



(12) PATENT

(19) NO

(11) 326686

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

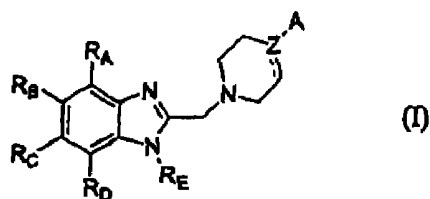
C07D 235/14 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 15/10 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01) M. flere

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20033959	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.03.06 PCT/US02/07791
(22)	Inng.dag	2003.09.08	(85)	Videreføringsdag	2003.09.08
(24)	Løpedag	2002.03.06	(30)	Prioritet	2001.03.09, US, 803537 2001.06.05, US, 874484 2001.12.14, US, 017939
(41)	Alm.tilgj	2003.11.10			
(45)	Meddelt	2009.01.26			
(73)	Innehaver	Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road, IL60064-3500 ABBOTT PARK, US			
(72)	Oppfinner	Marlon D Cowart, 43 East Dahlia Lane, IL60073 ROUND LAKE BEACH, US Teodozj Kolas, 118 Walden Lane, IL60046 LAKE VILLA, US Jeffrey J Rohde, 1615 Washington Street, Evanston, IL 60202, US Andrew O Stewart, 1289 Thornbury Lane, Libertyville, IL 60048, US Pramila A Bhatia, 1602 Mulberry Drive, Libertyville, IL 60048, US Jerome F Daanen, 4137 Nantucket Place, Racine, WI 53405, US Jorge D Brioni, 343 Chesterfield Lane, Vernon Hills, IL 60061, US Meena V Patel, 3183 Prairie Ridge Road, IL60048 GREEN OAKS, US			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO			

(54)	Benevnelse	Benzimidazolere som er nyttige i behandling av seksuell dysfunksjon
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av forbindelser med formel (I) for behandlingen av seksuell dysfunksjon og sammensetninger inneholdende forbindelser med formel (I) for behandlingen av seksuell dysfunksjon.



Teknisk felt

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av benzimidazoler og sammensetninger inneholdende disse forbindelser for behandlingen av seksuell dysfunksjon.

5 Oppfinnelsens bakgrunn

Prekliniske bevis indikerer at dopamin (DA) spiller en rolle i penilereksjon hos pattedyr. Seksuell stimulering kan initieres ved sensorisk (erotisk) informasjon som når cerebralkorteksen hos pattedyr. Cerebralkorteksen har ekstensive neuronalforbindelser med limbiske strukturer som amygdala, samt midthjerne strukturer som den periaqueductale grå masse (PAG) og hypothalamus. To viktige kjerner i hypothalamusen er det mediale preoptiske område (MPOA) og den paraventrikulære nukleus (PVN). MPOA- og PVN-nukleuser spiller en kritisk rolle i seksuell atferd da bilaterale lesjoner i disse områder fullstendig eliminerer mannlig seksuell atferd. Den incerto-hypotalamiske dopaminergiske bane som innerverer PVN- og MPOA-nukleusene har blitt assosiert med den pro-erektile effekt av DA-midler.

Systemisk administrasjon av DA-reseptoragonister som apomorfin ((6aR) 5,6,6a,7-tetrahydro-6-metyl-4H-dibenzo-[de,g]kinolin-10,11-diol), kinpirol og (-)3-(3-hydroksyfenyl)-N-propylpiperidin (3-PPP) fremmer penilereksjon i rotter, en effekt blokkert av haloperidol, en sentral DA-antagonist. Da den erektogene effekt ikke kan blokkeres av domperidon, en perifer DA-antagonist, er det antatt at den pro-erektile effekt av DA-agonister medieres sentralt (Andersson K og Wagner G, Physiology of penile erection, Physiol Rev (1995) 75:191-236; deGroat W og Booth A, Neural Control of Penile Erection, i: Nervous control of urogenital system, vol. 3, (red. Maggi, C) (1993) s. 467-524, Hardwood Academic Publisher, Chur, Switzerland; og Moreland RB, Nakane M, Hsieh G og Brioni JD, Prospectives for Pharmacotherapy of Male Erectile Dysfunction, Curr Opin CPNS Invest Drugs (2000) 2:283-302).

Kliniske data indikerer også at DA-systemer i CNS spiller en rolle for reguleringen av mannlig seksuell atferd som indikert ved den seksuelle stimulerende effekt av L-dopa i Parkinsons pasienter og ved den pro-erektile effekt av apomorfin i mennesker (Morales A, Greaton J, Johnston B og Adams M, Oral og Topical Treatment of Erectile Dysfunction: present and future, i: Urologic Clinics of North America, (1995) vol. 22, s. 879-886; Padma-Nathan H, Auerbach S, Lewis R, Lewand M og Perdok R, Efficacy and saftety of apomorphine SL vs. placebo for male erectile dysfunction (MED), Urology (1999) 161:214 (abstract 821); og Dula E, Keating W, Siami P, Edmonds A, O'Neil J, Efficacy and safety of fixed dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction, Urology (2000) 56:130-135).

DA-reseptorer tilhører en superfamilie av proteinreseptorer som signaliserer tvers over cellemembranen ved kobling til intracellulære GTP-bindingsproteiner. Flere G-proteiner har blitt identifisert (inklusive Gs, Gq og Gi) som fører til spesifikke intracellulære hendelser (Milligan G og Rees S, Chimaeric G proteins: their potential use in drug discovery, Trends Pharmacol Sci (1999) 20:118-124).

Det er fem kjente DA-reseptorer som er klassifisert i to grupper, D₁-lignende og D₂-lignende. De D₁-lignende-reseptorer inkluderer D₁ og D₅. De D₂-lignende-reseptorer inkluderer D₂, D₃ og D₄ (Missale C, Nash S, Robinson S, Jaber M og Caron M, Dopamine receptors: from structure to function, Physiol Rev (1998) 78:189-225). De D₁-lignende-familiereseptorundertyper er G_s-koblet og kan aktivere adenylatcyklase. De D₂-lignende-familiereseptorundertyper er G_i-koblede og de øker intracellulært kalsiumnivå og hemmer adenylatcyklase.

D₁-lignende-familiemedlemmer er G_s-koblede reseptorer som kan aktivere adenylatcyklase. D₁-reseptoren er den mest abundante og utbredte DA-reseptor i CNS både ved mRNA-

ekspressjon og ved immunohistokjemiske studier (Vallone D, Picetti R og Borrelli E, Structure and function of dopamine receptors, *Neurosci Biobehav Rev* (2000) 24:125-132). Det er funnet i striatum, nukleus accumbens og lukttuberkel samt
5 det limbiske system, hypotalamus og talamus. D₁-reseptor-ekspressjonen har blitt rapportert i hjertet og nyrene, og til tross for at funksjonen til disse perifere D₁-reseptorer gjenstår å bli avklart, har dens rolle i kontrollen av hemodynamiske variabler blitt bekreftet. D₅-reseptoren,
10 selv som har en høyere affinitet for DA enn D₁-reseptoren, er spredt fordelt i CNS uten noe bevis for ekspressjon utenfor CNS.

De D₂-lignende-familiemedlemmer er G_i-koblede reseptorer som hemmer adenylatcyklase og øker intracellulære kalsium-
15 nivåer. D₂-reseptoren er den mest abundante av de D₂-lignende-reseptorer og er lokalisert i hjerneområder slik som striatum og substantia nigra, og i perifere områder slik som hjertet, hypofysekjertelen og nyren. D₃-reseptoren finnes rikelig i Callejas øyer med distinkte kluster popu-
20 lasjoner i de ventrale striatum/nukleus accumbensområder, lukttuberkel, dendate gyrus og striatal korteks (Suzuki M, Hurd Y, Sokoloff P, Schwartz J and Sedwall G, D₃ dopamine receptor mRNA is widely express in human brain, *Brain Res* (1998) 779:58-74).

25 Ekspressjon av D₄-reseptoren har blitt dokumentert ved in situ RNA-hybridisering og immunohistokjemiske studier. Nylig viste studier at D₄-ekspressjon er høyest i den entorhinale korteks, lateral septal nukleus, hippocampus og det mediale preoptiske område av hypotalamus (Primus R,
30 Thurkauf A, Xu J, Yevich E, Mcinerney S, Shaw K, Tallman J og Gallagher D, Localization and characterization of dopamine D₄ binding sites in rat and human brain by use of the novel D₄ receptor-selective ligand [³H]NGD 94-1, *J Pharmacol Exp Ther* (1997) 282:1020-1027). Lokalisering av
35 D₄ er distinkt fra fordelingen av D₂ i hjernen, da D₂-reseptorer er mest abundante i striatale områder. Ekspre-

sjonen av D₄-reseptorer i MPOA i hypotalamusen er viktig for fremmingen av penilereksjon i betraktning av hypotalamusens rolle som et område for integrasjon mellom korteksen og spinalbanene. Deltagelsen av D₄-reseptorer i andre CNS-områder, talamisk, subthalamisk og spinal kan ikke ekskluderes.

US 3,472,854 til Sterling bringer for dagen benzimidazolforbindelser nyttige som beroligende midler, sedativer, skjelettmuskelavslappende midler, adrenolytiske midler, hypotermiske midler, anti-konvulsanter, hypotensive midler, og kardiovaskulære midler.

Sule et al. beskriver 2-(N4-substituerte-N1-piperazinyl)-metyl-5-(eller 6)-substituerte benzimidazoler som potensielt å inneha anti-helminthisk aktivitet. Spesielt beskriver referansen syntesen av 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol, selv om forbindelsen ikke ble ansett effektivt som et anti-helminthiskum. Bull. Haffkine Inst., 1978, 6(2), 62-64.

US 5,792,768 til Merck Sharp and Dome bringer for dagen benzimidazolforbindelser som D₄-antagonister og nyttige antipsykotiske midler.

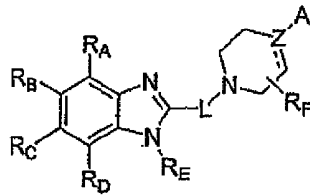
US 5,714,498 til Merck Sharp and Dome bringer for dagen benzimidazolforbindelser som D₄-ligander for forstyrrelser i dopaminsystemet inklusive schizofreni, depresjon, kvalme, Parkinsons sykdom, tardiv dyskinesi, forstyrrelser i hypotalamisk hypofyse funksjon, øver gastrointestinale forstyrrelser, legemiddelmisbruk, antipsykotiske samt kardiovaskulære forstyrrelser.

Foreliggende oppfinnelse identifiserer en terapeutisk anvendelse for benzimidazoler med formel (I) i behandlingen av seksuell dysfunksjon hos pattedyr. Mer spesielt er disse forbindelser nyttige i behandlingen av seksuell dysfunksjon

inklusive, men ikke begrenset til, mannlig erektildysfunksjon (MED).

Oppsummering av oppfinnelsen

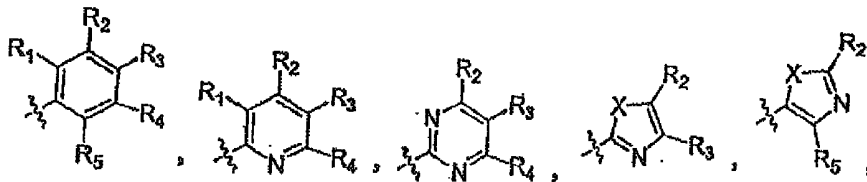
Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I)



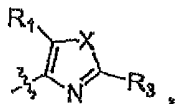
(I)

et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, amid, eventuelt i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori

10 A er valgt fra gruppen bestående av



eller



15 X er S;

L er valgt fra gruppen bestående av CH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$ og $CH_2CH_2CH_2CH_2$;

R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyltio, cyano, halogen, hydroksy, nitro, -NZ₁Z₂, (NZ₁Z₂)karbonyl og (NZ₁Z₂)sulfonyl hvori Z₁ og Z₂ hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylkarbonyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl og formyl;

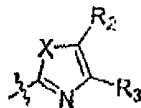
R_A, R_B, R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyl, formyl og halogen;

R_E er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, pyrrolidinkarbonyl og (NZ₁Z₂)karbonyl;

R_F er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C₁-C₆-alkyl;

Z er valgt fra gruppen bestående av N, C og CH; og

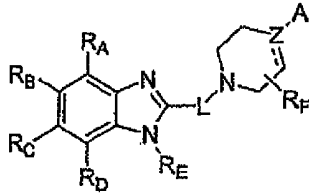
--- er en binding når Z er C og --- er fraværende når Z er N eller CH, forutsatt at når A er



og X er S så er R₂ og R₃ forskjellig fra hydrogen for fremstilling av et medikament egnet for behandling av seksuell dysfunksjon i et pattedyr.

