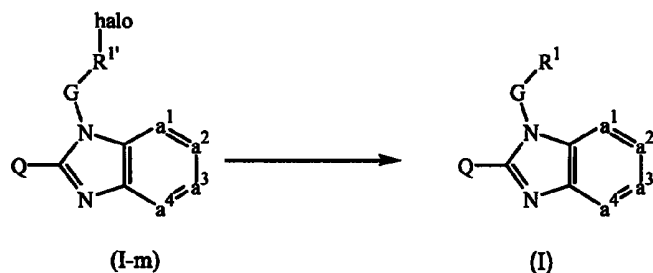
25 hvori W₂ er en passende utgående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. brom, eller 4-metylbenzensulfonat, i nærvær av en passende base, slik som, for eksempel dinatriumkarbonat, dikaliumkarbonat, natriumhydroksid og lignende, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. 3-metyl-2-butanon, acetonitril, *N,N*-dimetylformamid.



Forbindelser med formel (I-h), hvori i definisjonen av Z_1 , R^2 er $\text{CH}_2\text{-C}_{1-9}\text{alkyl}$ substituert med amino, forbindelsene er representert ved formel (I-h-1), kan også fremstilles ved å reagere en forbindelse med formel (I-a), hvori i definisjonen av H-Q_1 , R^2 og R^6 er hydrogen, H-Q_1 er representert ved H-Q_{1b} og forbindelsene er representert ved formel (I-a-3), med et intermediat med formel (XXIV), i nærvær av et passende reduksjonsmiddel, slik som natriumcyanoborhydrid, i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som en alkohol.



Forbindelser med formel (I), hvori R^1 er 2-pyridyl eller fenyl substituert med halo, forbindelsene er representert ved formel (I-m), kan omdannes til forbindelser med formel (I) ved reaksjon med 1-butantiol i nærvær av palladium-på-tjærekkull og CaO i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran.

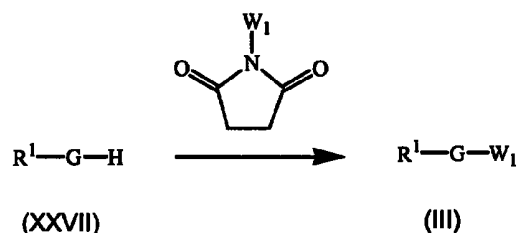


I de følgende avsnitt er det beskrevet flere metoder for fremstilling av intermediatene i de foregående fremstillinger. En rekke intermediater og startmaterialer er kommersielt tilgjengelige eller er kjente forbindelser som kan fremstilles i henhold til konvensjonelle reaksjonsprosedyrer generelt kjent i faget eller analogt med prosedyrene

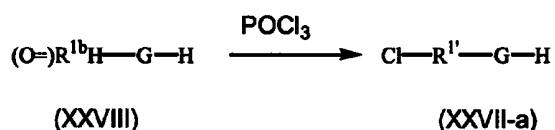
beskrevet i EP-A-0005318, EP-A-0099139, EP-A-0151824, EP-A-0151826, EP-A-0232937, EP-A-0295742, EP-A-0297661, EP-A-0539420, EP-A-0539421, US 4634704, US 4695569.

I de foregående og de følgende fremstillinger, opparbeides reaksjonsblandingen ved å følge kjente metoder i faget og reaksjonsproduktet isoleres og renses, om nødvendig, ytterligere.

Intermediater med formel (III) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXVII) med en passende utgående gruppe, dvs. W_1 , introduserende middel, f.eks. 1-halo-2,5-pyrrolidindion i nærvær av dibenzoylperoksid, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. tetraklormetan.

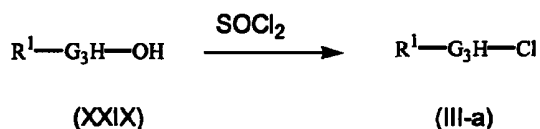


Intermediater med formel (XXVII), hvori R^1 er 2-pyridyl eller fenyl substituert med klor, R^1 er representert ved $Cl\text{—}R^{1'}$ og intermediatene er representert ved formel (XXVII-a), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXVIII), hvori $(O\text{=})R^{1b}H$ er definert som et karbonylderivat av $R^{1'}$ hvori ett karbon eller nitrogen, nærliggende karbonen, bærer minst ett hydrogen, med fosforoksyklorid. Intermediater med formel (XXVIII) kan også reageres som sine enol-tautomere former.

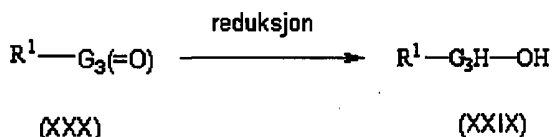


Intermediater med formel (III), hvori W_1 er klor, som er bundet til et karbonatom som bærer minst ett hydrogen, G er representert ved G_3H og intermediatene er representert ved

formel (III-a), kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXIX) med tionylklorid i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. metylenklorid.



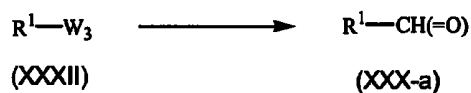
- 5 Intermediater med formel (XXIX) kan fremstilles ved å redusere et intermediat med formel (XXX) i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. en alkohol, i nærvær av et passende reduksjonsmiddel, f.eks. natriumborhydrid.



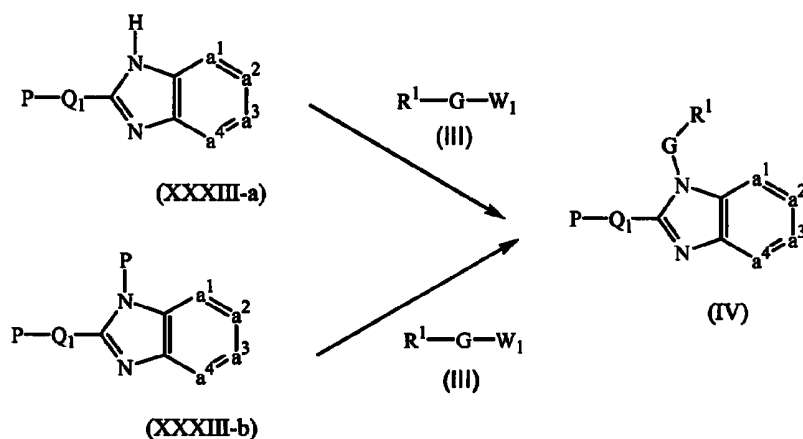
- 10 Alternativt kan intermediater med formel (XXIX) også fremstilles ved å avbeskytte et intermediat med formel (XXXI), hvori P er en passende beskyttelsesgruppe, f.eks. C₁₋₄alkylkarbonyl, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som en alkohol, i nærvær av en passende base, f.eks. natriumhydroksid.
- 15



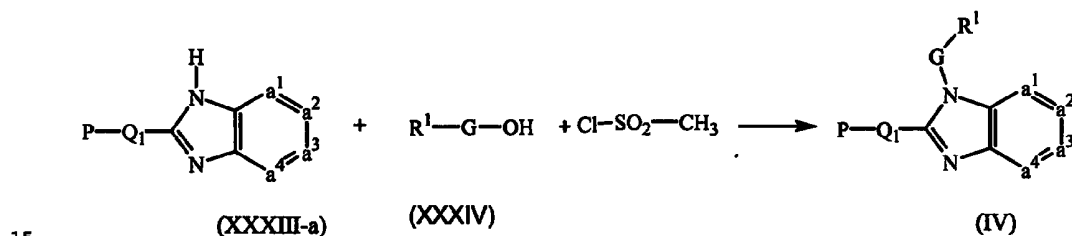
- Intermediater med formel (XXX), hvori G₃(=O) er CH(=O), intermediatene er representert ved formel (XXX-a), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXXII), hvori W₃ er en passende utgående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. brom, med N,N-dimetylformamid i nærvær av butyllitium i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, dietyleter eller en blanding derav.
- 20



Intermediater med formel (IV) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXXIII-a) eller (XXXIII-b), hvori P representerer en passende beskyttelsesgruppe, slik som, for eksempel, C₁₋₄alkyloksykarbonyl, med et intermediat med formel (III) i henhold til reaksjonen beskrevet for den generelle fremstilling av forbindelser med formel (I).

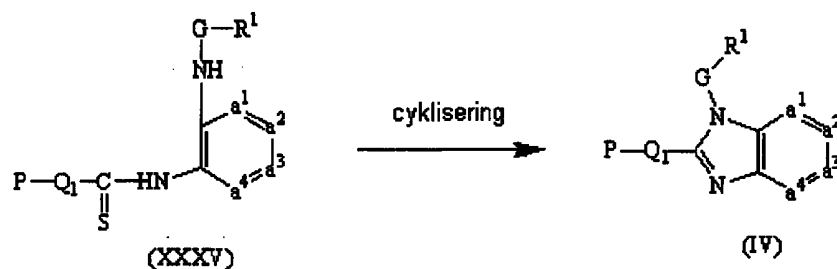


Intermediater med formel (IV) kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXXIII-a) med et intermediat med formel (XXXIV) som har reagert med metansulfonylchlorid, i nærvær av en passende base, slik som natriumhydrid, og i nærvær av et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid.

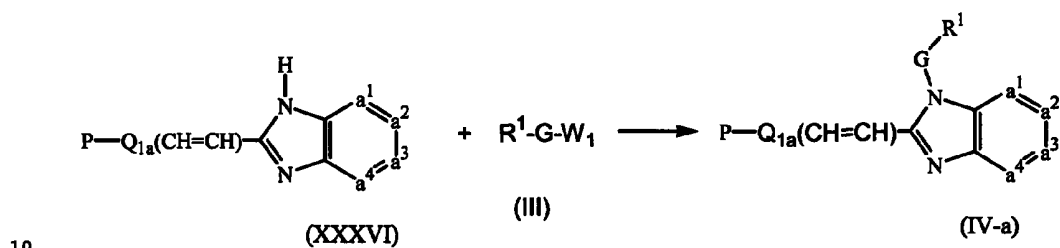


Intermediater med formel (IV) kan også fremstilles ved en cycliseringsreaksjon av et intermediat med formel (XXXV) i

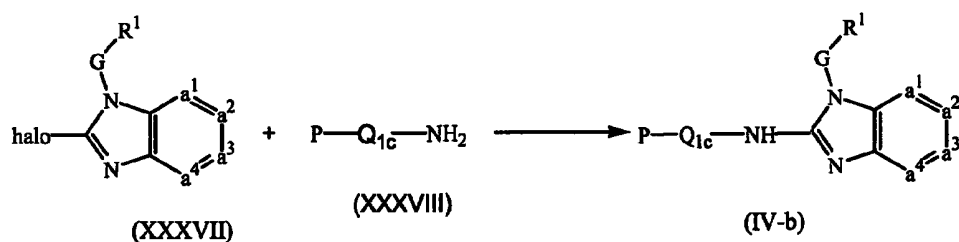
et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. en alkohol eller *N,N*-dimetylformamid, i nærvær av kvikksølvoksid og svovel.



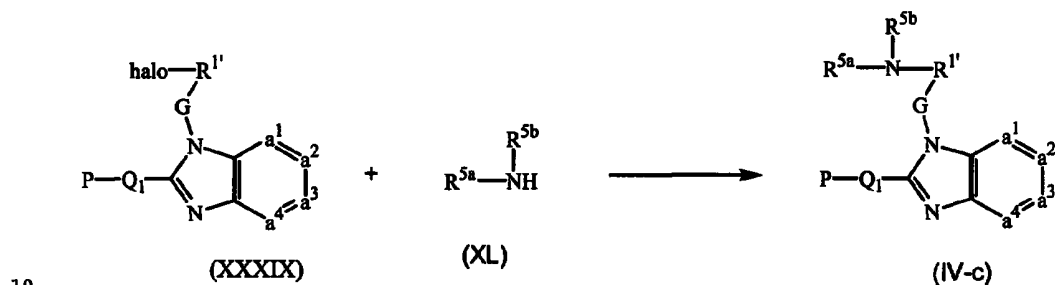
Intermediater med formel (IV), hvori Q_1 omfatter en umettet binding, Q_1 er representert ved Q_{1a} (CH=CH) og intermediatene ved formel (IV-a), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXXVI) med et intermediat med formel (III) i nærvær av en passende base, slik som dikaliumkarbonat.



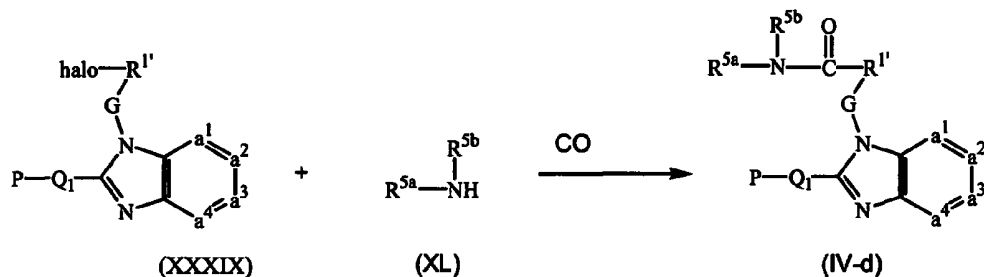
Intermediater med formel (IV), hvori i definisjonen av Q_1 , X^1 -enhetene i radikalet med formel (b-5) representerer NH, Q_1 er representert ved Q_{1c} -NH og intermediatene ved formel (IV-b), kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXXVII) med et intermediat med formel (XXXVIII).



Intermediater med formel (IV), hvori R^1 er 2-pyridyl substituert med dimetylamino, R^1 er representert ved $R^{5a}R^{5b}N-R^1$, hvori R^{5a} og R^{5b} er metyl og intermediatene er representert ved formel (IV-c), kan fremstilles ved å reagere et inter-
 5 mediat med formel (XXXIX) med et passende amin, representert ved formel (XL), i nærvær av en passende katalysator, f.eks. palladium, og (R)-(+) -2,2'-bis(difenyl-fosfino)-1,1'-binaftyl, i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran.