20 Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

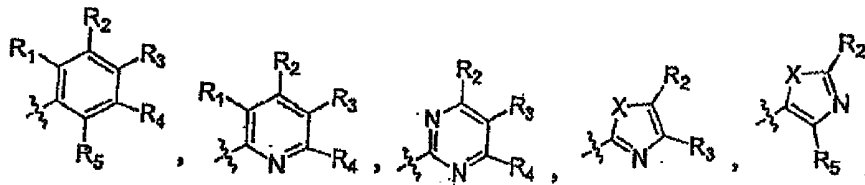
I sin prinsipielle utførelse, vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I)



(I)

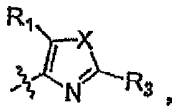
et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, amid, eventuelt i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori

A er valgt fra gruppen bestående av



5

eller



X er S;

10 L er valgt fra gruppen bestående av CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ og $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkyltio, cyano, halogen, hydroksoy, nitro, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$,

15 (NZ_1Z_2) karbonyl og (NZ_1Z_2) sulfonyl hvori Z_1 og Z_2 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylkarbonyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl og formyl;

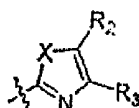
R_A , R_B , R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, formyl og halogen;

R_E er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, pyrrolidinkarbonyl og (NZ_1Z_2) karbonyl;

R_F er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C_1 - C_6 -alkyl;

5 Z er valgt fra gruppen bestående av N, C og CH; og

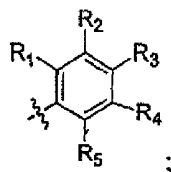
--- er en binding når Z er C og --- er fraværende når Z er N eller CH, forutsatt at når A er



og X er S så er R_2 og R_3 forskjellig fra hydrogen for
10 fremstilling av et medikament egnet for behandling av seksuell dysfunksjon i et pattedyr.

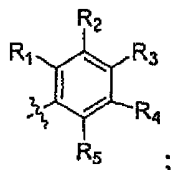
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
15 forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er N; --- er fraværende; og L og A er som definert i formel (I).

20 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra
25 hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er N; --- er fraværende; A er



og L, R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er som definert i formel (I).

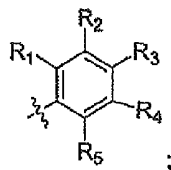
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
 5 forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH₂; Z er N; --- er fraværende; A er



10

R₂, R₃ og R₄ er hver hydrogen; og R₁ og R₅ er som definert i formel (I).

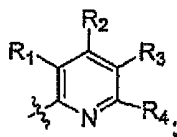
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
 15 forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH₂; Z er N; --- er fraværende; A er



20

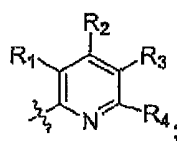
R₁, R₂, R₄ og R₅ er hver hydrogen; og R₃ er som definert i formel (I).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er N; --- er fraværende; A er



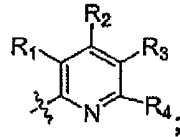
og L, R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er som definert i formel (I).

10 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH_2 ; Z er N; --- er fraværende; A er



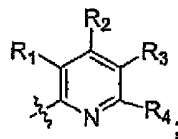
R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen; og R_1 er som definert i formel (I).

20 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C , R_D , R_E og R_F hver er hydrogen; L er CH_2 ; Z er N; --- er fraværende; A er



og R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

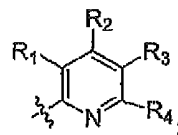
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
 5 forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; R_F er alkyl; L er CH_2 ; Z er N; --- er fraværende; A er



10

og R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen; og R_1 er som definert i formel (I).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
 15 forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; R_F er alkyl hvori alkylet er metyl; L er CH_2 ; Z er N; --- er fraværende; A er

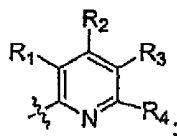


20

og R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

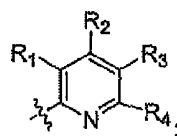
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en

forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er N; --- er
5 fraværende; A er



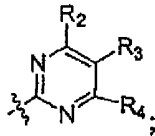
R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er hver uavhengig valgt fra hydrogen eller hydroksey; og L er som definert i formel (I).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
10 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH_2 ;
15 Z er N; --- er fraværende; A er



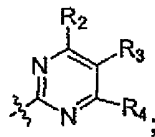
R_1 , R_2 og R_4 er hver hydrogen; og R_3 er hydroksey.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
20 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er N; --- er fraværende; A er



og L, R₂, R₃ og R₄ er som definert i formel (I).

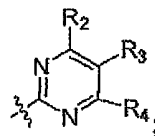
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
 5 forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH₂; Z er N; --- er fraværende; A er



10

og R₂, R₃ og R₄ er hver hydrogen.

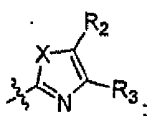
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
 15 forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A, R_B, R_C, R_D, R_E og R_F hver er hydrogen; L er CH₂; Z er N; --- er fraværende; A er



og R₂, R₃ og R₄ er hver hydrogen.

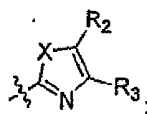
20 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra

hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er N; --- er fraværende; A er



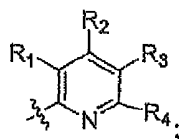
og X, L, R₂ og R₃ er som definert i formel (I).

- 5 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH₂;
10 Z er N; --- er fraværende; A er



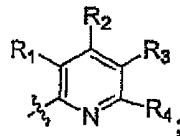
R₂ og R₃ er hver hydrogen; og X er S.

- I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er valgt fra alkoksykarbonyl, alkykarbonyl, alkyl, arylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, heterocyklekarbonyl eller (NZ₁Z₂)karbonyl; Z er N; --- er fraværende; A er
15
20



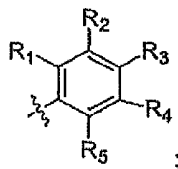
Z₁, Z₂, L, R₁, R₂, R₃ og R₄ er som definert i formel (I).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er valgt fra alkoksykarbonyl, alkylkarbonyl, (NZ_1Z_2) karbonyl, eller heterocyklekarbonyl hvori heterocykledelen av nevnte heterocyklekarbonyl er pyrrolidinyll; R_F er hydrogen; L er CH_2 ; Z er N; --- er fraværende; A er



R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen; og Z_1 , Z_2 og R_1 er som definert i formel (I).

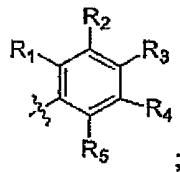
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er CH; --- er fraværende; A er



og L, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er som definert i formel (I).

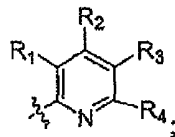
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra

hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH_2 ;
 --- er fraværende; Z er CH; A er



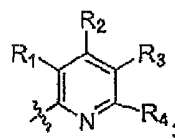
5 R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen; og R_1 og R_5 er som definert i formel (I).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et
 10 pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er CH; --- er fraværende; A er



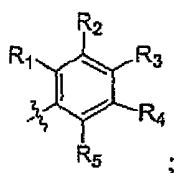
og L, R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er som definert i formel (I).

15 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et
 20 pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH_2 ;
 --- er fraværende; Z er CH; A er



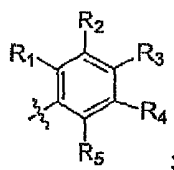
R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen; og R_1 er som definert i formel (I).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er C; --- er en binding; A er



og L, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er som definert i formel (I).

10 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH_2 ; Z er C; --- er en binding; A er



R_2 , R_3 , R_4 er hver hydrogen; og R_1 og R_5 er som definert i formel (I).

20 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon i et menneske inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra

- 2-{{4-(3-metylpiperidin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
- 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;
- 5 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
- 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-{{4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
- 10 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
- 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
- 15 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
- 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzinitril;
- 2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 20 2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
- 25 2-{{4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
- 2-[[4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
- 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 30 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-[[4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-[[4-(6-metylpiperidin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 35 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-[[{(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-

benzimidazol;

2-(((2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-benzimidazol;

5 N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl)metansulfonamid;

2-([4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-1H-benzimidazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
10 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske hvori forbindelsen er valgt fra 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et
15 farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse i fremstillingen av et medikament egnet for å
20 behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske hvori forbindelsen er valgt fra 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-bis((L)tartrat).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
25 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske hvori forbindelsen er valgt fra 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et
30 farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse i fremstillingen av et medikament egnet for å

behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske hvori forbindelsen er valgt fra 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra:

2-([4-(3-metylpiperidin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;
 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-([4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)karbonyl)-1H-benzimidazol;
 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-

benzimidazol-1-karboksamid;
 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonnitril;
 2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 5 2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 10 2-[[4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 2-[[4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimi-
 15 dazol;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 2-[[4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-
 20 benzimidazol;
 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 2-[[2S]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 25 2-[[2R]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-
 3-yl)metansulfonamid;
 2-[[4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-
 30 benzimidazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester
 eller amid derav i kombinasjon med en farmasøytisk
 akseptabel bærer.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-
 35 pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et
 farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i
 kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer i

fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
5 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol bis((L)-tartrat) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer i fremstillingen av et medikament egnet
10 for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon
20 og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid
25 derav i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
30 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske eller et farmasøytisk akseptabelt

salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en fosfodiesterase 5-inhibitor inklusive, men ikke begrenset til, sildenafil eller vardenafil.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
 5 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlige seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske hvori forbindelsen med formel (I)
 10 er valgt fra:

2-{{4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl}nikotinitril};
 15 5,7-dibrom-2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 5-fluor-2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 20 isobutyl 2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
 2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 25 N,N-dimetyl-2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
 2-{{4-fenylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl}benzonnitril};
 2-{{4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 30 2-{{4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 4-{{4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl}fenol};
 35 2-{{4-{{2-(metyltio)fenyl}piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol};

- 2-([4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-([4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl)-1H-benzimi-
 dazol;
 5 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 2-([4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-ben-
 zimidazol;
 10 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-ben-
 zimidazol;
 2-([(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl)-1H-
 benzimidazol;
 2-([(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl)-1H-
 15 benzimidazol;
 N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-
 3-yl)metansulfonamid;
 2-([4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-ben-
 zimidazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester,
 20 eller amid derav i kombinasjon med en forfodiesterase 5-
 inhibitor inklusive, men ikke begrenset til, sildenafil
 eller vardenafil.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-
 25 pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et
 farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i
 kombinasjon med en fosfordiesterase 5-inhibitor inklusive,
 men ikke begrenset til, sildenafil eller vardenafil i
 fremstillingen av et medikament egnet for å behandle
 30 seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon
 og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-
 pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol bis((L)-
 35 tartrat) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester
 eller amid derav i kombinasjon med en fosfordiesterase 5-

inhibitor inklusive, men ikke begrenset til, sildenafil eller vardenafil i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en fosfodiesterase 5-inhibitor inklusive, men ikke begrenset til, sildenafil eller vardenafil i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en fosfodiesterase 5-inhibitor inklusive, men ikke begrenset til, sildenafil eller vardenafil i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en adrenergisk reseptorantagonist inklusive, men ikke begrenset til, terazosin, prazosin eller tamsulosin i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra

- 5 2-([4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;
 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 10 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-([4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 15 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
 20 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzotitril;
 2-([4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-([4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 25 2-([4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-([4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-([4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 30 2-([4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-([4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 35 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

2-[[4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;

2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;

5 2-[[[(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;

2-[[[(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;

10 N-[2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl]metansulfonamid;

2-[[4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en adrenergisk reseptorantagonist inklusive, men ikke begrenset til, 15 terazosin, prazosin eller tamsulosin i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse 20 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse 2-[[4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en adrenergisk reseptorantagonist inklusive, men ikke begrenset til, 25 terazosin, prazosin eller tamsulosin i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse 30 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse 2-[[4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol bis((L)tartrat) i kombinasjon av en adrenergisk reseptorantagonist inklusive, men ikke begrenset til, terazosin, prazosin eller tamsulosin i 35 fremstillingen av et medikament egnet for å behandle

seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
5 forbindelse 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en adrenergisk reseptorantagonist inklusive, men ikke begrenset til, terazosin, prazosin eller tamsulosin i fremstillingen av et
10 medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
15 forbindelse 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en adrenergisk reseptorantagonist inklusive, men ikke begrenset til, terazosin, prazosin eller tamsulosin i fremstillingen av et
20 medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
25 forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en dopaminagonist inklusive, men ikke begrenset til, apomorfin i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon
30 og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra

2-([4-(3-metylpiperidin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;
 5 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-([4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 10 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 15 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzinitril;
 2-[(4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 20 2-[(4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 25 2-([4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-[(4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-[(4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 30 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-(6-metylpiperidin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 35 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-

benzimidazol;

2-{{{(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;

5 N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl}metansulfonamid;

2-{{4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en dopaminagonist inklusive, men ikke begrenset til, apomorfin i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse 2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en dopaminagonist inklusive, men ikke begrenset til, apomorfin i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse 2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol bis((L)tatrat) i kombinasjon av en dopaminagonist inklusive, men ikke begrenset til, apomorfin i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

30 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse 2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en dopaminagonist inklusive, men ikke begrenset til, apomorfin i

fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i kombinasjon med en dopaminagonist inklusive, men ikke begrenset til, apomorfin i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle seksuell dysfunksjon inklusive mannlig seksuell dysfunksjon og kvinnelig seksuell dysfunksjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle mannlig erektildysfunksjon.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra

2-[[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;
 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-

- ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 5 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonitril;
 2-[(4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimi-
 10 dazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-[(4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 2-[(4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 15 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-[(4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimi-
 20 dazol;
 2-[(4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-ben-
 zimidazol;
 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-ben-
 zimidazol;
 25 2-[[2S]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 2-[[2R]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-
 30 3-yl}metansulfonamid;
 2-[(4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-ben-
 zimidazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester
 eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet
 for å behandle mannlig erektildysfunksjon.
- 35 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-
 pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et

farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle mannlig erektildysfunksjon.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
5 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-pyridin-2ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol bis((L)-tartrat) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle mannlig erektildysfunksjon.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
10 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-pyridin-2ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle mannlig erektildysfunksjon.

15 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet for å
20 behandle mannlig erektildysfunksjon.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen
25 av et medikament egnet for å behandle kvinnelig anorgasimi, klitoral erektil insuffisiens, vaginal blodfylling, dyspareuni eller vaginisme.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
30 forbindelse med formel (I) hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra

2-{{4-(3-metylpiperidin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;
 5 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
 10 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 15 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonitril;
 2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 20 2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 25 2-{{4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 30 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(6-metylpiperidin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 35 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[2S]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-

benzimidazol;

2-{{{(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-

benzimidazol;

N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-

5 3-yl)metansulfonamid;

2-([4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-

benzimidazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester

eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet

for å behandle kvinnelig anorgasimi, klitoral erektil

10 insuffisiens, vaginal blodfylling, dyspareuni eller

vaginisme.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse

en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-

pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et

15 farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i

fremstillingen av et medikament egnet for å behandle

kvinnelig anorgasimi, klitoral erektil insuffisiens,

vaginal blodfylling, dyspareuni eller vaginisme.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse

20 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-

pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol

bis((L)tartrat) i fremstillingen av et medikament egnet for

å behandle kvinnelig anorgasimi, klitoral erektil

insuffisiens, vaginal blodfylling, dyspareuni eller

25 vaginisme.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse

en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-

pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et

farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i

30 fremstillingen av et medikament egnet for å behandle

kvinnelig anorgasimi, klitoral erektil insuffisiens,

vaginal blodfylling, dyspareuni eller vaginisme.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse

en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en

forbindelse 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle kvinnelig anorgasimi, klitoral erektil
 5 insuffisiens, vaginal blodfylling, dyspareuni eller vaginisme.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen av et
 10 medikament egnet for å behandle en forstyrrelse valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, inflammatoriske forstyrrelser, oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitets-syndrom, Alzheimers sykdom, legemiddelmisbruk, Parkinsons sykdom,
 15 angst, stemningslidelser og depresjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra

20 2-{{4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;
 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 25 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 30 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 35 benzimidazol-1-karboksamid;

2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzotriazol;
 2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 5 2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-[[4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 10 2-[[4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 15 2-[[4-(2-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 20 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[[(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[[(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 25 N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl)metansulfonamid;
 2-[[4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester
 30 eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle en forstyrrelse valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, inflammatoriske forstyrrelser, oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitets-syndrom, Alzheimers sykdom, legemiddelmisbruk, Parkinsons sykdom, angst,
 35 stemningslidelser og depresjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-

pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle en forstyrrelse valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, 5 inflammatoriske forstyrrelser, oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitets-syndrom, Alzheimers sykdom, legemiddelmisbruk, Parkinsons sykdom, angst, stemningslidelser og depresjon i et menneske.

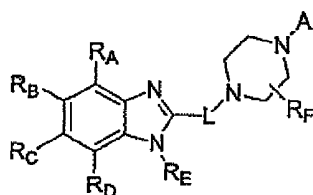
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse 10 en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol bis((L)tartrat) i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle en forstyrrelse valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, inflammatoriske forstyrrelser, 15 oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitets-syndrom, Alzheimers sykdom, legemiddelmisbruk, Parkinsons sykdom, angst, stemningslidelser og depresjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 2-[(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol eller 20 et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle en forstyrrelse valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, inflammatoriske forstyrrelser, oppmerksomhetssvikt- 25 hyperaktivitets-syndrom, Alzheimers sykdom, legemiddelmisbruk, Parkinsons sykdom, angst, stemningslidelser og depresjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av 6-[4- 30 (1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav i fremstillingen av et medikament egnet for å behandle en forstyrrelse valgt fra kardiovaskulære forstyrrelser, inflammatoriske forstyrrelser, 35 oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitets-syndrom, Alzheimers

sykdom, legemiddelmisbruk, Parkinsons sykdom, angst, stemningslidelser og depresjon i et menneske.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (II)



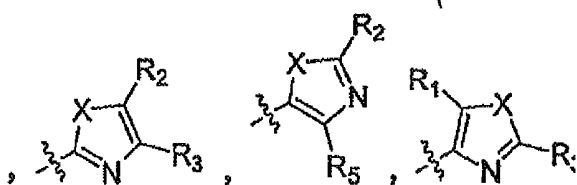
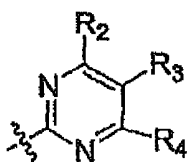
(II)

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, hvori

A er valgt fra

10



15

X er S;

L er valgt fra CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkyltio, cyano, halogen, hydroksoy, nitro, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$, (NZ_1Z_2) karbonyl og (NZ_1Z_2) sulfonyl hvori Z_1 og Z_2 hver er

20

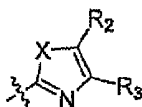
uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylkarbonyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl og formyl;

R_A, R_B, R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyl og halogen;

- 5 R_E er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, pyrrolidinkarbonyl og (NZ₁Z₂)karbonyl;

R_F er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C₁-C₆-alkyl;

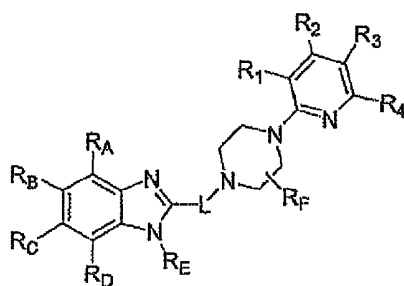
forutsatt at når A er



10

og X er S, så er R₂ eller R₃ forskjellig fra hydrogen.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (III)



(III)

15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, hvori

R₁, R₂, R₃ og R₄ hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyltio og hydroksy;

L er valgt fra gruppen bestående av CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ og $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, og halogen, hvori Z_1 og
5 Z_2 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylkarbonyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl og formyl;

R_E er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, pyrrolidinyllkarbonyl og (NZ_1Z_2) karbonyl; og

10 R_F er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og alkyl;

forutsatt at når R_F er hydrogen, så er minst en av R_1 , R_2 , R_3 eller R_4 forskjellig fra hydrogen.

44. Forbindelse ifølge krav 43, hvori

R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen
15 bestående av hydrogen og hydroksy;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen; og

R_E er hydrogen.

45. Forbindelse ifølge krav 43, hvori

20 R_1 , R_2 og R_4 hver er hydrogen;

R_3 er hydroksy;

L er CH_2 ;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen; og

R_E er hydrogen; og

R_F er hydrogen.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (III) hvori R₁, R₂, R₃ og R₄ hver er
5 uavhengig valgt fra hydrogen eller hydroksy forutsatt at minst en av R₁, R₂, R₃ og R₄ er hydroksy; R_A, R_B, R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; og L er som definert i formel (I).

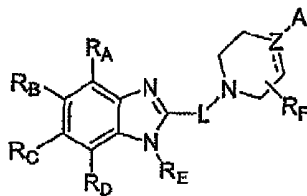
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
10 forbindelser med formel (III) hvori R₁, R₂ og R₄ hver er hydrogen; R₃ er hydroksy; L er CH₂; R_A, R_B, R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; og R_E og R_F er hver hydrogen.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse
15 forbindelser med formel (III) hvori R₁, R₂, R₃ og R₄ hver er hydrogen; L er CH₂; R_A, R_B, R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; og R_F er alkyl.

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (III) hvori R₁, R₂, R₃ og R₄ hver er
20 uavhengig valgt fra hydrogen eller alkylsulfonylamino forutsatt at minst en av R₁, R₂, R₃ eller R₄ er alkylsulfonylamino; R_A, R_B, R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; og R_F er som definert i formel (III).

25 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (III) hvori R₁, R₃ og R₄ hver er hydrogen; R₂ er alkylsulfonylamino; L er CH₂; R_A, R_B, R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; og R_E og R_F er hver hydrogen.

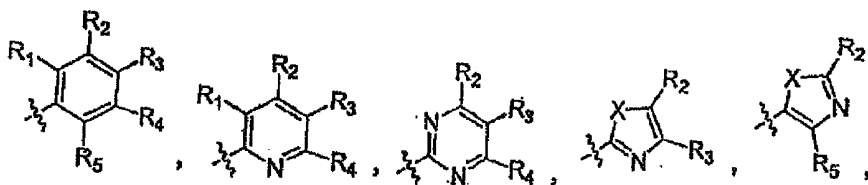
30 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (IV)



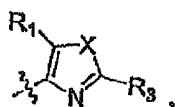
(IV)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid
derav, hvori

- 5 A er valgt fra gruppen bestående av



eller



- 10 X er S;

L er valgt fra CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ og $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$;

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkyltio, cyano, halogen, hydroksoy, nitro, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$,
15 (NZ_1Z_2) karbonyl og (NZ_1Z_2) sulfonyl hvori Z_1 og Z_2 hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylkarbonyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl og formyl;

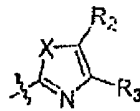
R_A , R_B , R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl og halogen;

R_E er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, pyrrolidinkarbonyl og (NZ_1Z_2) karbonyl;

R_F er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C_1 - C_6 -alkyl;

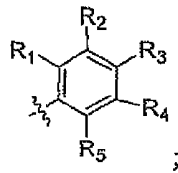
5 Z er valgt fra gruppen bestående av C og CH; og

--- er en binding når Z er C og --- er fraværende når Z er CH, forutsatt at når A er



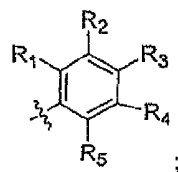
og X er S så er R_2 og R_3 forskjellig fra hydrogen.

10 I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (IV) hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er CH; --- er fraværende; A er



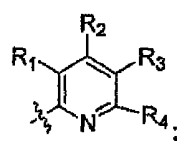
15 og L, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er som definert i formel (IV).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (IV) hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH_2 ; Z er CH; --- er fraværende; A er



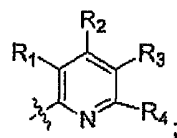
R₂, R₃ og R₄ er hver hydrogen; og R₁ og R₅ er som definert i formel (IV).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (IV) hvori R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er CH; --- er fraværende; A er



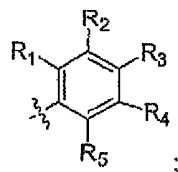
og L, R₁, R₂, R₃ og R₄ er som definert i formel (IV).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (IV) hvori R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH₂; Z er CH; --- er fraværende; A er



R₂, R₃ og R₄ er hver hydrogen; og R₁ er som definert i formel (IV).

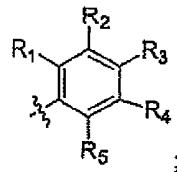
I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (IV) hvori R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E er hydrogen; Z er C; --- er en binding; og A er



20

og L, R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er som definert i formel (IV).

I en annen utførelse vedrører den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (IV) hvori R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra hydrogen eller halogen; R_E og R_F er hver hydrogen; L er CH_2 ; Z er C; --- er en binding; A er



5

R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen; og R_1 og R_5 er som definert i formel (IV).

Definisjoner i den foreliggende oppfinnelse

Som anvendt gjennom hele denne beskrivelse og de etterfølgende krav, har de følgende begreper de følgende betydningene:

Begrepet "alkenyl" som anvendt heri, refererer til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjede inneholdende fra 2 til 10 karboner og inneholdende minst en karbon-karbon dobbeltbinding dannet ved fjerningen av to hydrogen. Representative eksempler på alkenyl inkluderer, men er ikke begrenset til, etenyl, 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-heksenyl, 2-heptenyl, 2-metyl-1-heptenyl og 3-decenyl.

Begrepet "alkoksy" som anvendt heri, refererer til en alkylgruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom et oksygenatom. Representative eksempler på alkoksy inkluderer, men er ikke begrenset til, metoksy, etoksy, propoksy, 2-propoksy, butoksy, tert-butoksy, pentyloksy, og heksyloksy.

Begrepet "alkoksyalkoksy", som anvendt heri, refererer til en alkoksygruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en annen alkoksygruppe, som definert

heri. Representative eksempler på alkoksyalkoksy inkluderer, men er ikke begrenset til, tert-butoksymetoksy, 2-etoksyetoksy, 2-metoksyetoksy, og metoksymetoksy.

5 Begrepet "alkoksyalkyl", som anvendt heri, refererer til en alkoksygruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på alkoksyalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, tert-butoksymetyl, 2-etoksyetyl, 2-metoksyetyl, og metoksymetyl.