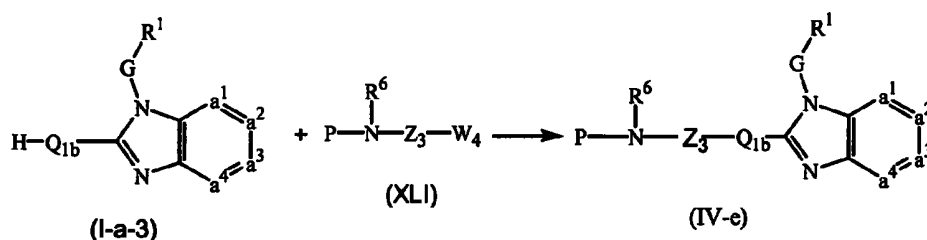


Intermediater med formel (IV), hvori R^1 er 2-pyridyl substituert med $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, hvori R^{5a} og R^{5b} er hydrogen, R^1 er representert ved $R^{5a}R^{5b}N-C(=O)-R^1$ og intermediatene er representert ved formel (IV-d), kan fremstilles ved å reagere
 15 et mediat med formel (XXXIX) med et passende amin, representert ved formel (XL), under en karbonmonoksid-atmosfære, i nærvær av en passende katalysator, f.eks. palladium(II)acetat, og 1,3-bis(difenylfosfino)propan, i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. tetrahydro-
 20 furan.

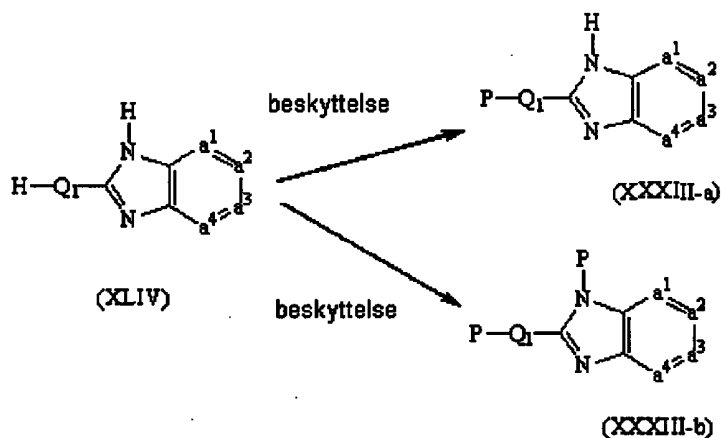


Intermediater med formel (IV), hvori $P-Q_1$ omfatter C_{1-10} alkyl substituert med NR^6-P og R^6 er hydrogen, nevnte C_{1-10}

alkyl er representert ved Z_3 , $P-Q_1$ er representert ved $P-NR^6-Z_3-Q_{1b}$ og intermediatene er representert ved formel (IV-e), kan fremstilles ved å reagere en forbindelse med formel (I-a-3) med et intermediat med formel (XLI), hvori W_4 representerer en passende utgående gruppe, slik som p-toluensulfonat. Reaksjonen kan utføres i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. acetonitril, i nærvær av en passende base, f.eks. dikaliumkarbonat.



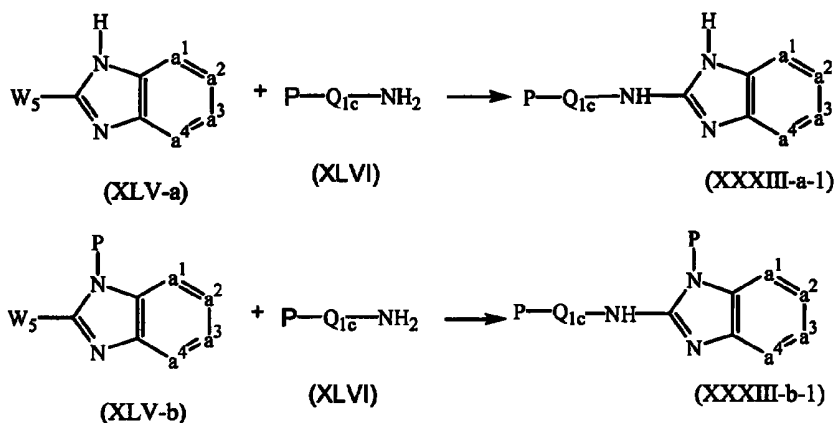
- Intermediater med formel (XXXIII-a) eller (XXXIII-b) kan fremstilles ved å beskytte et intermediat med formel (XLIV) med en passende beskyttelsesgruppe, slik som, for eksempel, C_{1-4} alkyloksykarbonyl, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som metylenklorid eller en alkohol, f.eks. metanol, etanol, 2-propanol og lignende, i nærvær av et passende reagens, f.eks. diC_{1-4} alkyldikarbonat og eventuelt i nærvær av en passende base, f.eks. natriumacetat.



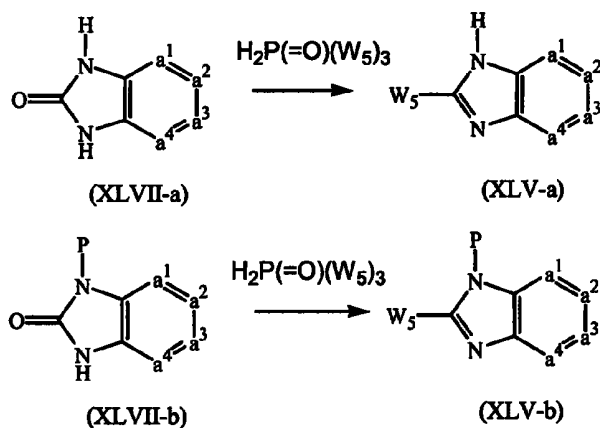
- Alternativt kan intermediater med formel (XXXIII-a) eller (XXXIII-b) omdannes til et intermediat med formel (XLIV)

ved reaksjon med en passende syre, slik som saltsyre eller hydrobromsyre og lignende eller blandinger derav, i nærvær av et passende løsningsmiddel, f.eks. vann.

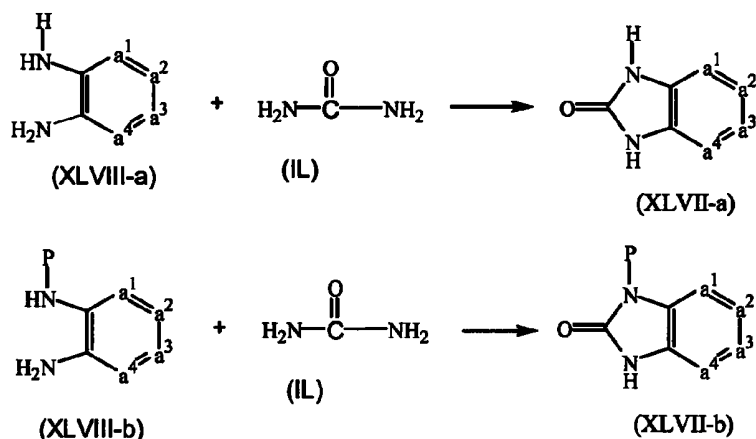
Intermediater med formel (XXXIII-a) eller (XXXIII-b), hvori
 5 i definisjonen av Q_1 , X^1 -enheten i radikalet med formel (b-5) representerer NH, Q_1 er representert ved Q_{1c} -NH og intermediatene ved formel (XXXIII-a-1) eller (XXXIII-b-1), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XLV-a) eller (XLV-b), hvori W_5 representerer en passende utgående
 10 gruppe, slik som for eksempel et halogenatom, f.eks. klor, med et intermediat med formel (XLVI).



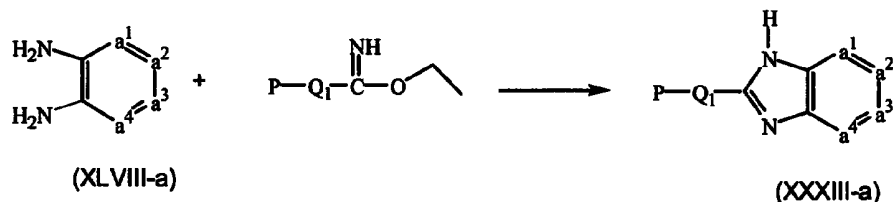
Intermediater med formel (XLV-a) eller (XLV-b) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XLVII-a) eller (XLVII-b) med $\text{H}_2\text{P}(=\text{O})(\text{W}_5)_3$ i nærvær av en passende
 15 syre, f.eks. saltsyre.



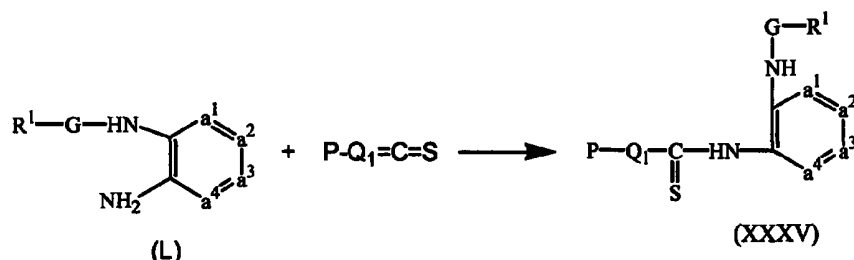
Intermediater med formel (XLVII-a) eller (XLVII-b) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XLVI-II-a) eller (XLVIII-b) med et intermediat med formel (IL).



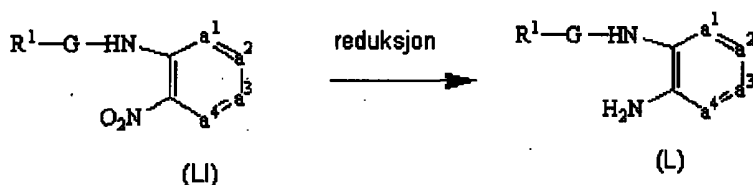
- 5 Intermediater med formel (XXXIII-a) kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XLVIII-a) med P-Q₁-C(=NH)-O-CH₂-CH₃ i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som en alkohol.



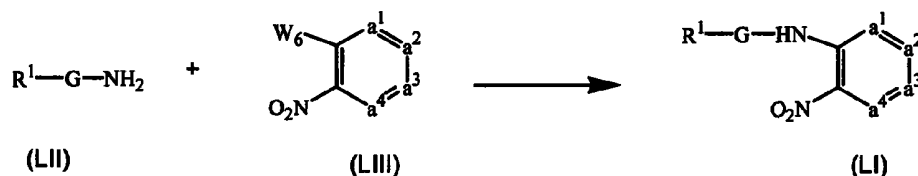
- 10 Intermediater med formel (XXXV) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (L) med et intermediat med formel P-Q₁=C=S, som syntetiseres i henhold til prosedyrene beskrevet i EP 0005318, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som en alkohol, f.eks. etanol. For å øke reaksjonshastigheten kan reaksjonen utføres ved hevede temperaturer.
- 15



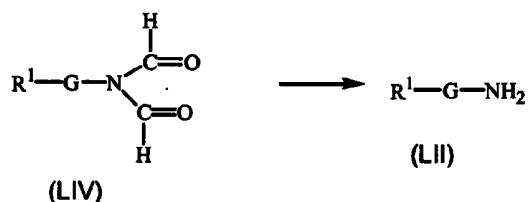
Intermediater med formel (L) kan oppnås ved å redusere et intermediat med formel (LI) i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. en alkohol, i nærvær av et passende reduksjonsmiddel, f.eks. hydrogen, og en passende katalysator, f.eks. Raney-nikkel.



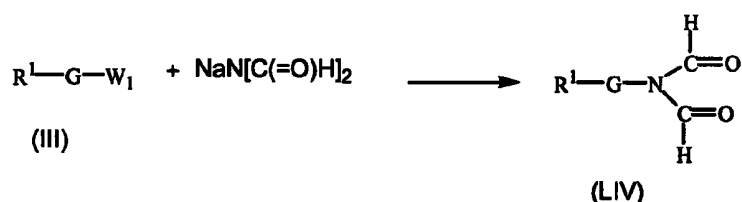
Intermediater med formel (LI) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (LII) med et intermediat med formel (LIII), hvor W_6 representerer en passende utgående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. klor. Denne reaksjon kan utføres i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. acetonitril, i nærvær av en passende base, f.eks. dikaliumkarbonat.



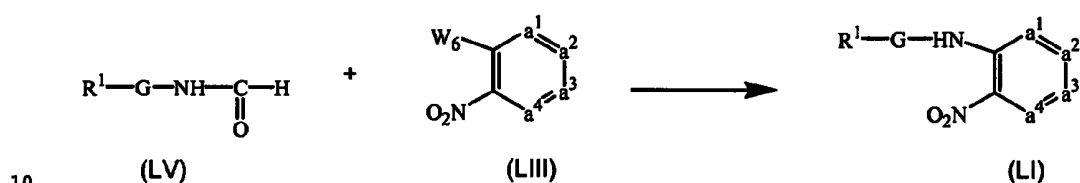
Intermediater med formel (LII) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (LIV) med en passende syre, slik som saltsyre, i nærvær av et passende løsningsmiddel, f.eks. en alkohol, f.eks. etanol.



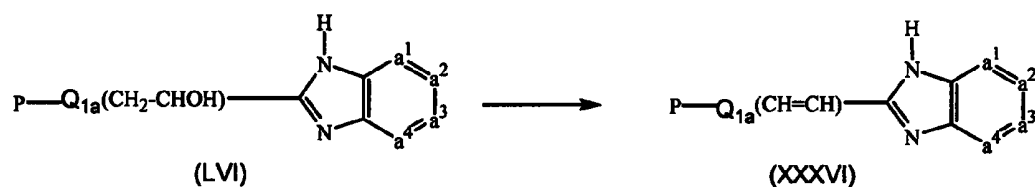
Intermediater med formel (LIV) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (III) med $\text{NaN}[\text{C}(=\text{O})\text{H}]_2$.



- 5 Intermediater med formel (LI) kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (LIII) med et intermediat med formel (LV) (J. Org. Chem., 25, s. 1138, 1960) i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. *N,N*-dimetylformamid, i nærvær av en passende base, f.eks. natriumhydrid.

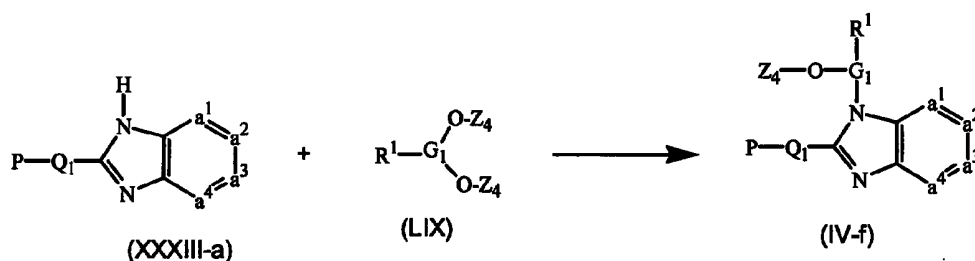


Intermediater med formel (XXXVI) kan fremstilles ved å dehydratisere et intermediat med formel (LVI) med en passende syre, slik som svovelsyre.



Intermediater med formel (IV), hvori G er C_{1-4} alkandiyl substituert med C_{1-6} alkyloksy, $\text{HO}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ eller C_1-

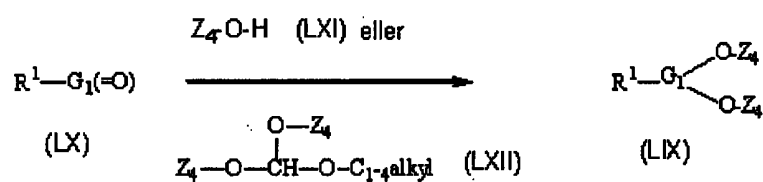
alkyloksy(-CH₂CH₂O)_n- eller gruppen av substituent er representert ved O-Z₄, G er representert ved Z₄-O-G₁ og intermediatene er representert ved formel (IV-f), kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXXIII-a), med
 5 et intermediat med formel (LIX), eventuelt i nærvær av en passende syre, slik som p-toluensulfonsyre og lignende, og eventuelt i nærvær av et passende løsningsmiddel, slik som N,N-dimetylacetamid. For å øke reaksjonshastigheten kan reaksjonen utføres ved hevede temperaturer.



10

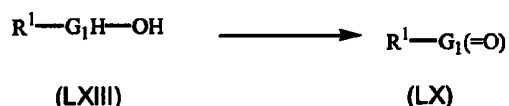
Intermediater med formel (LIX) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (LX) med et reagens med formel (LXI) eller (LXII) i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som en alkohol, eller toluen, i nærvær av en syre, f.eks.

15 4-metylbenzensulfonsyre.

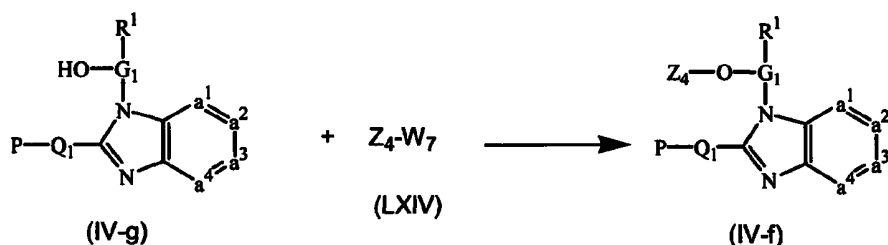


Intermediater med formel (LX) kan fremstilles ved å oksidere et intermediat med formel (LXIII) med et passende oksidasjonsmiddel, f.eks. MnO₂, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som metylenklorid.

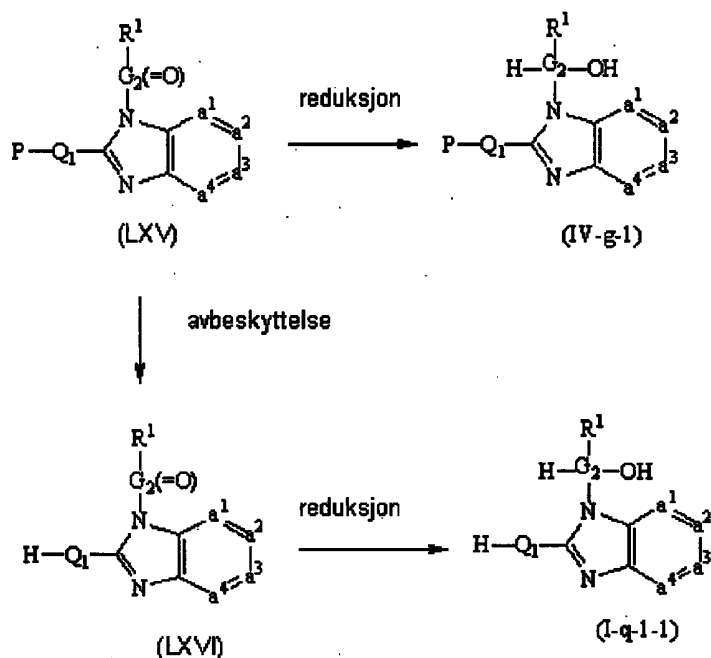
20



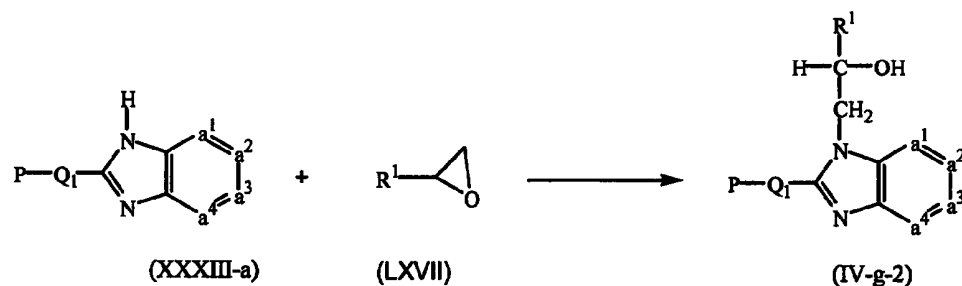
Intermediater med formel (IV-f) kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (IV) hvori G er C₁-alkandiyl substituert med hydroksy, G er representert ved G₁-OH og intermediatene er representert ved formel (IV-g),
 5 med et intermediat med formel (LXIV), hvori W₇ er en passende utgående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. jod, i nærvær av en passende base, f.eks. natriumhydrid, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran.



10 Intermediater med formel (IV-g), hvori karbonatomet i G₁ som bærer hydroksyen, også bærer et hydrogenatom, G₁-OH er representert ved H-G₂-OH og intermediatene er representert ved formel (IV-g-1), kan fremstilles ved å redusere et intermediat med formel (LXV) i nærvær av et passende reduk-
 15 sjonsmiddel, f.eks. natriumborhydrid, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som en alkohol, tetrahydrofuran eller en blanding derav. Intermediater med formel (LXV) kan også første avbeskyttes, f.eks. i nærvær av en passende syre, slik som saltsyre og lignende, som resulterer i intermedia-
 20 ter med formel (LXVI), etterfulgt av en reduksjon, som resulterer i en forbindelse med formel (I-q-1) hvori Q representerer H-Q₁, forbindelsene er representert ved formel (I-q-1-1).

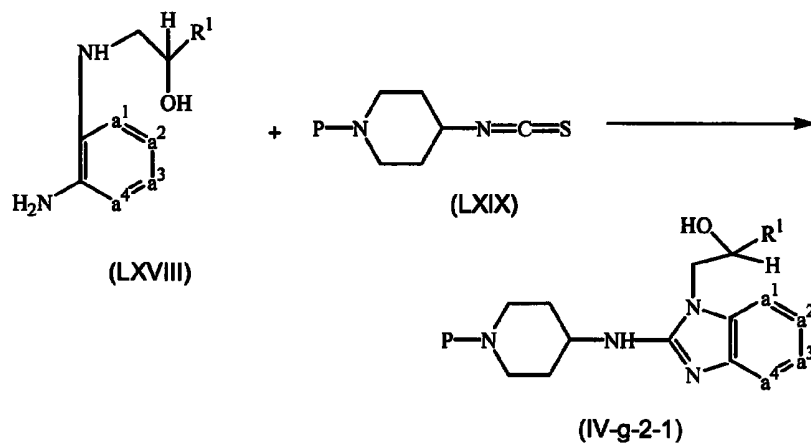


- Intermediater med formel (IV), hvori G er etyl substituert med hydroksy, intermediatene er representert ved formel (IV-g-2), kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXXIII-a) med et intermediat med formel (LXVII) i nærvær av en passende base, slik som natriumhydrid, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som *N,N*-dimetylformamid.

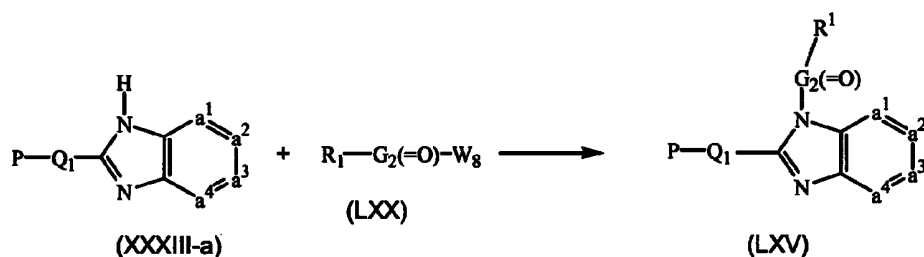


- En undergruppe av intermediater med formel (IV-g-2), representert ved formel (IV-g-2-1), kan også fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (LXVIII) med et intermediat med formel (LXIX) i nærvær av 1,3-

dicykloheksylkarbodiimid, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. toluen.

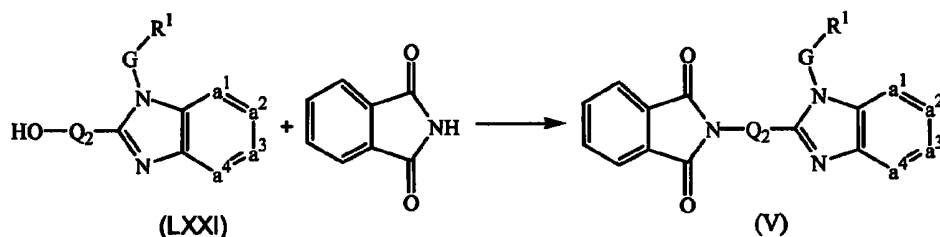


Intermediater med formel (LXV) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (XXXIII-a) med et intermediat med formel (LXX), hvori W_8 er en passende utgående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. brom, i nærvær av en passende base, f.eks. natriumhydrid, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. *N,N*-dimetylformamid.

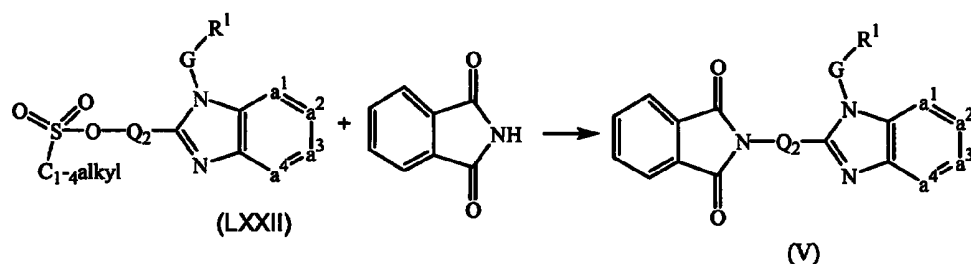


10

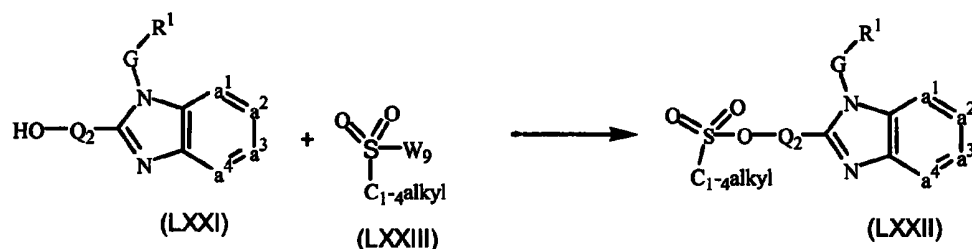
Intermediater med formel (V) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (LXXI) med 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion i nærvær av trifenyfosfin og dietylazodikarbonsylat.



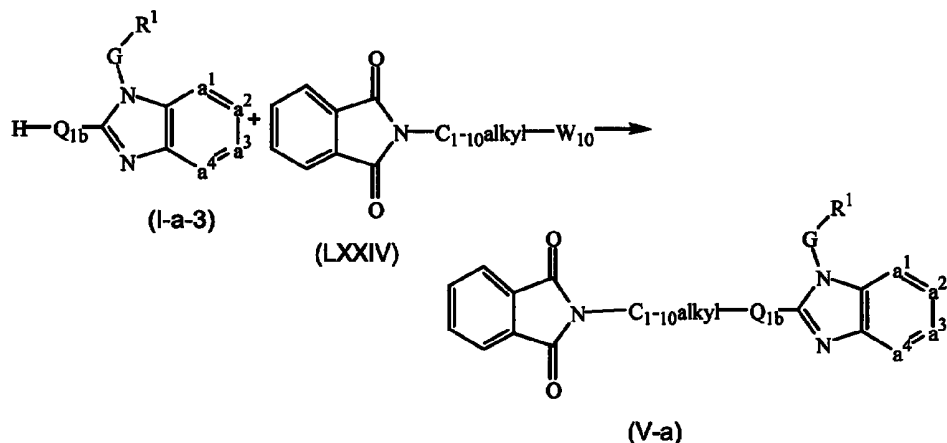
Intermediater med formel (V) kan også fremstilles ved å re-agere et intermediat med formel (LXXII) med 1*H*-isoindol-1,3 (2*H*)-dion i nærvær av en passende base, slik som natrium-hydrid, og et passende løsningsmiddel, slik som *N,N*-
 5 dimetylformamid.



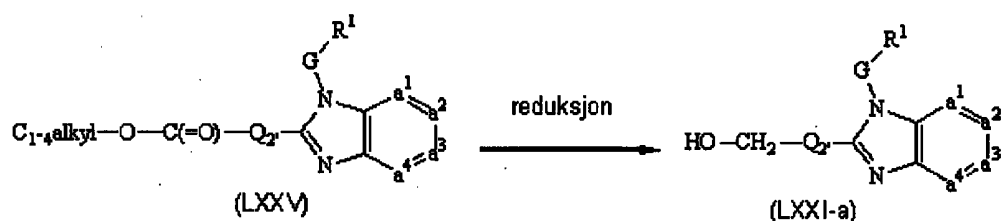
Intermediater med formel (LXXII) kan fremstilles ved å rea-gere et intermediat med formel (LXXI) med et intermediat med formel (LXXIII), hvori W_9 representerer en passende ut-gående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. klor, i nær-vær av en passende base, slik som *N,N*-dietyletanamin, og
 10 et passende løsningsmiddel, slik som metylenklorid.