10 Begrepet "alkoksykarbonyl", som anvendt heri, refererer til en alkoksygruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en karbonylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på alkoksykarbonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, og
15 tert-butoksykarbonyl.

Begrepet "alkoksykarbonylalkyl", som anvendt heri, refererer til en alkoksykarbonylgruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på alkoksykarbonyl-
20 alkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, 3-metoksykarbonylpropyl, 4-etoksykarbonylbutyl og 2-tert-butoksykarbonyletyl.

Begrepet "alkoksysulfonyl", som anvendt heri, refererer til en alkoksygruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en sulfonylgruppe, som definert heri.
25 Representative eksempler på alkoksysulfonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metoksysulfonyl, etoksysulfonyl og propoksysulfonyl.

Begrepet "alkyl", som anvendt heri, refererer til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjede inneholdende fra 1 til 10
30 karbonatomer. Representative eksempler på alkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl,

isopentyl, neopentyl, n-heksyl, 3-metylheksyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylpentyl, n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, og n-decyl.

5 Begrepet "alkylkarbonyl", som anvendt heri, refererer til en alkylgruppe, som definert heri, festet til stammolekyl-
enheten gjennom en karbonylgruppe, som definert heri.
Representative eksempler på alkylkarbonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, acetyl, 1-oksopropyl, 2,2-dimetyl-1-
oksopropyl, 1-oksobutyl, og 1-oksopentyl.

10 Begrepet "alkylkarbonylalkyl", som anvendt heri, refererer til en alkylkarbonylgruppe, som definert heri, festet til stammolekyl-
enheten gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på alkylkarbonylalkyl inklu-
derer, men er ikke begrenset til, 2-oksopropyl, 3,3-di-
15 metyl-2-oksopropyl, 3-oksobutyl, og 3-oksopentyl.

Begrepet "alkylkarbonyloksy", som anvendt heri, refererer til en alkylkarbonylgruppe, som definert heri, festet til stammolekyl-
enheten gjennom et oksygenatom. Representative eksempler på alkylkarbonyloksy inkluderer, men er ikke
20 begrenset til, acetyloksy, etylkarbonyloksy, og tert-
butylkarbonyloksy.

Begrepet "alkylsulfinyl", som anvendt heri, refererer til en alkylgruppe, som definert heri, festet til stammolekyl-
enheten gjennom en sulfinylgruppe, som definert heri.
25 Representative eksempler på alkylsulfinyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metylsulfinyl og etylsulfinyl.

Begrepet "alkylsulfonyl", som anvendt heri, refererer til en alkylgruppe, som definert heri, festet til stammolekyl-
enheten gjennom en sulfonylgruppe, som definert heri.
30 Representative eksempler på alkylsulfonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metylsulfonyl og etylsulfonyl.

Begrepet "alkylsulfonylamino", som anvendt heri, refererer til en alkylsulfonylgruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en NH-gruppe. Representative eksempler på alkylsulfonylamino inkluderer, men er ikke
5 begrenset til, metylsulfonylamino og etylsulfonylamino.

Begrepet "alkyltio", som anvendt heri, refererer til en alkylgruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom et svovelatom. Representative eksempler på alkyltio inkluderer, men er ikke begrenset til, metylsulfanyl, etylsulfanyl, tert-butylsulfanyl, og heksylsulfanyl.
10

Begrepet "alkyltioalkyl", som anvendt heri, refererer til en alkyltiogruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på alkyltioalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metylsulfanylmetyl og 2-(etyl-sulfanyl)etyl.
15

Begrepet "alkynyl", som anvendt heri, refererer til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjedegruppe inneholdende fra 2 til 10 karbonatomer og inneholdende minst en karbon-karbon trippelbinding. Representative eksempler på alkynyl inkluderer, men er ikke begrenset til, acetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl, og 1-butynyl.
20

Begrepet "aryl", som anvendt heri, refererer til et monocyklisk ringsystem, eller et bicyklisk eller et tricyklisk kondensert ringsystem, hvori en eller flere av de kondenserte ringene er aromatiske. Representative eksempler på aryl inkluderer, men er ikke begrenset til, antracenylyl, azulenylyl, fluorenylyl, indanylyl, indenylyl, naftylyl, fenyl og tetrahydronaftylyl.
25

Arylgruppene i den oppfinnelse kan være substituert med 1, 2, 3, 4 eller 5 substituenten uavhengig valgt fra alkenyl, alkoksy, alkoksyalkoksy, alkoksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkoksysulfonyl, alkyl, alkylkar-
30

bonyl, alkylkarbonylalkyl, alkylkarbonyloksy, alkyltio, alkyltioalkyl, alkynyl, karboksy, karboksyalkyl, cyano, cyanoalkyl, etylendioksy, formyl, haloalkoksy, haloalkyl, halogen, hydroksy, hydroksyalkyl, merkapto, metylendioksy, 5 nitro, $-NZ_1Z_2$ og (NZ_1Z_2) karbonyl.

Begrepet "arylkarbonyl", som anvendt heri, refererer til en arylgruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en karbonylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på arylkarbonyl inkluderer, men er ikke 10 begrenset til, benzoyl og naftoyl.

Begrepet "karbonyl", som anvendt heri, refererer til en $-C(O)$ -gruppe.

Begrepet "karboksyl", som anvendt heri, refererer til en $-CO_2H$ -gruppe.

15 Begrepet "karboksyalkyl", som anvendt heri, refererer til en karboksygruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på karboksyalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, karboksymetyl, 2-karboksyetyl, og 3- 20 karboksypropyl.

Begrepet "cyano", som anvendt heri, refererer til en $-CN$ -gruppe.

Begrepet "cyanoalkyl", som anvendt heri, refererer til en cyanogruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Representative 25 eksempler på cyanoalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, cyanometyl, 2-cyanoetyl, og 3-cyanopropyl.

Begrepet "cykloalkyl", som anvendt heri, refererer til en mettett cyklisk hydrokarbongruppe inneholdende fra 3 til 8 30 karboner. Eksempler på cykloalkyl inkluderer cyklopropyl,

cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl og cyklooktyl.

Begrepet "cykloalkylkarbonyl", som anvendt heri, refererer til en cykloalkylgruppe, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en karbonylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på cykloalkylkarbonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, syklopropylkarbonyl, cyklobutylkarbonyl og cykloheksylkarbonyl.

Begrepet "etylendioksi", som anvendt heri, refererer til en $-O(CH_2)_2O$ -gruppe hvori oksygenatomene i etylendioksigruppen er bundet til stammolekylenheten gjennom et karbonatom som danner en 5-leddet ring eller oksygenatomene i etylendioksigruppen er festet til stammolekylenheten gjennom to nærliggende karbonatomer som danner en seksleddet ring.

Begrepet "formyl", som anvendt heri, refererer til en $-C(O)H$ -gruppe.

Begrepet "halo" eller "halogen", som anvendt heri, refererer til $-Cl$, $-Br$, $-I$ eller $-F$.

Begrepet "haloalkoksy", som anvendt heri, refererer til minst ett halogen, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en alkoksygruppe, som definert heri. Representative eksempler på haloalkoksy inkluderer, men er ikke begrenset til, 2-fluor-1-kloretoksy, klormetoksy, 2-fluoretoksy, trifluormetoksy og pentafluoretoksy.

Begrepet "haloalkyl", som anvendt heri, refererer til minst ett halogen, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på haloalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, klormetyl, 2-fluoretyl, trifluormetyl, pentafluoretyl, og 2-klor-3-fluorpentyl.

Begrepet "heterocykel" eller "heterocyklisk", som anvendt heri, refererer til et monocyklisk, bicyklisk, eller tri-cyklisk ringsystem. Monocykliske ringsystemer er eksemplifisert ved enhver 3- eller 4-leddet ring inneholdende et
5 heteroatom uavhengig valgt fra oksygen, nitrogen og svovel; eller en 5-, 6- eller 7-leddet ring inneholdende ett, to eller tre heteroatomer hvori heteroatomene er uavhengig valgt fra nitrogen, oksygen og svovel. Den 5-leddede ring har fra 0-2 dobbeltbindinger og den 6- og 7-leddede ring
10 har fra 0-3 dobbeltbindinger. Representative eksempler på monocykliske ringsystemer inkluderer, men er ikke begrenset til, azetidinyll, azepanyll, aziridinyll, diazepinyll, 1,3-dioksolanyll, dioksanyll, ditianyll, furyll, imidazolyl, imidazolinyll, imidazolidinyll, isotiazolyl, isotiazolinyll,
15 isotiazolidinyll, isoksazolyl, isoksazolinyll, isoksazolidinyll, morfolinyll, oksadiazolyl, oksadiazolinyll, oksadiazolidinyll, oksazolyl, oksazolinyll, oksazolidinyll, piperazinyll, piperidinyll, pyranyl, pyrazinyll, pyrazolyl, pyrazolinyll, pyrazolidinyll, pyridinyll, pyrimidinyll, pyridazinyll, pyrrolyll, pyrrolinyll, pyrrolidinyll, tetrahydrofuranyll, tetrahydrotienyll, tetrazinyll, tetrazolyl, tiadiazolyl, tiadiazolinyll, tiadiazolidinyll, tiazolyl, tiazolinyll, tiazolidinyll, tienyll, tiomorfolinyll, 1,1-dioksidotiomorfolinyll (tiomorfolinsulfon), tiopyranyll,
20 triazinyll, triazolyl, and tritianyll. Bicykliske ringsystemer er eksemplifisert ved et hvilket som helst av de monocykliske ringsystemer over kondensert til en arylgruppe som definert heri, en cykloalkylgruppe som definert heri, eller et annet monocyklisk ringsystem. Representative
30 eksempler på bicykliske ringsystemer inkluderer, men er ikke begrenset til, for eksempel benzimidazolyl, benzo-dioksinyl, benzotiazolyl, benzotienyll, benzotriazolyl, benzoksazolyl, benzofuranyll, benzopyranyll, benzotiopyranyll, kinnolinyll, indazolyl, indolyl, 2,3-dihydroindolyl,
35 indolizinyll, naftyridinyll, isobenzofuranyll, isobenzotienyll, isoindolyl, isokinolinyll, ftalazinyll, pyranopyridinyll, kinolinyll, kinolizinyll, kinoksalinyll, kinazolinyll, tetrahydroisokinolinyll, tetrahydrokinolinyll, og tiopyrano-

pyridinyl. Tricykliske ringsystemer er eksemplifisert ved et hvilket som helst av de bicykliske ringsystemer over kondensert til en arylgruppe som definert heri, en cykloalkylgruppe som definert heri, eller et monocyklisk ring-system. Representative eksempler på tricykliske ringsystemer inkluderer, men er ikke begrenset til, akridinyl, 5 karbazolyl, karbolinyl, dibenzo[b,d]furanyl, dibenzo[b,d]tienyl, nafto[2,3-b]furan, nafto[2,3-b]tienyl, fenazinyl, fenotiazinyl, fenoksazinyl, tiantrenyl, tioksantenyl og 10 xantenyl.

Heterocyklene i denne oppfinnelse kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra alkenyl, alkoksy, alkoksyalkoksy, aloksyalkyl, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylalkyl, alkoksysulfonyl, alkyl, alkylkarbonyl, 15 alkylkarbonylalkyl, alkylkarbonyloksy, alkyltio, alkyltioalkyl, alkynyl, karboksy, karboksyalkyl, cyano, cyanoalkyl, etylendioksy, formyl, haloalkoksy, haloalkyl, halogen, hydroksy, hydroksyalkyl, merkapto, metylendioksy, nitro, okso, $-NZ_1Z_2$ og (NZ_1Z_2) karbonyl.

20 Begrepet "heterocykelkarbonyl", som anvendt heri, refererer til en heterocykel, som definert heri, festet til stammolekylenheten gjennom en karbonylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på heterocykelkarbonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, pyridin-3-ylkarbonyl og kinolin- 25 3-ylkarbonyl.

Begrepet "hydroksy", som anvendt heri, refererer til en -OH-gruppe.

Begrepet "hydroksyalkyl", som anvendt heri, refererer til minst en hydroksygruppe, som definert heri, festet til 30 stammolekylenheten gjennom en alkylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på hydroksyalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, hydroksymetyl, 2-hydroksyetyl, 3-hydroksypropyl, 2-etyl-4-hydroksyheptyl og 2,4-dihydroksybutyl.

Begrepet "hydroksy-beskyttende gruppe" eller "O-beskyttende gruppe", refererer til en substituent som beskytter hydroksygrupper mot uønskede reaksjoner under synteseprosedyrer. Eksempler på hydroksy-beskyttende grupper inkluderer, men er ikke begrenset til, substituerte metyleterer, for eksempel metoksymetyl, benzyloksymetyl, 2-metoksyetoksymetyl, 2-(trimetylsilyl)-etoksymetyl, benzyl, og trifenylmetyl; tetrahydropyranyleterer; substituerte etyleterer, for eksempel 2,2,2-trikloretyl og t-butyl; silyleterer, for eksempel trimetylsilyl, t-butyldimetylsilyl og t-butyldifenylsilyl; cykliske acetaler og ketaler, for eksempel metylenacetal, acetonid og benzytidenacetal; cykliske ortoesterer, for eksempel metoksymetylen; cykliske karbonater; og cykliske boronater.