Intermediater med formel (V), hvori i definisjonen av Q_2 , R^2 er $C_{1-10}alkyl$, Q_2 er representert ved $C_{1-10}alkyl-Q_{1b}$ og in-termediatene ved formel (V-a), kan fremstilles ved å reage-re en forbindelse med formel (I-a-3) med et intermediat med formel (LXXIV), hvori W_{10} er en passende utgående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. klor, i nærvær av en pas-sende base, slik som dikaliumkarbonat, og et passende løs-
 20 ningsmiddel, slik som acetonitril.



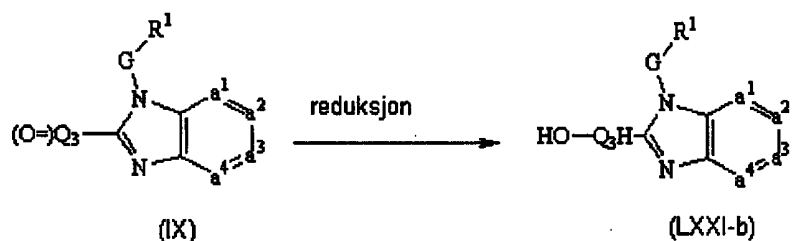
Intermediater med formel (LXXI) hvori, i definisjonen av Q_2 , karbonatomet som bærer hydroksyen, også bærer to hydrogenatomer, $HO-Q_2$ er representert ved $HO-CH_2-Q_2$, og intermediatene er representert ved formel (LXXI-a), kan fremstilles ved å redusere et intermediat med formel (LXXV) i nærvær av et passende reduksjonsmiddel, slik som litiumaluminiumhydrid, i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran.



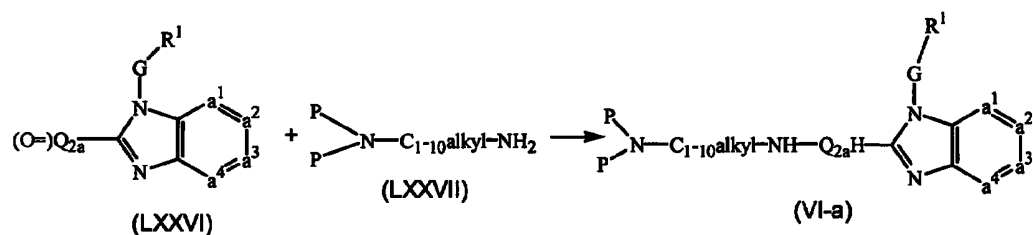
10

Intermediater med formel (LXXI), hvori i definisjonen av Q_2 , karbonatomet som bærer hydroksyen, også bærer minst ett hydrogen, $HO-Q_2$ er representert ved $HO-Q_3H$ og intermediatene er representert ved formel (LXXI-b), kan fremstilles ved å redusere et intermediat med formel (IX) med et passende reduksjonsmiddel, f.eks. natriumborhydrid, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. en alkohol.

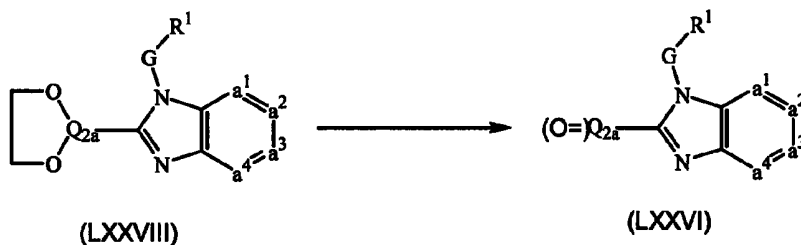
15



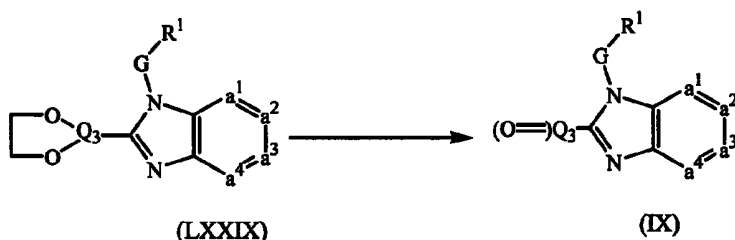
Intermediater med formel (VI) hvori, i definisjonen av Q_2 , R^2 er C_{1-10} alkyl substituert med $N(P)_2$ og karbonatomet nærliggende nitrogenatomet som bærer R^2 -substituenten også bærer minst ett hydrogenatom, Q_2 er representert ved $(P)_2N-C_{1-10}alkyl-NH-Q_{2a}H$ og intermediatene er representert ved formel (VI-a), kan fremstilles ved reduktiv aminering av et intermediat med formel (LXXVI) med et intermediat med formel (LXXVII) i nærvær av et passende reduksjonsmiddel, slik som hydrogen, og en passende katalysator, slik som palladium-på-tjærekull, platina-på-tjærekull og lignende, og eventuelt i nærvær av en passende katalysatorgift, slik som en tiofenløsning. Et passende løsningsmiddel i denne reaksjon er et reaksjonsinert løsningsmiddel, slik som en alkohol.



Intermediater med formel (LXXVI) kan fremstilles ved å avbeskytte et intermediat med formel (LXXVIII) i nærvær av en passende syre, slik som saltsyre og lignende, i et passende løsningsmiddel, f.eks. vann.



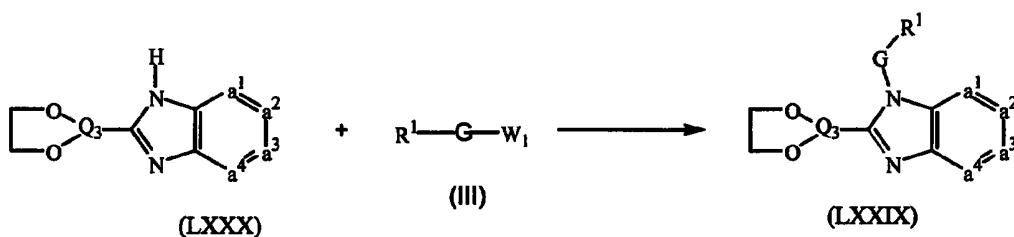
Intermediater med formel (IX) kan fremstilles ved å avbrytte et intermediat med formel (LXXIX) i nærvær av en passende syre, f.eks. saltsyre og lignende.



5

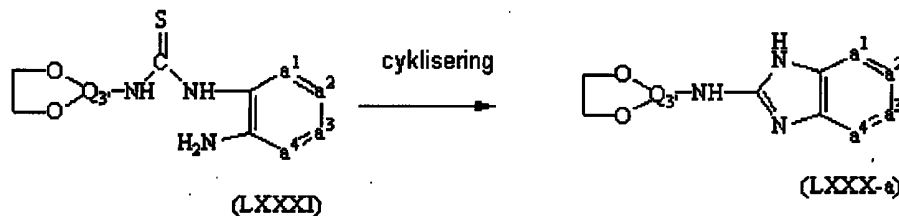
Intermediater med formel (LXXIX) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (LXXX) med et intermediat med formel (III) i nærvær av en passende base, f.eks. dikaliumpkarbonat, i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. acetonitril.

10

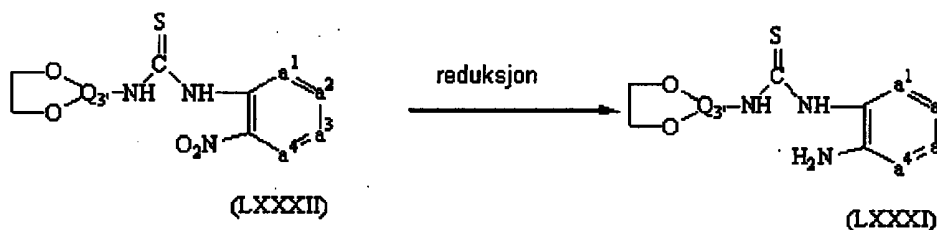


Intermediater med formel (LXXX), hvori i definisjonen av Q₃, X¹ eller X²-enheten i radikalene med formel (b-1) til (b-8) representerer NH, Q₃ er representert ved Q₃-NH og intermediatene er representert ved formel (LXXX-a), kan fremstilles ved å cyclisere et intermediat med formel (LXXXI) i nærvær av kvikksølvoksid og svovel, i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. en alkohol.

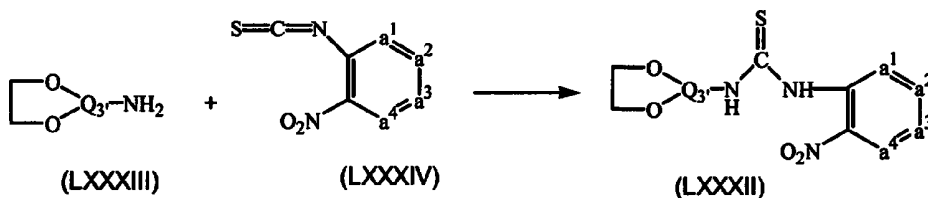
15



- Intermediater med formel (LXXXI) kan fremstilles ved å redusere et intermediat med formel (LXXXII) i nærvær av et passende reduksjonsmiddel, slik som hydrogen, i nærvær av en passende katalysator, slik som palladium-på-tjærekull, platina-på-tjærekull og lignende, i et passende løsningsmiddel, f.eks. en blanding av ammoniakk i alkohol. Passende alkoholer er metanol, etanol, 2-propanol og lignende.

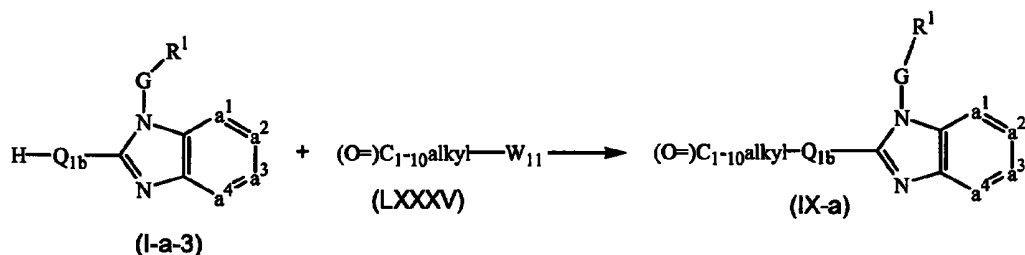


- Intermediater med formel (LXXXII) kan fremstilles ved å reagere et intermediat med formel (LXXXIII) med et intermediat med formel (LXXXIV) i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. etanol.

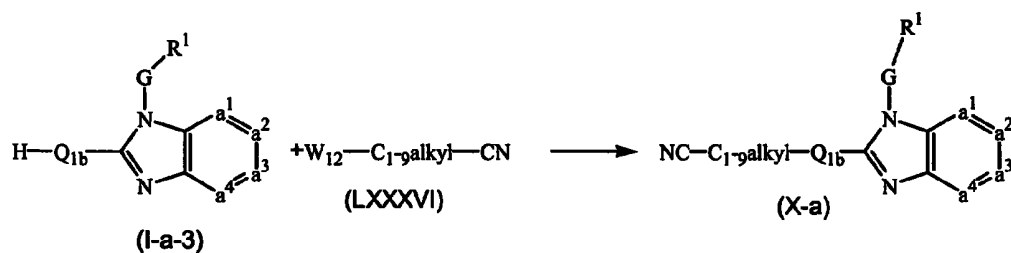


- Intermediater med formel (IX), hvori i definisjonen av Q_3 , R^2 omfatter C_{1-10} alkyl, Q_3 er representert ved C_{1-10} alkyl- Q_{1b} og intermediatene er representert ved formel (IX-a), kan fremstilles ved å reagere en forbindelse med formel (I-a-3) med et reagens med formel (LXXXV), hvori $(O=)C_{1-10}$ alkyl re-

presenterer et karbonylderivat av C_{1-10} alkyl og hvori W_{11} er en passende utgående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. brom, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. acetonitril, i nærvær av en passende base, f.eks. dikaliumkarbonat.



Intermediater med formel (X), hvori Q_4 omfatter C_{1-9} alkyl, Q_4 er representert ved C_{1-9} alkyl- Q_{1b} og intermediatene er representert ved formel (X-a), kan fremstilles ved å reagere en forbindelse med formel (I-a-3) med et reagens med formel (LXXXVI) hvori W_{12} representerer en passende utgående gruppe, slik som et halogenatom, f.eks. klor, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, f.eks. 3-metyl-2-butanon, i nærvær av en passende base, f.eks. dikaliumkarbonat, natriumbikarbonat og lignende.



Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) kan oppnås ved anvendelsen av kjente prosedyrer i faget. Diastereomerer kan separeres ved fysiske metoder slik som selektiv krystallisasjon og kromatografiske teknikker, f.eks. motstrømsfordeling, væskkromatografi og lignende.

Forbindelsene med formel (I) som fremstilt i de over beskrevne fremgangsmåter er generelt racemiske blandinger av enantiomerer som kan separeres fra hverandre ved å følge kjente oppløsningsprosedyrer i faget. De racemiske forbindelser med formel (I) som er tilstrekkelig basiske eller sure kan omdannes til de tilsvarende diastereomere saltformer ved reaksjon med en passende kiral syre, henholdsvis kiral base. De diastereomere saltformer separeres deretter, for eksempel, ved selektiv eller fraksjonell krystallisasjon og enantiomerene frigjøres derfra med alkali eller syre. En alternativ måte for å separere de enantiomere former av forbindelsene med formel (I) involverer væskechromatografi, spesielt væskechromatografi ved å anvende en kiral stasjonær fase. De rene stereokjemisk isomere former kan også avledes fra de tilsvarende rene stereokjemisk isomere former av de passende startmaterialer, forutsatt at reaksjonen skjer stereospesifikt. Fortrinnsvis om en spesifikk stereoisomer er ønsket, vil forbindelsene bli syntetisert ved stereospesifikke fremstillingsmetoder. Disse metoder vil fordelaktig anvende enantiomert rene startmaterialer.

Forbindelsene med formel (I) viser antivirale egenskaper. Virale infeksjoner som kan behandles ved å anvende forbindelsene og fremgangsmåtene av den foreliggende oppfinnelse inkluderer de infeksjoner forårsaket av orto- og paramyxoviruser og spesielt av humant og bovint respiratorisk syncytialvirus (RSV).

Den *in vitro* antivirale aktivitet mot RSV til de foreliggende forbindelser ble testet i en test som beskrevet i den eksperimentell del av beskrivelsen, og kan også demonstreres i en virusproduksjonsreduksjonsundersøkelse. Den *in vivo* antivirale aktivitet mot RSV til de foreliggende forbindelser kan demonstreres i en testmodell ved å anvende cotton rotter som beskrevet i Wyde et al. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

På grunn av deres antivirale egenskaper, spesielt deres anti-RSV-egenskaper, er forbindelsene med formel (I) eller enhver undergruppe derav, deres addisjonssalter, kvaternære aminer og stereokjemisk isomere former, nyttige i behandlingen av individer som opplever en viral infeksjon, spesielt en RSV-infeksjon, og for profylaksen av disse infeksjoner. Generelt kan forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse være nyttige i behandlingen av varmblodige dyr infisert med viruser, spesielt det respiratorisk syncytialvirus.

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse eller enhver undergruppe derav kan derfor anvendes som medisiner. Anvendelsen som en medisin eller fremgangsmåten for behandling omfatter den systemiske administrasjon til viralt infiserte individer eller til individer som er følsomme for virale infeksjoner av en mengde effektiv for å bekjempe tilstandene assosiert med den virale infeksjon, spesielt RSV-infeksjonen.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelsen av de foreliggende forbindelser eller enhver undergruppe derav i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller forebyggingen av virale infeksjoner, spesielt RSV-infeksjon.

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse eller enhver undergruppe derav kan formuleres til forskjellige farmasøytiske former for administrasjonsformål. Som passende sammensetninger kan det nevnes alle sammensetninger vanligvis anvendt for systemisk administrering av legemidler. For å fremstille de farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse, kombineres en effektiv mengde av den spesielle forbindelse, eventuelt i addisjonssaltform, som den aktive ingrediens i tett blanding med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvilken bærer kan ha en vid variasjon av former avhengig av preparatformen ønsket for administrasjon. Disse farmasøytiske sammensetninger er ønskelig i enhetsdose-

ringsform passende, spesielt, for administrasjon oralt, rektalt, perkutant eller ved parenteral injeksjon. For eksempel, i fremstilling av sammensetningene i oral dose-ringsform, kan ethvert av de vanlige farmasøytiske medier
5 anvendes slik som, for eksempel, vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende i tilfellet av orale flytende preparater slik som suspensjoner, siruper, eliksirer, emulsjoner og løsninger; eller faste bærere slik som stivelser, sukker, kaolin, smøremidler, bindemidler, desintegrerende mid-
10 ler og lignende i tilfellet av pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres lette administrasjon representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige orale dose-ringenhetsformer, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart anvendes. For parenterale sammensetninger
15 vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minste for en stor del, selv om andre ingredienser, for eksempel for å hjelpe på løslighet, kan inkluderes. For eksempel kan injiserbare løsninger fremstilles hvor bæreren omfatter salineløsning, glukoseløsning eller en blanding av saline- og
20 glukoseløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles i hvilket tilfelle passende flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende kan anvendes. Også inkludert er preparater i fast form som er ment å bli omdannet, kort før anvendelse, til preparater i flytende form. I sammenset-
25 ningene passende for perkutan administrasjon, omfatter bæreren eventuelt et penetrasjonsøkende middel og/eller et passende fuktemiddel, eventuelt kombinert med passende additiver av enhver natur i mindre proporsjoner, hvilke additiver ikke introduserer en signifikant skadelig effekt på
30 huden.

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse kan også administreres via oral inhalasjon eller insufflasjon ved hjelp av metoder og formuleringer anvendt i faget for admi-
35 nistrasjon via denne vei. Generelt kan forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse således administreres til lungene i form av en løsning, en suspensjon eller et tørt pulver, en løsning er foretrukket. Ethvert system utviklet for le-

veringen av løsninger, suspensjoner eller tørre pulvere via oral inhalasjon eller insufflasjon er passende for administrasjonen av de foreliggende forbindelser.

- 5 Således tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning tilpasset for administrasjon ved inhalasjon eller insufflasjon gjennom munnen omfattende en forbindelse med formel (I) og en farmasøytisk akseptabel bærer. Fortrinnsvis administreres forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse via inhalasjon av en løsning i nebuliserte eller aerosoliserte doser.
- 10

- Det er spesielt fordelaktig å formulere de tidligere nevnte farmasøytiske sammensetninger i enhetsdoseringsform for å lette administrasjon og uniformitet av dosering. Enhetsdoseringsform som anvendt her refererer til fysisk diskrete enheter passende som enhetsdoseringer, hver enhet inneholdende en forhåndsbestemt kvantitet aktiv ingrediens beregnet for å frembringe den ønskede terapeutiske effekt i assosiasjon med den krevde farmasøytisk bærer. Eksempler på slike enhetsdoseringsformer er tabletter (inklusive skårne eller belagte tabletter), kapsler, piller, suppositorier, pulverposer, kjeks, injiserbare løsninger eller suspensjoner og lignende, og segregerte multipler derav.
- 15
- 20

- Generelt er det påtenkt at en antiviral effektiv daglig mengde vil være fra 0,01 mg/kg til 500 mg/kg kroppsvekt, mer foretrukket fra 0,1 mg/kg til 50 mg/kg kroppsvekt. Det kan være passende å administrere den krevde dose som to, tre, fire eller flere subdoser ved passende intervaller gjennom hele dagen. Subdosene kan formuleres som enhetsdoseringsformer, for eksempel, inneholdende 1 til 1000 mg, og spesielt 5 til 200 mg aktiv ingrediens per enhetsdoseringsform.
- 25
- 30

- Den eksakte dosering og administrasjonsfrekvens avhenger av den anvendte spesielle forbindelse med formel (I), den spesielle tilstand som behandles, alvorligheten av tilstanden
- 35

som behandles, alderen, vekten, kjønnet, forstyrrelsens omfang og den spesielle pasients generelle fysiske tilstand samt annen medisineringsindividet kan ta, hvilket er velkjent for fagmannen. Videre er det åpenbart at den effektive daglige mengde kan senkes eller økes avhengig av responsen til det behandlede individ og/eller avhengig av evalueringen til legen som foreskriver forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse. De effektive daglige mengdeområder nevnte over er derfor bare retningslinjer.

- 10 Kombinasjonen av et annet antiviralt middel og en forbindelse med formel (I) kan også anvendes som en medisin. Forbindelsene av oppfinnelsen kan således også benyttes i et produkt inneholdende (a) en forbindelse med formel (I), og (b) en annen antiviral forbindelse, som et kombinert preparat for samtidig, separat eller sekvensiell anvendelse i 15 antiviral behandling. De forskjellige legemidler kan kombineres i et enkelt preparat sammen med farmasøytisk akseptable bærere. For eksempel kan forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse kombineres med interferon-beta eller 20 tumornekrosefaktor-alfa for å behandle eller forebygge RSV-infeksjoner.

De følgende eksempler er ment å illustrere den foreliggende oppfinnelse.

A. Fremstilling av intermediatforbindelsene

25 Eksempel A1

- a) K_2CO_3 (0,129 mol) ble suspendert i en løsning av etyl 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidinkarboksylat (0,0347 mol) og 2-brom-1-(4-klorfenyl)etanon (0,0647 mol) i acetonitril (150 ml). Blandingen ble omrørt og refluksert i 30 8 timer, deretter avkjølt, helt ut i H_2O og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97,5/2,5/0,1). De rene fraksjoner ble 35 samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Del av denne frak-

sjon (3 g) ble tatt opp i 2-propanon og dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, utbytte 2 g etyl 4-[[1-[2-(4-klorfenyl)-2-oksoetyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (interm. 1).

- 5 b) En blanding av intermediat (1) (0,015 mol) i HCl 12 N (100 ml) ble omrørt og refluksert i 12 timer, deretter ble løsningsmidlet dampet inn. Etylacetat ble tilsatt. Blandingen ble gjort basisk med en mettet NaHCO₃-løsning. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med H₂O og med etylacetat og tørket. Residuet (5,5 g) ble krystallisert fra etylacetat. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga
10 4,8 g 1-(4-klorfenyl)-2-[2-(4-piperidinylamino)-1H-benzimidazol-1-yl]etanon-dihydrat (80%) (interm. 2).

Eksempel A2

- 15 a) NaBH₄ (0,034 mol) ble tilsatt porsjonsvis ved 5°C til en blanding av (±)-1,1-dimetyletyl 4-[[1-(2-okso-2-fenyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (0,034 mol) i tetrahydrofuran (250 ml) og metanol (250 ml). Blandingen ble omrørt ved 5°C og deretter hydrolysert kald med H₂O. Løsningsmidlet ble dampet inn og
20 residuet ble tatt opp i H₂O. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med diisopropyleter og tørket, hvilket ga 11,3 g (±)-1,1-dimetyletyl 4-[[1-(2-hydroksy-2-fenyletyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (76%) (interm. 3).
- 25 b) En blanding av intermediat (3) (0,0183 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble avkjølt til 0°C under N₂-strøm. NaH 80% (0,0366 mol) ble tilsatt porsjonsvis. Blandingen ble brakt til romtemperatur, deretter omrørt ved romtemperatur
30 i 30 minutter og avkjølt igjen til 0°C. En løsning av CH₃I (0,0183 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, deretter avkjølt, hydrolysert og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble separert, vasket med H₂O, tørket,
35 filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98,5/1,5/0,1). De ønskede fraksjoner ble

samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 5 g
(±)-1,1-dimetyletyl 4-[[1-(2-metoksy-2-fenyletyl)-1H-
benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (interm.
4).

5 Eksempel A3

a) NaOCH_3 (0,2 mol) ble tilsatt til en blanding av N-(4-
piperidinyll)-1H-benzimidazol-2-amin-dihydrobromid (0,1 mol)
i metanol (389 ml), blandingen ble avkjølt på et isbad og
omrørt i 2 timer. Bis(1,1-dimetyletyl)dikarbonat (0,1mol)
10 ble tilsatt til en avkjølt blanding på et isbad og deretter
omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble
dampet inn og residuet suspendert i vann/diisopropyleter.
Residuet ble filtrert fra, vasket med vann/diisopropyleter
og tørket. Residuet ble kokt opp i CH_3OH , hvilket ga 17,46
15 g 1,1-dimetyletyl 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-
piperidinkarboksylat (55,2%) (interm. 5).

b) En blanding av 3-(benzyloksy)-6-metyl-2-pyridinmetanol
(0,0314 mol) og MnO_2 (29,52g) i CH_2Cl_2 (100 ml) ble omrørt
ved romtemperatur natten over og deretter rensset over sili-
20 kagel på et glassfilter (eluent: CH_2Cl_2 100%). De rene
fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn,
hvilket ga 6,71 g 6-metyl-3-(fenylmetoksy)-2-pyridin-
karboksaldehyd (94%) (interm. 6).

c) En blanding av intermediat (6) (0,0385 mol) og triety-
25 lorthoformiat i nærvær av 4-metylbenzensulfonsyre (0,5 g) i
toluen (200 ml) ble omrørt og refluksert i 6 timer. Løs-
ningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tatt opp i H_2O ,
 Na_2CO_3 og CH_2Cl_2 . Den organiske fase ble separert, tørket,
filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 9,6 g
30 2-(dietoksymetyl)-6-metyl-3-(fenylmetoksy)pyridin (83%)
(interm. 7).

d) Intermediat (7) (0,03185 mol) og intermediat (5)
(0,03185 mol) ble varmet til 150°C og rensset over silikagel
på et glassfilter (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). De rene
35 fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn,
hvilket ga 10,25 g (±)-1,1-dimetyletyl 4-[[1-[etoksy[6-
metyl-3-(fenylmetoksy)-2-pyridinyllmetyl]-1H-benzimidazol-

2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (56%) (interm. 8).

e) En blanding av 2-(dietoksymetyl)-6-brom-pyridin (0,03 mol), intermediat 5 (0,03 mol) og 4-metylbenzensulfonsyre (2 g) i toluen (700 ml) ble omrørt og refluxert i 20 timer ved å anvende en vannseparator. 4-Metylbenzensulfonsyre ble tilsatt og blandingen ble omrørt og refluxert i 48 timer. 4-Metylbenzensulfonsyre ble tilsatt igjen og blandingen ble omrørt og refluxert i nye 48 timer. 4-Metylbenzensulfonsyre ble tilsatt igjen. Blandingen ble omrørt og refluxert i 24 timer, deretter avkjølt og vasket med en fortynnet NaOH-løsning. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/C₂H₅OH 95/5). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble suspendert i petroleumseter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 1,4 g (±)-1,1-dimetyletyl 4-[[1-[(6-brom-2-pyridinyl]etoksymetyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (9%) (interm. 33).

Eksempel A4

a) En blanding av 2,3-pyridindiamin (0,05 mol) og etyl 4-(2-etoksy-2-iminoetyl)-1-piperidinkarboksylat-monohydroklorid (0,05 mol) i metanol (150 ml) ble omrørt og refluxert i 3 dager. Løsningsmidlet ble dampet inn og residuet ble tatt opp i CH₂Cl₂. Den organiske løsning ble vasket med K₂CO₃ 10%, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,1). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 7,6 g etyl 4-[(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl]-1-piperidinkarboksylat (52%) (interm. 9).

b) NaH (0,028 mol) ble tilsatt porsjonsvis ved 0°C til en blanding av intermediat (9) (0,023 mol) i N,N-dimetylformamid (75 ml). 2-Brom-1-fenyletanon (0,028 mol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. H₂O ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble separert, tørket, filt-

rert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97,5/2,5/0,1). De rene fraksjoner ble

samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 4,7 g

5 etyl 4-[[1-(2-okso-2-fenyletyl)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]metyl]-1-piperidinkarboksylat (50,5%) (interm. 10).

c) NaBH_4 (0,0137 mol) ble tilsatt porsjonsvis ved 5°C un-

der N_2 -strøm til en blanding av intermediat (10) (0,0137

mol) i metanol (100 ml). Blandingen ble hydrolysert med H_2O

10 og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fase ble sepa-

rert, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn,

hvilket ga 5,6 g ($\pm$)-etyl 4-[[1-(2-hydroksy-2-fenyletyl)-

1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]metyl]-1-piperidinkarboksylat (interm. 11).

15 Eksempel A5

En blanding av ($\pm$)-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-*N*-

(4-piperidinyl)-1*H*-benzimidazol-2-amin (0,00205 mol), 1-

klor-2-propanon (0,00308 mol) og K_2CO_3 (0,0041 mol) i ace-

tonitril (8 ml) ble omrørt og refluksert i 8 timer. H_2O ble

20 tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Den

organiske fase ble separert, tørket, filtrert og løsnings-

midlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekro-

matografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$

97/3/0,1). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet

25 ble dampet inn, hvilket ga: 0,67 g ($\pm$)-1-[4-[[1-[etoksy(6-

metyl-2-pyridinyl)metyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]amino]-1-

piperidinyl]-2-propanon (77%) (interm. 12).