15 Begrepet "merkapto", som anvendt heri, refererer til en -SH-gruppe.

Begrepet "metylendioksy", som anvendt heri, refererer til en -OCH₂O-gruppe hvori oksygenatomene i metylendioksy er festet til stammolekylenheten gjennom to nærliggende karbonatomer.

Begrepet "nitro", som anvendt heri, refererer til en -NO₂-gruppe.

Begrepet "nitrogen beskyttende gruppe", som anvendt heri, refererer til de grupper ment for å beskytte en aminogruppe mot uønskede reaksjoner under synteseprosedyrer. Nitrogen beskyttende gruppe omfatter karbamater, amider, N-benzylderivater, og iminderivater. Foretrukne nitrogen beskyttende grupper er acetyl, benzoyl, benzyl, benzyloksykarbonyl(Cbz), formyl, fenylsulfonyl, pivaloyl, tert-butoksykarbonyl(Boc), tert-butylacetyl, trifluoracetyl og trifenylmetyl(trityl).

Begrepet "-NZ₁Z₂", som anvendt heri, refererer til to grupper, Z₁ og Z₂, som er festet til stammolekylenheten gjennom

et nitrogenatom. Z_1 og Z_2 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, alkyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl og formyl. Representative eksempler på $-NZ_1Z_2$ inkluderer, men er ikke begrenset til, amino, metylamino, dimetylamino, acetyl-
5 amino, (acetyl)(metyl)amino, og (metylsulfonyl)amino.

Begrepet " (NZ_1Z_2) karbonyl", som anvendt heri, refererer til en $-NZ_1Z_2$ -gruppe, som definert heri, festet til stammolekyleneheten gjennom en karbonylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på (NZ_1Z_2) karbonyl inkluderer, men
10 er ikke begrenset til, aminokarbonyl, (metylamino)karbonyl, (dimetylamino)karbonyl, ((acetyl)(metyl)amino)karbonyl og (etylmetylamino)karbonyl.

Begrepet " (NZ_1Z_2) sulfonyl", som anvendt heri, refererer til en $-NZ_1Z_2$ -gruppe, som definert heri, festet til stammolekyleneheten gjennom en sulfonylgruppe, som definert heri. Representative eksempler på (NZ_1Z_2) sulfonyl inkluderer, men
15 er ikke begrenset til, aminosulfonyl, (metylamino)sulfonyl, (dimetylamino)sulfonyl, ((acetyl)(metyl)amino)sulfonyl og (etylmetylamino)sulfonyl.

20 Begrepet "okso", som anvendt heri, refererer til en =O-enhet.

Begrepet "sulfinyl", som anvendt heri, refererer til en $-S(O)$ -gruppe.

Begrepet "sulfonyl", som anvendt heri, refererer til en
25 $-S(O)_2$ -gruppe.

Begrepet "seksuell dysfunksjon", som anvendt heri, refererer til seksuell dysfunksjon i pattedyr inklusive human mannlig og kvinnelig seksuell dysfunksjon.

Begrepet "mannlig seksuell dysfunksjon", som anvendt heri, inkluderer, men er ikke begrenset til, mannlig erektildysfunksjon og for tidlig ejakulasjon.
30

Begrepet "kvinnelig seksuell dysfunksjon", som anvendt heri, inkluderer, men er ikke begrenset til, kvinnelig anorgasmi, klitoral erektil insuffisiens, vaginal blodfyl-
ling, dyspareuni og vaginisme.

5 Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse kan eksistere som stereoisomerer hvori, asymmetriske eller kirale sentrer er nærværende. Disse stereoisomerer er "R" eller "S" avhengig av konfigurasjonen til substituentene rundt det kirale karbonatom. Begrepene "R" og "S" anvendt heri er
10 konfigurasjoner som definert i IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30. Den foreliggende oppfinnelse vedrører forskjellige stereoisomerer og blandinger derav og er spesielt inkludert innenfor rammen av denne oppfinnelse.
15 Stereoisomerer inkluderer enantiomerer og diastereomerer, og blandinger av enantiomerer eller diastereomerer. Individuelle stereoisomerer av forbindelser av den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles syntetisk fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer som inneholder asymmetrisk
20 eller kirale sentrer eller ved fremstilling av racemiske blandinger etterfulgt av oppløsning velkjent for fagmannen. Disse fremgangsmåter for oppløsning er eksemplifisert ved (1) fastgjøring av en blanding av enantiomerer til en kirale
25 hjelper, separasjon av den resulterende blanding av diastereomerer ved omkrystallisasjon eller kromatografi og frigjøring av det optiske rene produkt fra hjelperen eller (2) direkte separasjon av blandingen med optiske enantio-
30 merer på kirale kromatografiske kolonner.

Foretrukne forbindelser av den foreliggende oppfinnelse
30 inkluderer:

2-{{4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;

2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;

35 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-ben-

- zimidazol;
 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 2-[[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimi-
 5 dazol;
 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-ben-
 zimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-
 ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 10 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol-1-karboksamid;
 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzotrill;
 2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 15 2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 20 2-((4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl)metyl)-1H-benzimi-
 dazol;
 2-[[4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl]-1H-benzimi-
 25 dazol;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol; og
 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimi-
 dazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller
 amid derav.
- 30 Mer foretrukne forbindelser av den foreliggende oppfinnelse
 er
- 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol
 og
 2-[(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol.

Den mest foretrukne forbindelse av den foreliggende oppfinnelse er

2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol.

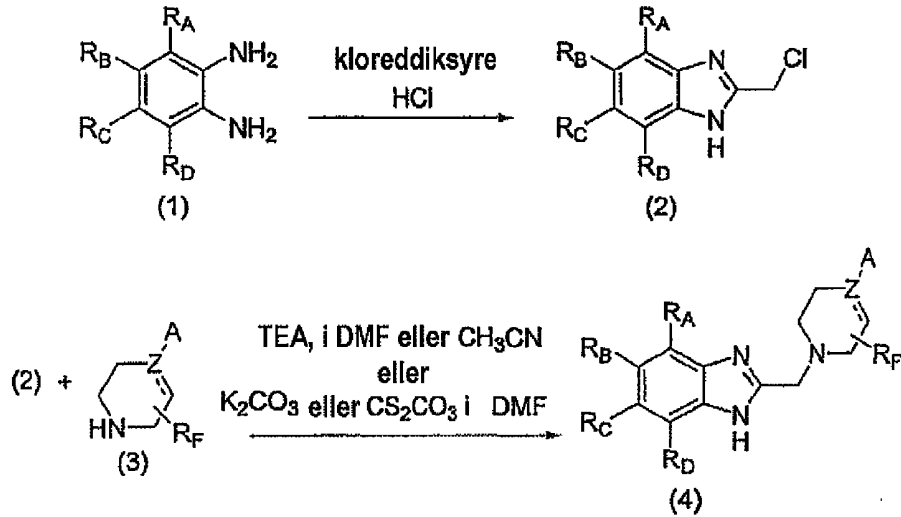
Forkortelser

5 Forkortelser som har blitt anvendt i beskrivelsen i skjemaene og eksemplene som følger er: BF₃OEt₂ for bortrifluoriddietyleterkompleks; BINAP for 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'binaftyl; Boc for tert-buoksykarbonyl; nBuLi for n-butyllitium; dba for dibenzylidenaceton; DME for dimetoksyetan; DMF for N,N-dimetylformamid; DMSO for dimetylsulfoksid; EtOH for etanol; MeOH for metanol; TEA for trietylamin; TFA for trifluoreddiksyre; THF for tetrahydrofuran; THP for tetrahydropyran; TLC for tynnsjikt-kromatografi.

15 Fremstilling av forbindelser av den foreliggende oppfinnelse

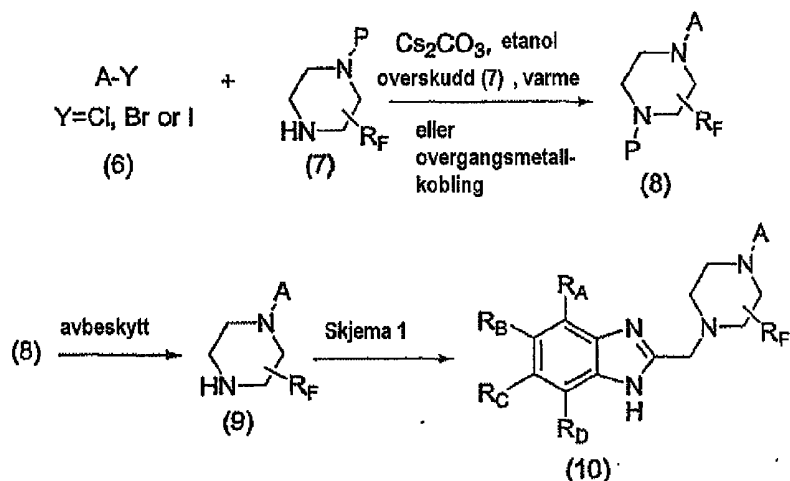
Forbindelsene av denne oppfinnelse kan fremstilles ved mange forskjellige synteseruter. Representative prosedyrer er beskrevet i skjema 1-5.

Skjema 1



Benzimidazoler med generell formel (4), hvori R_A , R_B , R_C , R_D , R_F , A , Z og --- er som definert i formel (I), kan fremstilles som beskrevet i skjema 1. Benzen-1,2-diaminer med generell formel (1) kan behandles med kloreddiksyre og en syre slik som 6N HCl for å gi 2-klormetylbenzimidazoler med generell formel (2). 2-klormetylbenzimidazoler med generell formel (2) kan behandles med forbindelser med generell formel (3) i nærvær av en base slik som trietylamin, kaliumkarbonat eller cesiumkarbonat i et løsningsmiddel slik som acetonitril eller N,N-dimetylformamid for å gi benzimidazoler med generell formel (4).

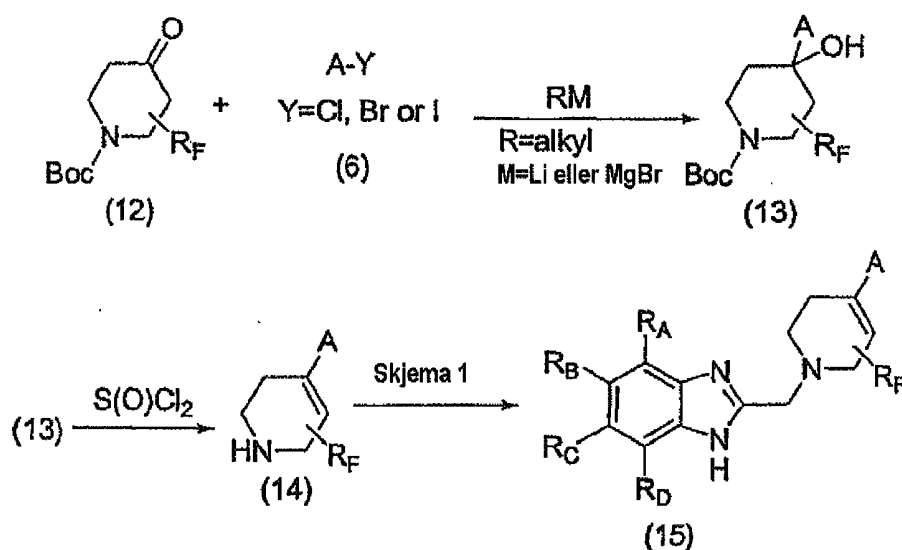
Skjema 2



Benzimidazoler med generell formel (10), hvori R_A , R_B , R_C , R_D , R_F og A er som definert i formel (I), kan fremstilles om beskrevet i skjema 2. Haloheterocykler med generell formel (6), hvori Y er et halogen, kan behandles med et overskudd av et N-beskyttet piperazin med generell formel (7), hvori P er en nitrogen beskyttende gruppe slik som $-C(O)OC(CH_3)_3$ eller $-C(O)OCH_2Ph$, i et løsningsmiddel slik som etanol eller n -butanol med varme i nærværet av en base slik som cesiumkarbonat (eller uten base) for å gi N-beskyttede piperaziner med generell formel (8). Alternativt kan haloheterocykler med generell formel (6) og N-beskyttede piperaziner med generell formel (7) behandles med en overgangsmetallkatalysator som beskrevet i Wagaw og Buchwald, JOC 61 (1996) 7240-7241; Harris et al., JOC 64(1999)6019-6022; eller Yang og Buchwald, J. of Organometallic Chem. 576 (1999) 125-146 for å gi N-beskyttede piperaziner med generell formel (8). N-beskyttede piperaziner med generell formel (8) kan avbeskyttes ved å anvende betingelser kjent for fagmannen. For eksempel kan syrebetingelser anvendes for å fjerne $-C(O)OC(CH_3)_3$ slik som trifluoreddiksyre i metylenklorid eller 4N HCl i 1,4-dioksan. Hydrogeneringsbetingelser, slik som anvendelsen av palladium på karbon under 1 til 4 atmosfærer hydrogen i et løsningsmiddel slik som metanol, etanol eller etylacetat, kan anvendes for å fjerne

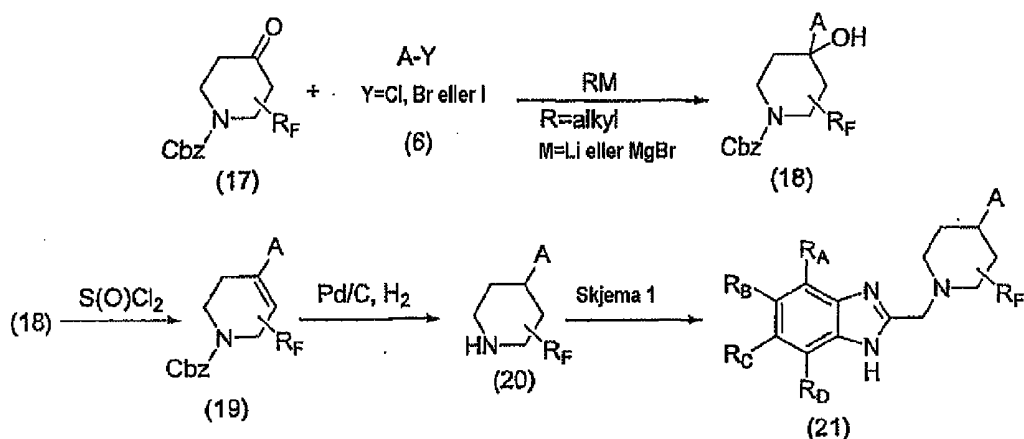
-C(O)OCH₂Ph. Avbeskyttede piperaziner med generell formel (9) kan prosesseres som beskrevet i skjema 1 for å gi benzimidazoler med generell formel (10).