Eksempel A6

4-Metylbenzensulfonylklorid (0,2222 mol) ble tilsatt por-

30 sjonsvis ved 10°C til en blanding av 1,1-dimetyletyl [1-

(hydroksymetyl)-2-metylpropyl]karbamoat (0,202 mol) i pyri-

din (65 ml). Blandingen ble omrørt ved 10°C i 2 timer. H_2O

(75 ml) ble tilsatt ved 10°C. Presipitatet ble filtrert

fra, vasket med H_2O og tatt opp i CH_2Cl_2 . Den organiske løs-

35 ning ble vasket med H_2O , tørket, filtrert og løsningsmidlet

ble dampet inn, hvilket ga 49 g ($\pm$)-1,1-dimetyletyl [1-

[[[(4-metylphenyl)sulfonyl]oksy]metyl]-2-metylpropyl]-karbamat (68%) (interm. 13).

Eksempel A7

- a) En blanding av ($\pm$)-1,1-dimetyletyl 4-[[1-[(6-brom-2-pyridinyl]etoksymetyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (0,00189 mol) (interm. 33), Pd (0,026 g), (R)-(+)-2,2'-bis(difenyl-fosfino)-1,1'-binaftyl (0,046 g) og $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ -gass (10 g) i tetrahydrofuran (200 ml) ble omrørt i en autoklav ved 100°C i 16 timer under CO-trykk (30 atm). Blandingen ble filtrert og filtratet ble dampet inn. Residuet ble renset over silikagel på et glassfilter (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlene ble dampet inn, hvilket ga 0,8 g ($\pm$)-1,1-dimetyletyl 4-[[1-[[6-(dimetylamino)-2-pyridinyl]etoksymetyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (86%) (interm. 14).
- b) En blanding av intermediat 33 (0,0032 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,030 g) og 1,3-propandiylbis[difenylfosfin] (0,110 g) i tetrahydrofuran (100 ml) under ammoniakk (liq., 10 atm) og CO (gass, 30 atm) ble omrørt i 16 timer ved 100°C. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset over silikagel på et glassfilter (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,15 g av interm. 41.

Eksempel A8

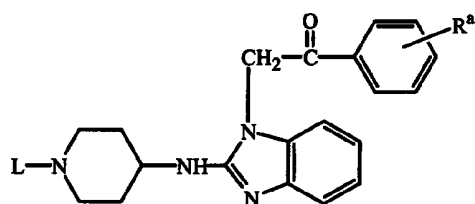
- En blanding av α -[[[3-amino-2-pyridinyl]amino]metyl]benzenmetanol (0,043 mol) og etyl 4-isotiocyano-1-piperidinkarboksylat (0,047 mol) i toluen (200 ml) ble omrørt og refluxert i 30 minutter. *N,N'*-metantetrayl-biscykloheksanamin (0,065 mol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt og refluxert natten over. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,2). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Del av residuet (1,5 g) ble krystallisert fra diisopropyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tør-

ket, hvilket ga 1,35 g ($\pm$)-etyl 4-[[1-(2-hydroksy-2-fenyletyl)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (interm. 15).

Eksempel A9

- 5 Reaksjon under N_2 -strøm. NaH 60% (0,02 mol) ble tilsatt til en blanding av 1,1-dimetyletyl 4-(1*H*-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidinkarboksylat (0,02 mol) i *N,N*-dimetylformamid (100 ml). Blandingen ble omrørt ved 40°C i 1 time. 6-(Epoksyetyl)-2-pikolin (0,02 mol) i en liten mengde
- 10 *N,N*-dimetylformamid ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 100°C natten over. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tatt opp i H_2O og CH_2Cl_2 . Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel
- 15 (eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5 og 90/10). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 3,5 g ($\pm$)-1,1-dimetyletyl 4-[[1-[2-hydroksy-2-(6-metyl-2-pyridinyl)etyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (interm. 16).
- 20 Tabell 1, 2 og 3 lister intermediater som ble fremstilt analogt med dem i eksemplene over.

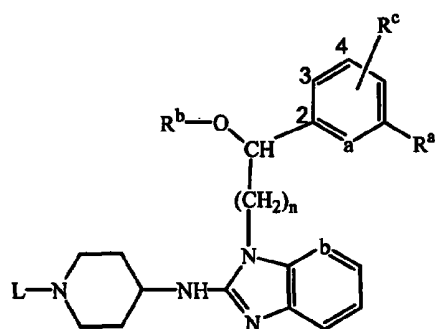
Tabell 1



Int. nr.	Eks. nr.	L	R ^a	Fysikalske data
17	A1b	H	2-Cl	
18	A1b	H	4-OCH ₃	
19	A1b	H	3-Cl	H ₂ O (1:1)
20	A1b	H	3-F	H ₂ O (1:2)
2	A1b	H	4-Cl	H ₂ O (1:2)

Int. nr.	Eks. nr.	L	R ^a	Fysikalske data
21	A1b	H	3-CH ₃	H ₂ O (1:1)
22	A1b	H	2-CH ₃	
23	A1a	-C(=O)-O-C ₂ H ₅	4-CH ₃	H ₂ O (1:1); smp. 180°C
24	A1b	H	4-CH ₃	
25	A1b	H	3-OCH ₃	H ₂ O (1:1), HCl (1:1); smp. 220°C
26	A1b	H	2-F	

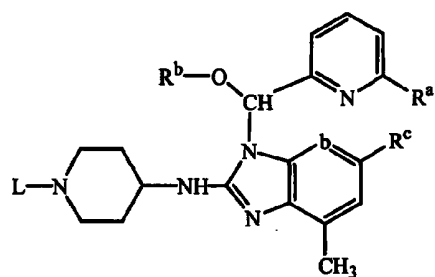
Tabell 2



Int. nr.	Eks. nr.	L	n	a	B	R ^a	R ^b	R ^c	Fysikalske data; smp.
27	A3e	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	
28	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃		H	
29	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
30	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-[(CH ₂) ₂ -O] ₂ -CH ₃	H	
31	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	Fenyl	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
32	A3d	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	-CH ₂ -O-CH ₃	-CH ₃	H	
33	A3e	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	0	N	CH	Br	-C ₂ H ₅	H	
34	A3d	-CH ₂ -fenyl	0	N	CH	H	-C ₂ H ₅	H	
35	A5	-CH ₂ -C(=O)-	0	N	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	

Int. nr.	Eks. nr.	L	n	a	B	R ^a	R ^b	R ^c	Fysikalske data; smp.
36	A5	CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ - C(=O)- CH(CH ₃) ₂	0	N	CH	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	85°C
37	A5	-CH ₂ - C(=O)- CH(CH ₃) ₂	0	N	CH	CH ₃	-[(CH ₂) ₂ -O] ₂ -CH ₃	H	
38	A5	-CH ₂ - C(=O)- CH(CH ₃) ₂	0	N	CH	Fenyl	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
40	A3d	-C(=O)-O- C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-C ₂ H ₅	3-O-benzyl	
41	A7b	-C(=O)-O- C(CH ₃) ₃	0	N	CH	-CO-NH ₂	-C ₂ H ₅	H	
42	A7b	-C(=O)-O- C(CH ₃) ₃	0	N	CH	-CO- N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	
16	A9	-C(=O)-O- C(CH ₃) ₃	1	N	CH	CH ₃	H	H	
44	A3d	-C(=O)-O- C(CH ₃) ₃	0	N	CH	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	
4	A2b	-C(=O)-O- C(CH ₃) ₃	1	CH	CH	H	CH ₃	H	
15	A8	-C(=O)-O- C ₂ H ₅	1	CH	N	H	H	H	
47	A7a	-C(=O)-O- C(CH ₃) ₃	0	N	CH	- N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	H	

Tabell 3



Int. nr.	Eks. nr.	b	R ^a	R ^b	R ^c	L	Fysikalske data ; smp.
48	A3d	CH	Br	-CH ₂ -CH ₃	H	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	
49	A5	CH	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-CH ₃	Cl	-CH ₂ -C(=O)-CH(CH ₃) ₂	
50	A3d	CH	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-CH ₃	Cl	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	
51	A5	N	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-CH ₃	H	-CH ₂ -C(=O)-CH(CH ₃) ₂	
52	A3d	N	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-CH ₃	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	

B. Fremstilling av sluttforbindelsene

Eksempel B1

En blanding av intermediat (4) (0,0102 mol) i HCl 3 N (80 ml) og 2-propanol (10 ml) ble omrørt ved 40°C i 2 timer. Blandingen ble brakt til romtemperatur og helt ut på is. CH₂Cl₂ ble tilsatt. Blandingen ble gjort basisk med fast K₂CO₃, omrørt ved romtemperatur i 1 time og ekstrahert med CH₂Cl₂. Den organiske fase ble separert, vasket med H₂O, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra dietyler og CH₃OH. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 2,9 g (±)-1-(2-metoksy-2-fenyletyl)-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin (81%) (forbindelse 1).

Eksempel B3

a) En blanding av intermediat (8) (0,00175 mol) i trifluoreddiksyre (20 ml) og CH₂Cl₂ (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, helt ut i isvann og alkalisert med en NaOH-løsning. CH₂Cl₂ ble tilsatt. Den organiske fase ble separert, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset over silikagel på et glassfilter (eluent: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble konvertert til saltsyresaltet (1:3). Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,48 g (±)-1-[etoksy[6-metyl-(3-fenylmetoksy)-2-pyridinyl]metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin trihydroklorid dihydrat 2-propanolat (1:1) (forbindelse 3).

b) En blanding av (±)-1,1-dimetyletyl 4-[[1-[(6-brom-2-

pyridinyl)etoksymetyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboksylat (0,0026 mol) i 2-propanol (30 ml) og HBr/CH₃COOH (2 ml) ble omrørt og refluksert i 2 timer og deretter avkjølt. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet
 5 ble tatt opp i H₂O og CH₂Cl₂. Blandingen ble alkalisert med en NaOH-løsning. Den organiske fase ble separert, vasket med H₂O, tørket, filtrert og løsningsmidlet dampet inn. Residuet ble rensed ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/NH₃ 90/10). De rene fraksjoner ble samlet og
 10 løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble suspendert i petroleumseter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket. Denne fraksjon ble omkrystallisert fra en liten mengde CH₃CN. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,22 g (±)-1-[(6-brom-2-pyridinyl)etoksymetyl]-*N*-(4-piperidinyl)-1*H*-benzimidazol-2-amin (19,6%) (forbindelse 4).

Eksempel B4

En blanding av (±)-1-[etoksy(2-pyridinyl)metyl]-*N*-[1-(fenylmetyl)-4-piperidinyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin (0,011
 20 mol) i metanol (150 ml) ble hydrogenert i 4 dager med Pd/C 10% (2 g) som en katalysator. Etter opptak av H₂ (1 ekv.) ble katalysatoren filtrert fra og filtratet ble dampet inn. Residuet ble rensed ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10). De rene fraksjoner ble
 25 samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 1,5 g (±)-1-[etoksy(2-pyridinyl)metyl]-*N*-(4-piperidinyl)-2-benzimidazol-2-amin (39%) (forbindelse 5).

Eksempel B5

NaBH₄ (0,0078 mol) ble tilsatt porsjonsvis til en blanding
 30 av intermediat (2) (0,0078 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) og metanol (50 ml), og blandingen ble omrørt ved 5°C under N₂-strøm i 2 timer. Blandingen ble hydrolysert kald med H₂O (3 ml) og løsningsmidlet ble dampet inn. Presipitatet ble filtrert fra, vasket med H₂O og tørket. Residuet (3 g) ble
 35 krystallisert fra diisopropyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 2,9 g (±)-α-(4-klorfenyl)-

2-(4-piperidinylamino)-1*H*-benzimidazol-1-etanol (100%)
(forbindelse 6).

Fremstillingseksempel B6

En blanding av forbindelse (4) (0,0035 mol), 1,1-
5 dimetyletyl (2-brommetyl)karbamat (0,005 mol) og Na₂CO₃
(0,01 mol) i 2-butanon (100 ml) ble omrørt og refluxert i
20 timer. H₂O ble tilsatt. Den organiske fase ble separert,
tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet
ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent:
10 CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5 til 90/10). De rene fraksjoner ble samlet
og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 1,3 g (±)-1,1-
dimetyletyl [2-[4-[[1-[(6-brom-2-pyridinyl)etoksymetyl]-1*H*-
benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]etyl]karbamat (for-
bindelse 7).

Fremstillingseksempel B7

En blanding av forbindelse (4) (0,00348 mol), intermediat
(13) (0,00348 mol) og K₂CO₃ (0,01392 mol) i acetonitril (20
ml) og *N,N*-dimetylformamid (4 ml) ble omrørt ved 60°C i 4
timer (1 ekvivalent av intermediat (13) ble tilsatt hver
20 time) og deretter avkjølt. Løsningsmidlet ble dampet inn.
Residuet ble tatt opp i CH₂Cl₂. Den organiske løsning ble
vasket med H₂O, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dam-
pet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over
silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96,5/3,5/0,1). To rene
25 fraksjoner ble samlet og deres løsningsmidler ble dampet
inn, hvilket ga 1 g (±)-1,1-dimetyletyl [1-[[4-[[1-[(6-
brom-2-pyridinyl)etoksymetyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]amino]-
1-piperidinyl]metyl]-2-metylpropyl]karbamat (47%) (forbin-
delse 8).

Eksempel B8

En blanding av forbindelse (7) (0,0026 mol) i 2-propanol
(30 ml) og HBr/eddiksyre (2 ml) ble omrørt og refluxert i
90 minutter og deretter avkjølt. Løsningsmidlet ble dampet
inn. Residuet ble tatt opp i CH₂Cl₂ og H₂O. Den organiske
35 fase ble separert, tørket, filtrert og løsningsmidlet ble

dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble suspendert i diisopropyleter. Presipitatet ble
 5 filtrert fra og tørket. Denne fraksjon ble renset igjen ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble suspendert i diisopropyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket,
 10 hvilket ga 0,23 g ($\pm$)-*N*-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidiny]-1-[(6-brom-2-pyridinyl)etoksymetyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin (forbindelse 9).