Skjema 3



- 5 Benzimidazoler med generell formel (15) hvori R_A, R_B, R_C, R_D, R_F og A er som definert i formel (1), kan fremstilles som beskrevet i skjema 3. tert-butyl-4-oksopiperidin-1-karboksylat, innkjøpt fra Aldrich, kan behandles med
- 10 haloheterocykel med generell formel (6) og et organolittiumreagens eller et Grignard-reagens for å gi alkoholer med generell formel (13). Alkoholer med generell formel (13) kan behandles med tionsylklorid for å gi tetrahydropyridiner med generell formel (14).
- 15 Tetrahydropyridiner med generell formel (14) kan behandles som beskrevet i skjema 1 for å gi benzimidazoler med generell formel (15).

Skjema 4



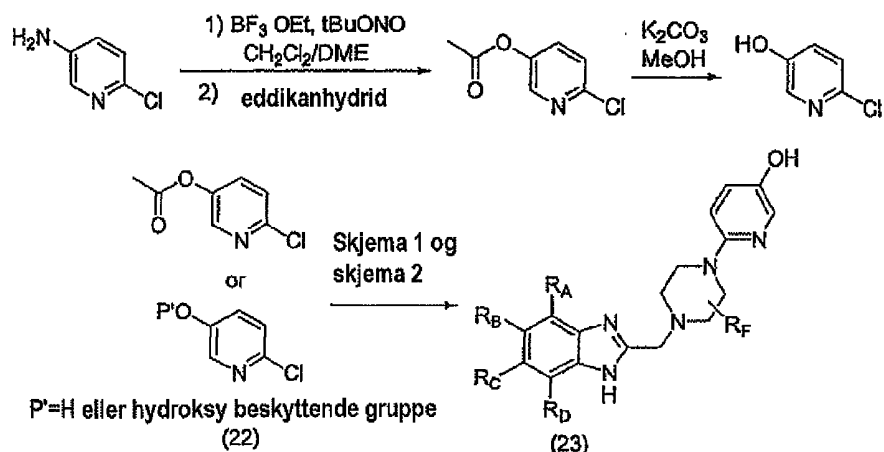
Benzimidazoler med generell formel (21) hvori R_A, R_B, R_C, R_D, R_F og A er som definert i formel (I), kan fremstilles som beskrevet i skjema 4. Benzyl-4-oksopiperidin-1-karboxylat, innkjøpt fra Aldrich, kan behandles med halo-

5 heterocykel med generell formel (6) og et organolitium-reagens eller et Grignard-reagens for å gi alkoholer med generell formel (18). Alkoholer med generell formel (18)

10 kan behandles med tionylklorid for å gi tetrahydropyridiner med generell formel (19). Tetrahydropyridiner med generell formel (19) kan behandles med en overgangsmetallkatalysator slik som palladium på karbon under en hydrogenatmosfære for å gi piperidiner med generell formel (20). Piperidiner med

15 generell formel (20) kan behandles som beskrevet i skjema 1 for å gi benzimidazoler med generell formel (21).

Skjema 5



Benzimidazoler med generell formel (23), hvori R_A , R_B , R_C , R_D og R_F er som definert i formel (I), kan fremstilles som beskrevet i skjema 5. 5-amino-2-klorpyridin, innkjøpt fra Aldrich, kan behandles som beskrevet i Lynch et al., Tetrahedron Asymmetry 9 (1998) 2791-2794 og Koch og Schnatterer, Synthesis (1990) 499-501 for å gi 6-klorpyridin-3-yl acetat og 6-klorpyridin-3-ol. 6-klorpyridin-3-ol eller 6-klorpyridin-3-yl acetat kan behandles som beskrevet i skjemaer 1 og 2 for å gi benzimidazoler med generell formel (23). Alternativt kan 6-klorpyridin-3-ol behandles med et hydroksy beskyttende reagens slik som benzylbromid eller benzylklorid i DMF med en base slik som cesiumkarbonat for å gi hydroksy beskyttede klorpyridiner med generell formel (22) hvori P' er benzyl. Hydroksy beskyttede klorpyridiner med generell formel (22) kan behandles som beskrevet i skjemaer 1 og 2 for å gi benzimidazoler med generell formel (23) etter avbeskyttelse av den hydroksy beskyttede gruppe ved å anvende standard avbeskyttelsesmetoder kjent for fagmannen. For eksempel kan en benzylhydroksy beskyttende gruppe fjernes med en overgangsmetallkatalysator slik som palladium på karbon under en hydrogenatmosfære i et løsningsmiddel slik som metanol, etanol eller etylacetat.

Eksempel 12-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-
maleatEksempel 25 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol

Til en hurtig omrørt løsning av 1-(2-pyridyl)piperazin (5,9 g, 36 mmol) i DMF (15 ml) i en stor rund kolbe i et vannbad ved 20 °C ble 2-klormetylbenzimidazolpulver (6 g, 36 mmol) tilsatt over 2 minutter. Trietylamin (7,5 ml, 1,5 ekv.) ble
10 tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 16 timer, inntil TLC indikerte fullstendig forbruk av utgangsmateriale. Reaksjonen ble deretter behandlet med 5 ml trietylamin etterfulgt av den langsomme dråpevis tilsetning av vann (70 ml). Etter en time ble presipitatet samlet ved
15 sugfiltrering og vasket med 400 ml vann og tørket for å gi 9 gram prodkt. Det faste stoff ble omkrystallisert to ganger fra kokende n-butanol for å gi 7,6 gram (72 % utbytte rensed) av tittelforbindelsen som et brungult pulver. smp. 220-221 °C. ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 2,55
20 (4H, J=4,5 Hz), 3,52 (4H, J=4,5 Hz), 3,77 (s, 2H), 6,62 (1H, J=6,6, 4,5 Hz), 6,81 (1H, J=8,7 Hz), 7,14 (2H, m), 7,41-7,58 (3H, m), 8,09 (1H, J=4,5, 1,8Hz). MS (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺. Anal. kalk. for C₁₇H₁₉N₅: C, 69,60; H, 6,53; N, 23,87. Funnet: C, 69,47; H, 6,58; N, 23,87.

25

Eksempel 1B2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-
maleat

Produktet fra eksempel 1A (1,66 g) og maleinsyre (657 mg) ble kombinert i nok etanol til å påvirke oppløsning med
30 mild oppvarming. Blandingen ble tillatt å avkjøle til romtemperatur og det resulterende faste stoff ble samlet

via filtrering og krystallisert fra etanol for å gi maleatsaltet som et hvitt pulver. smp. 189-190 °C. Anal. kalk. for $C_{17}H_{19}N_5 \cdot C_4H_4O_4$: C, 61,60; H, 5,66; N, 17,10. Funnet: C, 61,42; H, 5,88; N, 17,12.

5

Eksempel 22-[(4-pyrimidin-2yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for eksempel 1A, ved å bytte 1-(2-pyrimidyl)piperazin med 1-(2-pyridyl)piperazin og erstatte DMF med CH_3CN som
 10 løsningsmiddel. smp. 198-200 °C. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,60 (t, J=6 Hz, 4H), 3,86 (t, J=6 Hz, 4H), 3,85 (s, 2H), 6,58 (t, J= 5Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,52 (brm, 2H), 8,30 (d, J=5 Hz, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z 295 (M+H)⁺. Anal. kalk. for $C_{16}H_{18}N_6 \cdot (0,25 \text{ heksaner})$: C, 66,54; H, 6,86; N, 26,60.
 15 Funnet: C, 66,41; H, 6,91; N, 26,41.

Eksempel 32-([4-(6-metylpyridin-2yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for
 20 eksempel 2, ved å bytte 1-(6-metylpyridin-2yl)piperazin med 1-(2-pyrimidyl)piperazin. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,55 (s, 3H), 2,86 (t, J=5 Hz, 4H), 3,83 (t, J= 5 Hz, 4H), 4,22 (s, 2H), 6,84 (d, J=7 Hz, 1H), 7,17 (d, J=9 Hz, 1H). 7,59 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,92 (dd, J=7,9 Hz, 1H). MS
 25 (DCI/ NH_3) m/z 308 (M+H)⁺.

Eksempel 42-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]niko-
tinonitril

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for
5 eksempel 2, ved å bytte 1-(3-cyanopyridin-2-yl)piperazin
med 1-(2-pyrimidyl)piperazin. smp. 208-210 °C. ¹H NMR
(CD₃OD, 300 MHz) δ 2,72 (t, J=6 Hz, 4H), 3,74 (t, J=6 Hz,
4H), 3,87 (s, 2H), 6,87 (dd, J=7, 6 Hz, 1H), 7,22 (2H, m),
7,54 (brm, 1H), 7,93 (dd, J=7,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J=6,3
10 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 319 (M+H)⁺. Anal. kalk. for
C₁₈H₁₈N₆: C, 67,68; H, 5,66; N, 26,22. Funnet: C, 67,91; H,
5,70; N, 26,40.

Eksempel 55,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
15 benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyrene
for eksempel 6A og eksempel 6B, ved å bytte 4,6-dibrom-1,2-
fenylendiamin med 4-fluor-1,2-fenylendiamin i eksempel 6A.
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,70 (t, J=6 Hz, 4H), 3,58 (t,
20 J=6 Hz, 4H), 3,90 (s, 2H), 6,67 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,65
(brm, 1H), 8,18 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 450, 452, 454
(M+H)⁺. Anal. kalk. for C₁₇H₁₇Br₂N₅: C, 45,26; H, 3,80; N,
15,52. Funnet: C, 44,96; H, 3,87; N, 15,26.

Eksempel 65-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazolEksempel 6A5 5-fluor-2-krometylbenzimidazol

Til en 250 ml rund kolbe ble 4-fluor-1,2-fenylendiamin (39,70 mmol, 5,0 g), kloreddiksyre (51,60 mmol, 4,87 g) og 6N HCl (25 ml) tilsatt og blandingen ble varmet ved 95 °C i 12 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og
10 nøytralisert med K₂CO₃, ekstrahert med etylacetat (5X, 500 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Produktet ble rensert på SiO₂ og eluert med 10 % MeOH/CH₂Cl₂ for å gi et brunt skum (2,65 g) i 36 % utbytte.
15 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 4,87 (br s, 2H), 7,05 (td, J=3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 185 (M+H)⁺.

Eksempel 6B5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol

20 Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyrene for eksempel 1A, ved å bytte 5-fluor-2-klorbenzimidazol med 2-klorbenzimidazol. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,62-2,69 (t, J=5,8 Hz, 4H), 3,52-3,59 (t, J=6,0 Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 6,77 (dd, J=2,0, 6,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,02
25 (dt, J=3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,48-7,59 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 312 (M+H)⁺. Anal. kalk. for C₁₇H₁₈N₅F·0,20 MeOH: C, 65,01; H, 5,96; N, 22,04. Funnet: C, 64,79; H, 5,97; N, 22,17.