Eksempel B9

En blanding av forbindelse (8) (0,00162 mol) i 2-
 15 propanol/HCl (1 ml) og 2-propanol (10 ml) ble omrørt og refluksert i 1 time og deretter avkjølt. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble tatt opp i CH_2Cl_2 . Den organiske løsning ble vasket med K_2CO_3 10% og med H_2O , tørket, filtrert og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset
 20 ved kolonnekromatografi (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/1). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn, hvilket ga 0,23 g ($\pm$)-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidiny]-1-[(6-brom-2-pyridinyl)etoksymetyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin (27%) (forbindelse 10).

Eksempel B10

En blanding av ($\pm$)-1,1-dimetyletyl [2-[4-[[1-[etoksy[6-metyl-3-(fenylmetoksy)-2-pyridinyl]metyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidiny]etyl]karbamat (0,0016 mol) og KOH (1g) i sek-butanol (25 ml) ble omrørt og refluksert i 6 ti-
 30 mer. Løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble renset over silikagel på et glassfilter (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5, 93/7 til 90/10). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble konvertert til saltsyresaltet (1:3). Presipitatet ble filtrert fra og tørket,
 35 ket, hvilket ga 0,5 g ($\pm$)-*N*-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidiny]-1-[etoksy[6-metyl-3-(fenylmetoksy)-2-

pyridinyl]metyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin-trihydroklorid-dihydrat (forbindelse 11).

Eksempel B11

En blanding av intermediat (12) (0,0016 mol) og benzenmetanamin (0,0048 mol) i metanol (7 ml) ble hydrogenert ved 40°C under et trykk på 5 bar i 8 timer med Pd/C (0,07 g) som en katalysator. Etter opptak av H₂ (1 ekvivalent) ble katalysatoren filtrert gjennom celite, vasket med CH₃OH og CH₂Cl₂ og filtratet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 93/7/0,7). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra dietyleter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,4 g (±)-*N*-[1-(2-aminopropyl)-4-piperidinyl]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin (59%) (forbindelse 12).

Eksempel B12

En blanding av (±)-*N*-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyl]-1-[(6-metyl-2-pyridinyl) [2-(fenylmetoksy)etoksy]metyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin (0,003 mol) i metanol (150 ml) ble omrørt ved romtemperatur med Pd/C 10% (0,5 g) som en katalysator. Etter opptak av H₂ (1 ekvivalent) ble katalysatoren filtrert fra og filtratet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃) 90/10). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble suspendert i petroleumseter. Presipitatet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,23 g (±)-2-[[2-[[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyl]-amino]-1*H*-benzimidazol-2-yl](6-metyl-2-pyridinyl)-metoksy]etanol-monohydrat (18%) (forbindelse 13).

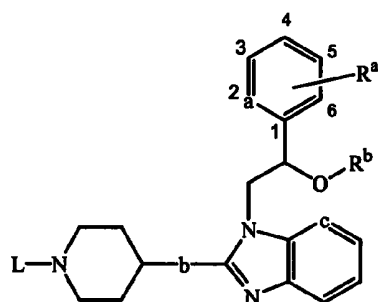
Eksempel B13

En blanding av (±)-1-[4-[[1-(2-etoksyetoksy)(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinyl]-3-metyl-2-butanon (0,0032 mol) i NH₃/CH₃OH (200 ml) ble hydrogenert i 3 dager ved 20°C med Rh/Al₂O₃ 5%

(1 g) som en katalysator i nærvær av en tiofenløsning (2 ml). Etter opptak av H_2 (1 ekvivalent) ble katalysatoren filtrert fra og filtratet ble dampet inn. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi over silikagel (eluent: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 95/5). De rene fraksjoner ble samlet og løsningsmidlet ble dampet inn. Residuet ble krystallisert fra diisopropyleter, filtrert fra og tørket, hvilket ga 0,58 g ($\pm$)-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidiny]-1-[(2-etoksyetoksy)(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin (forbindelse 14).

Tabell 4 til 8 lister forbindelsene med formel (I) som ble fremstilt i henhold til ett av eksemplene over.

Tabell 4

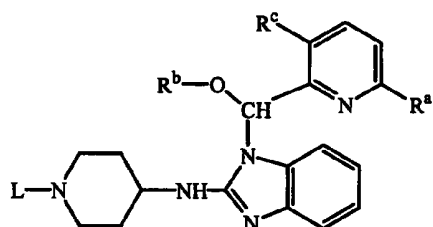


Forb. nr.	Eks. nr.	b	c	a	L	R ^b	R ^a	Fysikalske data
1	B1	NH	CH	CH	H	CH ₃	H	smp. 146°C
6	B5	NH	CH	CH	H	H	4-Cl	smp. 210°C
31	B2	NH	N	CH	H	H	H	
32	B5	NH	CH	CH	H	H	2-Cl	
33	B5	NH	CH	CH	H	H	4-OCH ₃	
34	B5	NH	CH	CH	H	H	3-Cl	
35	B5	NH	CH	CH	H	H	2-CH ₃	
36	B5	NH	CH	CH	H	H	3-CH ₃	smp. 145°C
37	B5	NH	CH	CH	H	H	3-OCH ₃	smp. 162°C
38	B5	NH	CH	CH	H	H	3-F	smp. >230°C
39	B5	NH	CH	CH	H	H	2-F	smp. 205°C

Forb. nr.	Eks. nr.	b	c	a	L	R ^b	R ^a	Fysikalske data
40	B5	NH	CH	CH	H	H	4-CH ₃	smp. 207°C

* = - (CH₂)₂ - NH - C(=O) - O - C(CH₃)₃

Tabell 5



Forb. nr.	Eks. nr.	L	R ^a	R ^b	R ^c	Fysikalske data
3	B3a	H	CH ₃	-C ₂ H ₅	**	HCl (1:3); H ₂ O (1:2); 2-propanolat (1:1)
4	B3b	H	Br	-C ₂ H ₅	H	
5	B4	H	H	-C ₂ H ₅	H	
9	B8	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	Br	-C ₂ H ₅	H	
11	B10	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₂ H ₅	**	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
13	B12	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₂ H ₄ -OH	H	H ₂ O (1:1)
15	B1	H	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	
16	B1	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
17	B1	H	CH ₃	-[(CH ₂) ₂ -O] ₂ -CH ₃	H	
18	B1	H	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	(A)
19	B1	H	Br	-C ₂ H ₅	H	(A)
20	B1	H	Br	-C ₂ H ₅	H	(B)
21	B1	H	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	(B)
23	B1	H	Fenyl	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	
24	B1	H	-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	
25	B1	H	-C(=O)-NH ₂	-C ₂ H ₅	H	
27	B1	H	CH ₃	H	H	
28	B1	H	CH ₃	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)

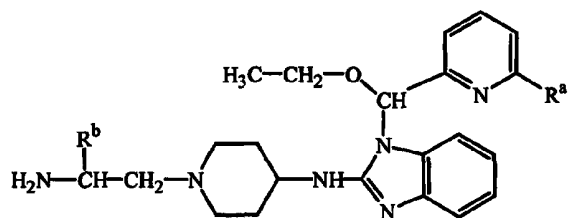
Forb. nr.	Eks. nr.	L	R ^a	R ^b	R ^c	Fysikalske data
30	B1	H	CH ₃	- (CH ₂) ₂ -O-CH ₃	H	HCl (1:1)
63	B9	- (CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₂ H ₅	H	
64	B9	- (CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₅	H	
65	B9	- (CH ₂) ₂ -NH ₂	H	-C ₂ H ₅	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
66	B9	- (CH ₂) ₂ -NH ₂	H	- [(CH ₂) ₂ -O] ₂ -CH ₃	H	
78	B9	- (CH ₂) ₂ -NH ₂	fenyl	-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₅	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
79	B9	- (CH ₂) ₂ -NH ₂	-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
80	B9	- (CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
82	B9	- (CH ₂) ₂ -NH ₂	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-CH ₃	H	

** = -O-CH₂-fenyl

(A) indikerer den første isolerte stereoisomere form

(B) indikerer den andre isolerte stereoisomere form

5 Tabell 7

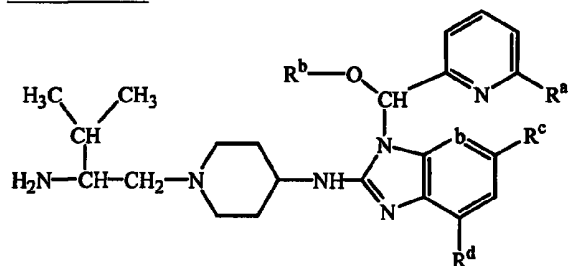


Forb. nr.	Eks. Nr.	R ^a	R ^b	Fysikalske data
10	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	smp. 184°C
12	B11	CH ₃	-CH ₃	smp. 114°C
58	B7	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	[(B), (R)]; H ₂ O (1:1); smp. 60°C; [α] ₂₀ ^D (5,20 mg/1 ml i metanol) = -131,15
67	B9	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	[(A), (S)]; H ₂ O (1:1); smp. 91°C; [α] ₂₀ ^D (4,50 mg/1 ml i metanol) = +126,44
68	B9	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	[(A), (R)]; H ₂ O (1:1); smp. 60°C; [α] ₂₀ ^D (5,42 mg/1 ml i metanol) = +62,18
69	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	[(A), (S)]; smp. 70°C; [α] ₂₀ ^D (4,78 mg/1 ml i metanol) = +133,26
70	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	[(A), (R)]; smp. 60°C; [α] ₂₀ ^D (5,43 mg/1 ml i metanol) = +66,85
71	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	[(B), (R)]; H ₂ O (1:1); smp. 60°C; [α] ₂₀ ^D (5,08 mg/1 ml i metanol) = -136,02
72	B9	Br	-CH(CH ₃) ₂	[(B), (S)]; [α] ₂₀ ^D (5,00 mg/1 ml i metanol) = -58,00
73	B9	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	[(B), (S)]; H ₂ O (1:1); smp. 60°C; [α] ₂₀ ^D (4,37 mg/1 ml i metanol) = -60,18
74	B9	CH ₃	-CH ₃	[(A), (R)]; H ₂ O (1:1); smp. 70°C; [α] ₂₀ ^D (5,00 mg/1 ml i metanol) = +73,00
75	B9	CH ₃	-CH ₃	[(A), (S)]; H ₂ O (1:1); smp. <50°C; [α] ₂₀ ^D (4,60 mg/1 ml i metanol) = +126,52
76	B9	CH ₃	-CH ₃	[(B), (S)]; H ₂ O (1:1); smp. <50°C; [α] ₂₀ ^D (4,69 mg/1 ml i metanol) = -57,78
77	B9	CH ₃	-CH ₃	[(B), (R)]; H ₂ O (1:2); smp. <50°C; [α] ₂₀ ^D (4,74 mg/1 ml i metanol) = -127,64
83	B11	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	smp. 110°C

(A) indikerer den første isolerte stereoisomere form

(B) indikerer den andre isolerte stereoisomere form

Tabell 8



Forb. nr.	Eks. nr.	b	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	Fysikalske data
14	B13	CH	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₅	H	H	
84	B13	CH	CH ₃	-[(CH ₂) ₂ -O] ₂ -CH ₃	H	H	
85	B13	CH	fenyl	-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₅	H	H	
86	B13	CH	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-CH ₃	H	H	
87	B7	CH	Br	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃	H ₂ O; smp. 60°C
88	B13	CH	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-CH ₃	Cl	CH ₃	HCl (1:3)/H ₂ O (1:3)
89	B13	N	CH ₃	-C ₂ H ₄ -O-CH ₃	H	CH ₃	

5 C. Farmakologisk eksempel

Eksempel C1: In vitro screening for aktivitet mot respiratorisk syncytialvirus.

Den prosentvise beskyttelse mot cytopatologi forårsaket av viruser (antiviral aktivitet eller IC₅₀) oppnådd med teste-
 10 de forbindelser og deres cytotoksitet (CC₅₀) ble begge beregnet fra dose-responskurver. Den antivirale effekts selektivitet er representert ved selektivitetsindeksen (SI), beregnet ved å dele CC₅₀ (cytotoksiske dose for 50% av cellene) med IC₅₀ (antiviral aktivitet for 50% av cellene).

15 Automatiserte tetrazolium-baserte kolometriske assayer ble anvendt for bestemmelsen av testforbindelsenes IC₅₀ og CC₅₀. Flatbunnede, 96-brønns plastik mikrotiterbrett ble fylt med 180 µl Eagles Basal Medium, supplert med 5% FCS (0% for FLU) og 20 mM Hepesbuffer. Deretter ble stamløsninger (7,8
 20 x endelig testkonsentrasjon) av forbindelser tilsatt i 45

μ l volumer til en serie med triplikatbrønner for å tillate samtidig evaluering av deres effekter på virus- og mock-infiserte celler. Fem femganger fortynninger ble laget direkte i mikrotiterbrettene ved å anvende et robotsystem.

5 Ubehandlete viruskontroller og HeLa-cellekontroller ble inkludert i hver test. Omtrent 100 TCID₅₀ med respiratorisk syncytialvirus ble tilsatt til to av de tre rader i et volum på 50 μ l. Det samme volum med medium ble tilsatt til den tredje rad for å måle forbindelsenes cytotoxisitet ved

10 de samme konsentrasjoner som de anvendt for å måle den antivirale aktivitet. Etter to timer inkubasjon ble en suspensjon (4×10^5 celler/ml) av HeLa-celler tilsatt til alle brønner i et volum på 50 μ l. Kulturene ble inkubert ved 37°C i en 5% CO₂-atmosfære. Syv dager etter infeksjon ble

15 cytotoxisiteten og den antivirale aktivitet undersøkt spektrofotometrisk. Til hver brønn i mikrotiterbrettet, ble 25 μ l av en løsning med MTT (3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid) tilsatt. Brettene ble ytterligere inkubert ved 37°C i 2 timer, hvorefter mediumet ble

20 fjernet fra hver kopp. Oppløsning av formazankrystallene ble oppnådd ved tilsetting av 100 μ l 2-propanol. Fullstendig oppløsning for formazankrystallene ble oppnådd etter at brettene hadde blitt plassert på en platerister i 10 min. Til sist ble absorbansene lest i et åtte-kanals computer-

25 kontrollert fotometer (Multiskan MCC, Flow Laboratories) ved to bølgelengder (540 og 690 nm). Den målte absorbans ved 690 nm ble automatisk trukket fra absorbansen ved 540 nm, for å eliminere effektene av ikke-spesifikk absorpsjon.

Spesielle IC₅₀-, CC₅₀- og SI-verdier er listet i tabell 9

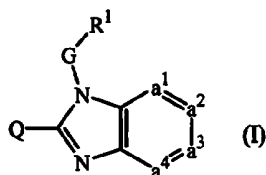
30 under.