Eksempel 72-([4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazolEksempel 7A

5

1-(2-tiazoyl)piperazin

Til en suspensjon av t-butyl 1-piperazinkarboksylat (2 g, 10,74 mmol) i toluen ble 2-bromtiazol (1,75 g, 10,74 mmol), cesiumkarbonat (6,65 g, 20,4 mmol), racemisk BINAP (0,2 g, 0,32 mmol) og tris(dibenzylidenacetone-dipalladium (0)) (0,2 g, 0,2 mmol) tilsatt. Blandingen ble varmet til reflux i 16 timer og avkjølt. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og etylacetat. De organiske faser ble kombinert, tørket (MgSO₄) og konsentrert under redusert trykk. Rensing ble anvendt flash SiO₂-kolonne ga 0,45 g (16 %) av det ønskede N-Boc piperazinderivat som et gult faststoff. Boc-piperazinderivatet (0,45 g, 1,68 mmol) ble omrørt med konsentrert HCl (8 ml) i 10 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann, nøytralisert til pH 8-9 med fast Na₂CO₃ og ekstrahert med etylacetat. De organiske faser ble kombinert, vasket med saltløsning og tørket (Na₂CO₃) og filtratet konsentrert under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et gult faststoff (0,33 g) som ble anvendt uten ytterligere rensing.

Eksempel 7B

25

2-([4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for eksempel 1A, ved å bytte 1-(2-tiazoyl)piperazin med 1-(2-pyridyl)piperazin. smp. 203-205 °C. ¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 2,58-2,62 (t, J=5,8 Hz, 4H), 3,42-3,46 (t, J=6,0 Hz, 4H), 3,79 (s, 2H), 6,84 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m,

2H), 6,189 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 300 (M+H)⁺. Anal. kalk. for C₁₅H₁₇N₅S·0,25 H₂O: C, 59,31; H, 5,77; N, 23,06. Funnet: C, 59,60; H, 5,97; N, 23,17.

5

Eksempel 8isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat

Til en omrørt løsning av eksempel 1A (0,77 g, 2,6 mmol) i diklormetan (7 ml) ble isobutylklorformat (0,375 ml, 2,9 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer, konsentrert under redusert trykk og residuet ble rensset ved flashkolonne på SiO₂ ved å eluere med 1,3 % metanol/diklormetan for å gi 0,5 g (49 %) av tittelforbindelsen som en olje. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,10 (d, J=6 Hz, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,86 (bm, 4H), 3,67 (bm, 4H), 4,18 (bs, 2H), 4,33 (d, J=7 Hz, 2H), 6,66 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,19 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 394 (M+H)⁺.

Eksempel 92-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol

Til en omrørt løsning av eksempel 1A (0,66 g, 2,2 mmol) i diklormetan (7 ml) ble 1-pyrrolidinkarbonylklorid (0,28 ml, 2,2 mmol) og trietylamin (0,625 ml, 4,5 mmol) tilsatt. Blandingen ble varmet i en forseglet flask i 17 timer, tillatt å avkjøle til romtemperatur, fortynnet med diklormetan, vasket med 5 % NaHCO₃, tørket og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensset ved flashkolonne på SiO₂ ved å eluere med 20 % heksaner/etylacetat for å gi 0,4 g (40 %) av tittelforbindelsen. smp. 120-121 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,79-2,10 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 3,13 (m, 1H), 3,35-3,78 (bm, 8H), 4,32 (m, 1H), 6,65 (m, 2H),

7,30 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,28 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 391 (M+H)⁺. Anal. kalk. for C₂₂H₂₆N₆O·1/2 H₂O: C, 66,14; H, 6,81; N, 21,04. Funnet: C, 66,22; H, 6,68; N, 21,11.

5

Eksempel 10N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for eksempel 9, ved å bytte N,N-dimetylkarbamoylchlorid med 1-pyrrolidinkarbonylchlorid. smp. 174-176 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,68 (bm, 4H), 2,93 (bm, 3H), 3,21 (bm, 3H), 3,48 (bm, 4H), 3,71 (bm, 1H), 4,25 (bm, 1H), 6,64 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,18 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 365 (M+H)⁺. Anal. kalk. for C₂₀H₂₄N₆O: C, 65,91; H, 6,64; N, 23,06. Funnet: C, 65,28; H, 6,56; N, 22,97.

Eksempel 112-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for eksempel 2, ved å bytte 1-fenylpiperazin med 1-(2-pyrimidyl)piperazin. smp. 285-260 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,01 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,78 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 393 (M+H)⁺. Anal. kalk. for C₁₈H₂₀N₄: C, 73,94; H, 6,89; N, 19,16. Funnet: C, 73,76; H, 6,99; N, 19,23.

Eksempel 122-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonitril

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for eksempel 2, ved å bytte 1-(2-cyanofenyl)piperazin med 1-(2-pyrimidyl)piperazin. smp. 236-237 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,77 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,56 (m, 4H). MS (DCI/NH₃) m/z 318 (M+H)⁺. Anal. kalk. for C₁₉H₁₉N₅: C, 71,90; H, 6,03; N, 22,07. Funnet: C, 71,76; H, 6,03; N, 22,16.

10

Eksempel 132-([4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for eksempel 2, ved å bytte 1-fenylpiperazin med 1-(2-pyrimidyl)piperazin. smp. 245-246 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,02 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,17 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,47 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,75 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 327 (M+H)⁺. Anal. kalk. for C₁₈H₁₉ClN₄: C, 66,15; H, 5,86; N, 17,14. Funnet: C, 66,07; H, 5,95; N, 17,15.

20

Eksempel 142-([4-(2-flourfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for eksempel 2, ved å bytte 1-(2-fluorfenyl)piperazin med 1-(2-pyrimidyl)piperazin. smp. 262-264 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,96 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 7,06 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 7,66 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 311 (M+H)⁺. Anal. kalk. for C₁₈H₁₉FN₄: C, 69,66; H, 6,17; N, 18,05. Funnet: C, 69,51; H, 6,19; N, 18,12.

Eksempel 152-([4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for eksem-
pel 2, ved å bytte 1-(2-nitrofenyl)piperazin med 1-(2-
5 pyrimidyl)piperazin. Rensing ble gjort ved å anvende
acetonitril/TFA som eluenten på omvendt fasebærer for å gi
tittelforbindelsen som TFA-saltet. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz)
δ 2,89 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 7,17 (m, 1H),
7,24 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,77 (m, 3H). MS (DCI/NH₃) m/z
10 338 (M+H)⁺.

Eksempel 162-([4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for
eksempel 15, ved å bytte 1-(2-metoksyfenyl)piperazin med 1-
15 (2-nitrofenyl)piperazin. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,13 (m,
4H), 3,46 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,03 (m,
1H), 7,12 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,76 (m,
2H). MS (DCI/NH₃) m/z 323 (M+H)⁺.

Eksempel 1720 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for
eksempel 2, ved å bytte 1-(4-hydroksyfenyl)piperazin med 1-
(2-pyrimidyl)piperazin. smp. 206-209 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300
25 MHz) δ 3,12 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 6,93 (m,
2H), 7,32 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 2H). MS (DCI/NH₃)
m/z 309 (M+H)⁺.

Eksempel 182-((4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl)metyl)-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for
 5 eksempel 2, ved å bytte 1-(2-metyltiofenyl)piperazin med 1-(2-pyrimidyl)piperazin. smp. 214-216 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,14 (s, 3H), 2,77 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,59 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 339 (M+H)⁺. Anal. kalk. for
 10 C₁₉H₂₂N₄O·1/4 H₂O: C, 66,54; H, 6,61; N, 16,34. Funnet: C, 66,23; H, 6,54; N, 16,36.

Eksempel 192-((4-[2-(etoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl)-1H-benzimidazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for
 15 eksempel 2, ved å bytte 1-(2-etoksyfenyl)piperazin med 1-(2-pyrimidyl)piperazin. smp. 95-100 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,45 (t, J=6 Hz, 3H), 2,39 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 4,07 (q, J=6 Hz, 2H), 6,83-7,03 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 7,60 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 337 (M+H)⁺. Anal.
 20 kalk. for C₂₀H₂₄N₄O: C, 71,40; H, 7,19; N, 16,65. Funnet: C, 68,97; H, 6,90; N, 16,01.

Eksempel 202-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol

Tittelforbindelsen ble fremstilt for å følge prosedyren for
 25 eksempel 2, ved å bytte 1-(2-hydroksyfenyl)piperazin med 1-(2-pyrimidyl)piperazin. smp. 208-216 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,78 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 6,83-6,95 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,14 (dd, J=7,2 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 309 (M+H)⁺. Anal. kalk. for

$C_{18}H_{20}N_4O \cdot 1/2H_2O$: C, 68,12; H, 6,67; N, 17,65. Funnet: C, 68,34; H, 6,53; N, 17,28.

Eksempel 21

2-([4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol

5 En blanding av 4-(2-metoksyfenyl)piperidin (0,2 g, 1,06 mmol), 2-klormetylbenzimidazol (186, 1,1 mmol) og Cs_2CO_3 (0,36 g, 0,36 mmol) i DMF (8 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vann (30 ml) og ekstrahert med etylacetat (20 ml). Den
10 organiske fase ble vasket med saltoppløsning (2 x 30 ml) og tørket over $MgSO_4$, filtrert og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkromatografi ved å eluere med 5 % metanol i diklormetan for å gi
15 tittelforbindelsen (82 mg, 25 %). 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,69 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,92 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 12,26 (s, 1H). MS (DCI/ NH_3) m/z 322 (M+H) $^+$.

Eksempel 22

20 2-([4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol

Eksempel 22A

benzyl 4-hydroksy-4-pyridin-2-ylpiperidin-1-karboksylat

En løsning av 2-brompyridin (0,47 ml, 5 mmol) i THF (20 ml) ble avkjølt til -60 °C og behandlet dråpevis med nBuLi (1,6
25 M i heksaner, 5,2 ml, 5,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter ved -60 °C og deretter ble benzyl 4-okso-1-piperidinkarboksylat (1,14 g, 4,9 mmol) i THF (10 ml) langsomt tilsatt til reaksjonsblandingen.
Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -60 °C i 15 minutter og
30 deretter stanset med mettet NH_4Cl . Kjølebadet ble fjernet

og reaksjonsblandingen ble tillatt å varme til romtemperatur. Blandingen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 og de organiske ble tørket (MgSO_4), filtrert og filtratet konsentrert under redusert sjikt. Residuet ble rensset ved flashkromatografi ved å anvende heksan:etylacetat (1:1) for å gi tittelforbindelsen, 400 mg (27 %). ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ 1,54 (m, 4H), 2,05 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,5 (m, 1H); MS (DCI/ NH_3) m/z 313 (M+H) $^+$.

Eksempel 22B

4-(pyrid-2yl)piperidin

Produktet fra eksempel 22A (0,4 g, 1,28 mmol) i tionylklorid (6 ml) ble refluksert i 3 timer, tillatt å avkjøle til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble behandlet med is og 40 % NaOH og deretter ekstrahert med CH_2Cl_2 . De organiske ble separert, vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4), filtrert og filtratet konsentrert for å gi 332 mg dehydreringsprodukt.

Det ubearbeidede dehydreringsprodukt ble deretter hydrogenert ved å anvende 10 % Pd/C (250 mg) ved 60 psi og 50 °C i 40 timer for å gi tittelforbindelsen (150 mg, 88 %). MS (DCI/ NH_3) m/z 163 (M+H) $^+$.

Eksempel 22C

2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol

Produktet fra eksempel 22B (0,6 g, 0,36 mmol), 2-klormetylbenzimidazol (0,62 g, 0,36 mmol) og Cs_2CO_3 (0,12 g, 0,36 mmol) i DMF (8 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i vann (30 ml) og ekstrahert med etylacetat (20 ml). Den organiske fase ble vasket med saltløsning (2 x 30 ml), tørket over MgSO_4 , filtrert og

filtratet konsentrert under redusert sjikt. Residuet ble rensset ved flashkromatografi ved å eluere med 5 % MeOH/CH₂Cl₂ for å gi tittelforbindelsen (11,2 mg, 11 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,0 (m, 5H), 2,51 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 8,49 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 293 (M+H)⁺.

Eksempel 23

2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol

10

Tittelforbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 22C unntatt ved å bytte 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydroklorid med 4-(pyridin-2yl)piperidin. ¹H NMR (CD₃OD+1 dråpe CDCl₃+1 dråpe TFA, 300 MHz) δ 2,90 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 6,14 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,78 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺.

15

Eksempel 24

2-[(2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol

20

Eksempel 24A

3-metyl-1-pyridin-2-ylpiperazinhydrobromid

2-metylpiperazin (1,0 g, 0,01 mol, racemisk blanding) og 2-brompyridin (10 ml, 0,1 mol) ble kombinert og varmet ved 120 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 23 °C og fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert, og vannfasen ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble triturerert med etylacetat, diklormetan, og metanol for å gi 460 mg (26 % utbytte) av tittelforbindelsen som et off-white faststoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (d, J=6,6 Hz, 3H), 2,90 (dd, J=10,5, 14,1 Hz,

30

1H), 3,10 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 6,77 (dd, J=4,8, 6,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,92 (bs, 1H); MS (APCI) m/e 178 (M+H)⁺.