Tabell 9

For. nr.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
87	0,00032	10,12	31623
10	0,0006	37,86	63096
88	0,002	20	10000
67	0,004	63,40	15849
13	0,0126	>100,08	>7943
58	0,0501	79,41	1585
11	0,1259	9,95	79
80	1,2589	>99,45	>79

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel



et addisjonssalt, kvaternært amin eller en stereokjemisk
5 isomer form derav hvori

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representerer et bivalent radikal med formel

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2);

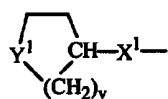
$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-3);

10 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (a-4); eller

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-5);

hvori hvert karbonatom i radikalene eventuelt kan være
substituert med halo eller C_{1-6} alkyl;

Q er et radikal med formel



(b-5)

15

Y^1 er et bivalent radikal med formel $-\text{NR}^2-$;

X^1 er NR^4 ;

v er 2;

G er C_1-C_4 -alkandiyl substituert med hydroksy, C_{1-6} alkyl-
20 oksy,

$\text{HO}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$, C_{1-6} alkyloksy($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$;

R^1 er fenyl; eller 2-pyridyl eventuelt substituert med
halo, C_{1-6} alkyl, fenyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ eller $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

n er 1 eller 2;

R^2 er hydrogen eller C_{1-10} alkyl substitueret med amino;

R^4 er hydrogen.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ er et radikal med formel (a-1) eller (a-2).

3. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori G er metylen substitueret med hydroksy, C_{1-6} -alkyloksy, $HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$ eller C_{1-6} alkyloksy $(-CH_2-CH_2-O)_n$, og
n er 1 eller 2.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er
[(A), (S)]-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyll]-1-[(6-brom-2-pyridinyll)etoksymetyl]-1H-benzimidazol-2-amin;
[(A), (S)]-N-[1-(2-aminopropyl)-4-piperidinyll]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin; ($\pm$)-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyll]-1-[(2-metoksyetoksy)(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin; N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyll]-6-klor-1-[(2-metoksyetoksy)(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-4-metyl-1H-benzimidazol-2-amin-trihydroklorid-trihydrat; [(A), (R)]-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyll]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin-monohydrat; ($\pm$)-N-[1-(2-aminopropyl)-4-piperidinyll]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin; [(A), (S)]-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyll]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin-monohydrat; ($\pm$)-N-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyll]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin; [(A), (R)]-N-[1-(2-aminopropyl)-4-piperidinyll]-1-[etoksy(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin-monohydrat; ($\pm$)-N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyll]-1-[(6-brom-2-pyridinyll)etoksymetyl]-2-benzimidazol-2-amin; ($\pm$)-N-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyll]-1-[(2-etoksyetoksy)(6-metyl-2-pyridinyll)metyl]-1H-benzimidazol-2-amin; [(B), (S)] N-[1-(2-aminopropyl)-4-piperidinyll]-1-[etoksy(6-metyl-2-

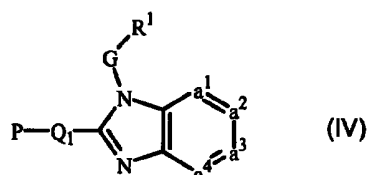
pyridinyl)metyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin-monohydrat; (±)-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-3-[(2-metoksyetoksy)(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-7-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amin; (±)-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-1-[(2-etoksyetoksy)(6-fenyl-2-pyridinyl)metyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin; (±)-*N*-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidinyl]-1-[(2-metoksyetoksy)(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin; (±)-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-1-[(6-brom-2-pyridinyl)etoksy-metyl]-4-metyl-1*H*-benzimidazol-2-amin-monohydrat; [(*A*), (*R*)]-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-1-[(6-brom-2-pyridinyl)etoksymetyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin; (±)-*N*-[1-(2-amino-3-metylbutyl)-4-piperidinyl]-1-[(6-brom-2-pyridinyl)etoksymetyl]-1*H*-benzimidazol-2-amin; et addisjonssalt, kvaternært amin eller en stereokjemisk isomer form derav.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse som en medisin.

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer, og som aktiv ingrediens en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som beskrevet i et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

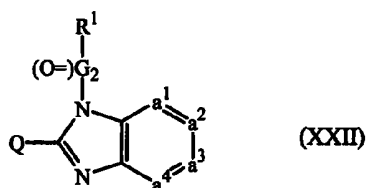
7. Fremgangsmåte ved fremstilling av en sammensetning ifølge krav 6, karakterisert ved at en farmasøytisk akseptabel bærer blandes tett med en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som beskrevet i et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

8. Intermediat med formel



med R^1 , G og $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ definert som i krav 1, P er en beskyttelsesgruppe, og Q_1 er definert som Q ifølge krav 1
 5 forutsatt at den er fri for R^2 -substituenten.

9. Intermediat med formel

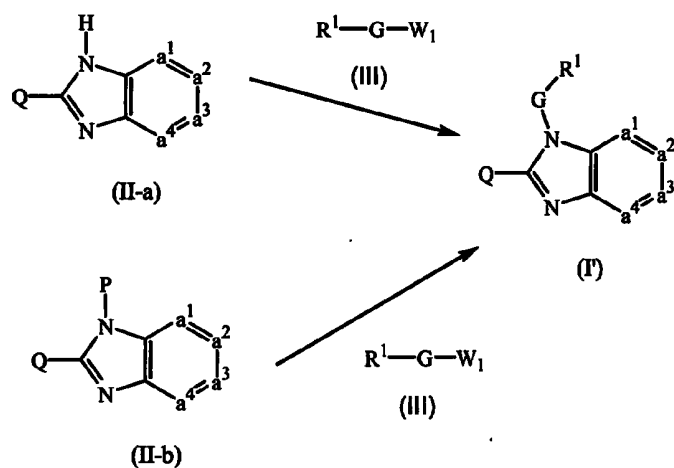


med R^1 , Q og $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ definert som i krav 1, og $(O=)G_2$ er et karbonylderivat av G, G er definert ifølge krav 1.

10 10. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1,

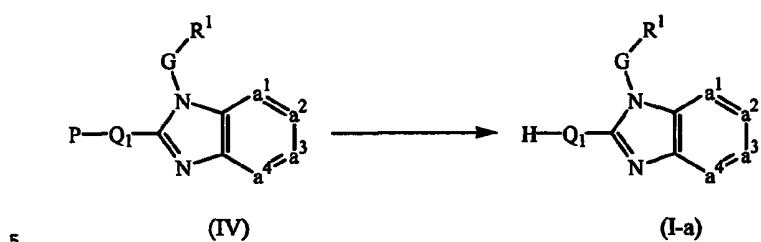
karakterisert ved

a) å reagere et intermediat med formel (II-a) eller (II-b) med et intermediat med formel (III)



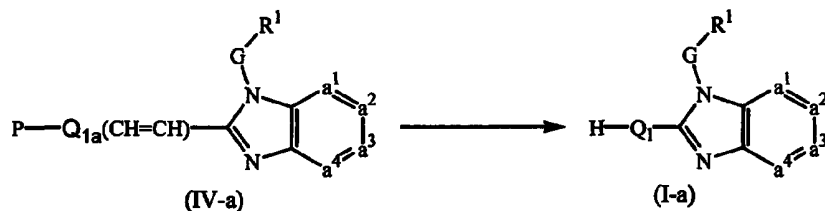
med R^1 , G, Q og $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ definert som i krav 1, og W_1 er en passende utgående gruppe, i nærvær av en passende base og i et passende reaksjonsinert løsningsmiddel;

b) å avbeskytte et intermediat med formel (IV)



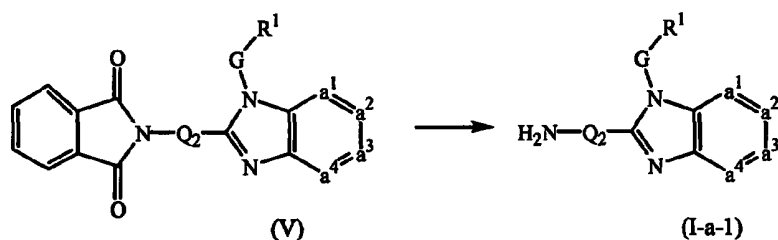
med R^1 , G, og $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ definert som i krav 1, $H-Q_1$ er definert som Q ifølge krav 1 forutsatt at R^2 er hydrogen, og P er en beskyttelsesgruppe;

10 c) å avbeskytte og redusere et intermediat med formel (IV-a)



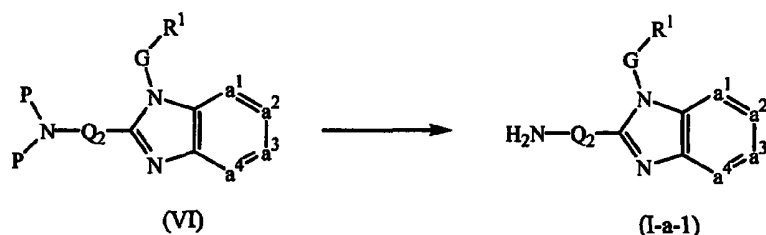
15 med R^1 , G, og $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ definert som i krav 1, $H-Q_1$ er definert som Q ifølge krav 1 forutsatt at R^2 er hydrogen, $Q_{1a}(CH=CH)$ er definert som Q_1 forutsatt at Q_1 omfatter en umettet binding, og P er en beskyttelsesgruppe;

d) å avbeskytte et intermediat med formel (V)



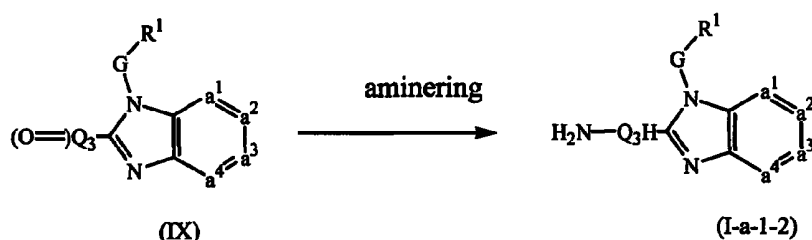
med R^1 , G, og $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ definert som i krav 1, og H_2N-Q_2 er definert som Q ifølge krav 1;

e) å avbeskytte et intermediat med formel (VI)



5 med R^1 , G, og $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ definert som i krav 1, og H_2N-Q_2 er definert som Q ifølge krav 1 og P er en beskyttelsesgruppe;

g) aminering av et intermediat med formel (IX)



10 med R^1 , G, og $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ definert som i krav 1, og H_2N-Q_3H er definert som Q ifølge krav 1, i nærvær av et passende amineringsreagens;

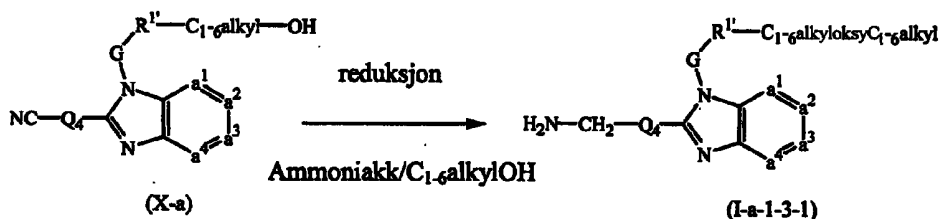
h) å redusere et intermediat med formel (X)



15 med R^1 , G, og $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ definert som i krav 1, og $H_2N-CH_2-Q_4$ er definert som Q ifølge krav 1 forutsatt at Q omfatter en $-CH_2-NH_2$ -enhet, i nærvær av et passende reduk-

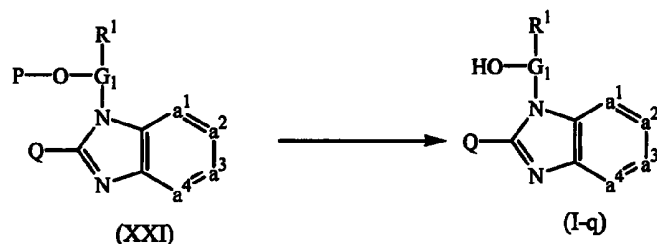
sjonsmiddel;

i) å redusere et intermediat med formel (X-a)



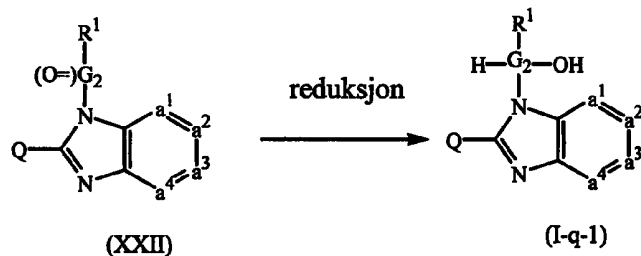
med G, og -a¹=a²-a³=a⁴- definert som i krav 1, H₂N-CH₂-Q₄ er definert som Q ifølge krav 1 forutsatt at Q omfatter en -CH₂-NH₂-enhet, og R¹ er definert som R¹ ifølge krav 1 forutsatt at den omfatter minst en substituent, i nærvær av et passende reduksjonsmiddel og passende løsningsmiddel;

q) å avbeskytte et intermediat med formel (XXI),



med R¹, Q og -a¹=a²-a³=a⁴- definert som i krav 1, og HO-G₁ er definert som G ifølge krav 1 forutsatt at G er substituert med hydroksy eller HO-(CH₂CH₂O-)_n;

r) å redusere et intermediat med formel (XXII)



med R¹, Q og -a¹=a²-a³=a⁴- definert som i krav 1, og H-G₂-OH er definert som G ifølge krav 1 forutsatt at G er substituert med hydroksy og karbonatomet som bærer hydroksysubsti-

tuenten også bærer minst ett hydrogen, i nærvær av et passende reduksjonsmiddel.

og, om ønsket, å omdanne forbindelser med formel (I) til hverandre ved å følge kjente transformasjoner i faget, og
5 videre, om ønsket, å omdanne forbindelsene med formel (I), til et terapeutisk aktivt ikke-toksisk syreaddisjonssalt ved behandling med en syre, eller til et terapeutisk aktivt ikke-toksisk baseaddisjonssalt ved behandling med en base, eller omvendt, å omdanne syreaddisjonssaltformen til den
10 frie base ved behandling med alkali, eller å omdanne baseaddisjonssaltet til den frie syre ved behandling med syre; og, om ønsket, å fremstille stereokjemisk isomere former eller kvaternære aminer derav.