5

Eksempel 24B2-[(2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol

Produktet fra eksempel 24A (0,50 g, 1,93 mmol) i N,N-dimetylformamid (10 ml) ved 0 °C ble langsomt behandlet med
 10 en løsning av 2-klormetyl-1H-benzimidazol (0,31 g, 1,83 mmol) i N,N-dimetylformamid (10 ml). Etter 5 minutter ble blandingen behandlet med cesiumkarbonat (0,60 mmol, 1,83 mmol) og kjølebadet ble fjernet. Etter 1 time ble reaksjonsblandingen fortynnet med etylacetat og vasket med
 15 vann (3 x) og saltløsning, tørket over Na₂SO₄, filtrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på flashsilikagel (2 % metanol/diklormetan) for å gi 201 mg (36 % utbytte) av tittelforbindelsen. smp. 207-209 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,02 (m, 20 1H), 3,67 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,08 (d, J=14,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=5,1, 6,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 8,80 (m, 1H), 12,22 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 308 (M+H)⁺; Anal. kalk. for C₁₈H₂₁N₅: C, 25 70,33; H, 6,89; N, 22,78. Funnet: C, 70,15; H, 6,92; N, 22,46.

Eksempel 252-[[(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazolEksempel 25A5 (3S)-3-metyl-1-pyridin-2-ylpiperazin

(S)-(+)-2-metylpiperazin (0,50 g, 0,005 mol, Aldrich) og 2-brompyridin (5 ml, 0,05 mmol) ble kombinert og varmet ved 120 °C i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt å kjøle til 23 °C og fordelt mellom etylacetat og vann. Fasene ble separert, og vannfasen ekstrahert to ganger med etylacetat. Den vandige fase ble brakt til pH ~11 med en løsning av mettet natriumbikarbonat og fast natriumkarbonat. Natriumklorid ble tilsatt, og den mettede vandige løsning ble ekstrahert med etylacetat (2x) og diklormetan (2x). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over Na₂SO₄, filtrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk for å gi 0,6 g (67 % utbytte) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,27 (dd, J=10, 12 Hz, 1), 2,67 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 6,58 (dd, J=6,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,08 (m, 1H); MS (ESI) m/e 178 (M+H)⁺.

Eksempel 25B2-[[(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol

25 Produktet fra eksempel 25B (0,24 g, 1,33 mmol) i N,N-dimetylformamid (10 ml) ble behandlet med 2-klormetyl-1H-benzimidazol (0,21 g, 1,27 mmol) og cesiumkarbonat (0,41 mmol, 1,27 mmol) ved 23 °C med omrøring i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann (3x) og saltløsning, tørket over Na₂SO₄, filtrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble

kromatografert på flashsilikagel (1-3 %
 metanol/diklormetangradient) for å gi 178 mg (46 % utbytte)
 av tittelforbindelsen som et lysgult faststoff. smp. 149-
 151 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (d, J=6 Hz, 3H),
 5 2,38 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,76 (dd, J=8, 11,2 Hz, 1H),
 2,83 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,69 (d, J=14 Hz, 1H), 3,94 (m,
 1H), 4,00 (m, 1H), 4,07 (d, J=14 Hz, 1H), 6,60 (dd, J=4,8,
 6,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,60 (m,
 3H), 8,08 (m, 1H), 12,22 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 308 (M+H)⁺;
 10 Anal. kalk. for C₁₈H₂₁N₅: C, 70,33; H, 6,89; N, 22,78.
 Funnet: C, 70,21; H, 6,77; N, 22,62.

Eksempel 26

2-[[(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-
 benzimidazol

15

Eksempel 26A

(3R)-3-metyl-1-pyridin-2-ylpiperazin

(R)-(-)-2-metylpiperazin (0,50 g, 0,005 mol, Aldrich) og 2-
 brompyridin (5 ml, 0,05 mmol) ble kombinert og varmet ved
 120 °C i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt å kjøle
 20 til 23 °C og fordelt mellom et stort volum etylacetat og
 vann. Fasene ble separert, og deretter ble ytterligere vann
 tilsatt til etylacetatløsningen. Dråper av 1 N HCl-løsning
 ble tilsatt til vann/etylacetatblandingen med kraftig
 blanding. Fasene ble separert, og de kombinerte vandige
 25 faser ble gjort basisk til pH ~11 med en løsning av mett
 natriumbikarbonat og fast natriumkarbonat. Natriumklorid
 ble tilsatt, og den mettede vandige løsning ble ekstrahert
 med kloroform inneholdende noen få dråper isopropylalkohol
 (5x). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over
 30 Na₂SO₄, filtrert, og filtratet konsentrert under redusert
 trykk for å gi 0,79 g (89 % utbytte) av tittelforbindelsen.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,27
 (dd, J=10, 12 Hz, 1), 2,67 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 4,07 (m,

2H), 6,58 (dd, J=6,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,08 (m, 1H); MS (ESI) m/e 178 (M+H)⁺.

Eksempel 26B

5 2-[[(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
benzimidazol

Produktet fra eksempel 26A (0,79 g, 4,43 mmol) og N,N-dimetylformamid (15 ml) ved 0 °C ble behandlet med en løsning av 2-klormetyl-1H-benzimidazolet (0,70 g, 4,21 mmol) i N,N-dimetylformamid (15 ml). Etter 10 minutter ble
10 blandingen behandlet med cesiumkarbonat (1,37 mmol, 4,21 mmol) og kjølebadet ble fjernet. Etter 1 time ble reaksjonsblandingen fortynnet med etylacetat og vasket med vann (3x) og saltløsning, tørket over Na₂SO₄, filtrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble
15 kromatografert på flashsilikagel (1-3 % metanol/diklor-metangradient) for å gi 0,50 g (39 % utbytte) av tittelforbindelsen som et lysgult faststoff. smp. 151-153 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (d, J=6 Hz, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,76 (dd, J=8, 11,2 Hz, 1H), 2,83
20 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,69 (d, J=14 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,07 (d, J=14 Hz, 1H), 6,60 (dd, J=4,8, 6,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 8,08 (m, 1H), 12,22 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 308 (M+H)⁺; Anal. kalk. for C₁₈H₂₁N₅: C, 70,33; H, 6,89; N, 22,78.
25 Funnet: C, 70,10; H, 7,03; N, 22,63.

Eksempel 27N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl}metansulfonamidEksempel 27A5 N-(2-klorpyridin-3-yl)metansulfonamid

2-klor-pyridin-3-ylamin(1,00 g, 7,75 mmol) i diklormetan (20 ml) ved 23 °C ble behandlet med metansulfonylchlorid (2,23 g, 19,4 mmol) og trietylamin (1,96 g, 19,4 mmol). Etter omrøring i 48 timer, ble reaksjonsblandingen
10 fortynnet med vann, fasene ble separert, og den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan (2x). De organiske faser ble kombinert, tørket over MgSO₄, filtrert, og filtratet konsentrert under redusert sjikt. Residuet ble kromatografert på flash silikagel (20 % etylacetat:hek-
15 saner), konsentrert under redusert trykk, og tilsatt til en 10 % vandig natriumhydroksidløsning (32 ml). Løsningen ble omrørt kraftig i cirka 0,5 timer inntil homogen. Løsningen ble deretter nøytralisert til pH ~7 med 2N HCl, mettet med Na₂SO₄, og ekstrahert med etylacetat (3x). De kombinerte
20 ekstrakter ble tørket over Na₂SO₄, filtrert, og filtratet konsentrert under redusert rykk for å gi 1,5 g (93 % utbytte) av tittelforbindelsen. Referanser: Tetrahedron Letters 38, 26, 4667-4670, 1997; Eur. J. Org. Chem. 2000, 1263-1270.. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,12 (s, 3H), 7,46
25 (dd, J=4,5, 8,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=1,5, 8,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=1,5, 4,5 Hz, 1H), 9,72 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 205 (M)⁻.

Eksempel 27BN-(2-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)metansulfonamid

30 Piperazin (5,2 g, 60,2 mmol), produktet fra eksempel 27A (1,24 g, 6,02 mmol), og n-butanol (90 ml) ble kombinert og

refluksert i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøle til 23 °C og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på flashsilikagel (33 % metanol/diklormetan med 1 % eddiksyre) for å gi 2,0 g (~88 % utbytte) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,97 (s, CH₃ fra CH₃CO₂H), 3,13 (s, 3H), 3,42 (m, 8H), 7,13 (dd, J=4,5, 8,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=1,5, 8,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=1,5, 4,5 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/e 257 (M+H)⁺.

Eksempel 27C

10 N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl)metansulfonamid

Produktet fra eksempel 27B (0,066 g, 0,21 mmol) og cesiumkarbonat (0,137 g, 0,42 mmol) ble kombinert i N,N-dimetylformamid (2 ml) ved 23 °C og omrørt i 5 minutter. Blandingen ble deretter behandlet med 2-klormetyl-1H-benzimidazol (0,035 g, 0,21 mmol). Etter 1 time ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Residuet ble impregnert på flashsilikagel og kromatografert på flashsilikagel (10 % metanol/diklormetan) for å gi 22 mg (27 % utbytte) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,64 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,98 (dd, J=5, 8,5 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,44 (bd, J=7,5 Hz, 1H), 7,57 (bd, J=7,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=1,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=1,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=1,5 Hz, 1H); 8,76 (bs, 1H); MS (ESI) m/e 387 (M+H)⁺.

Eksempel 282-([4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazolEksempel 28A

5

2-klor-3-fluorpyridin

1,4-diazabicyclo[2,2,2]oktan (5,78 g, 51,5 mmol) i dietyleter (130 ml) ble behandlet dråpevis med n-butyllitium (32,3 ml, 51,5 mmol, 1,6 M løsning i heksaner) ved -78 °C. Reaksjonsblandingen ble varmet til -20 °C i 1 time og deretter avkjølt tilbake til -78 °C. Den gjenavkjølte blanding ble behandlet med 3-fluorpyridin (5,0 g, 51,5 mmol) i dietyleter (5 ml) dråpevis. Etter omrøring i 2 timer ved -78 °C, ble blandingen behandlet med heksakloretan (12,2 g, 51,5 mmol) i tetrahydrofuran (24 ml). Etter omrøring i en time ved -78 °C, ble reaksjonsblandingen behandlet med en løsning av vann (15 ml) og tetrahydrofuran (25 ml). Reaksjonsblandingen ble varmet til 0 °C og etter 30 minutter, ble ytterligere vann og dietyleter tilsatt til blandingen. Fasene ble separert og den vandige fase ekstrahert med dietyleter (2x). De kombinerte etereale faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert, og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble kromatografert på flashsilikagel (10 % etylacetat/hexaner) for å gi 3,5 g (52 % utbytte) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,31 (m, 1H); MS (ESI) m/e 154 (M+Na)⁺.

Eksempel 28B1-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin

Produktet fra eksempel 28A (3,3 g, 0,025 mol) i n-butanol (150 ml) ved 23 °C ble behandlet med piperazin (21,5 g, 0,25 mol) og deretter reflux i 3 dager.

Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøle til 23 °C og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble slemmet med vann og etylacetat. Etylacetatløsningen ble separert, tørket over Na₂SO₄, filtrert og filtratet konsentrert under 5 redusert trykk for å gi 3,3 g (73 % utbytte) av tittelforbindelsen. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,80 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 6,84 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,98 (m, 1H); MS (ESI) m/e 182 (M+H)⁺.

Eksempel 28C

10 2-[[4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol

Produktet fra eksempel 28B (0,50 g, 2,76 mmol), 2-klormetyl-1H-benzimidazol (0,48 g, 2,90 mmol), og cesiumkarbonat (1,8 g, 5,52 mmol) ble kombinert i N,N-dimetylformamid (28 ml) ved 23 °C og omrørt i 1,25 timer. 15 Blandingen ble konsentrert under redusert trykk og skyllet med 10 % metanol/diklormetan. Det faste stoff ble filtrert fra og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble impregnert på flashsilikagel og kromatografert på 20 flashsilikagel (10 % metanol/diklormetan) for å gi 311 mg (36 % utbytte) av tittelforbindelsen. smp. 210-212 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,62 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 8,00 (m, 1H); MS (APCI) m/e 312 (M+H)⁺; Anal. kalk. for C₁₇H₁₈FN₅ 0,4 25 H₂O: C, 64,10; H, 5,95; N, 21,98. Funnet: C, 64,16; H, 5,86; N, 21,95.

Eksempel 296-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridine-3-
olEksempel 29A5 5-(benzyloksy)-2-klorpyridin

2-klor-5-hydroksypyridin (2,6 g, 20 mmol) og cesiumkarbonat (7,2 g, 22 mmol) i 8 ml DMF ble behandlet med benzylbromid (2,6 ml). Etter omrøring ved 23 °C i 6 timer, ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann, justert til pH 7 med mett vandig NaH₂PO₄, og ekstrahert med diklormetan. Det organiske ekstrakt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensed ved flashkromatografi (eluering ved CH₂Cl₂) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (3,44 g, 79 %). smp. < 50 °C; R_f=0,4 (CH₂Cl₂); MS 220 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (d, 1H, J=2,7 Hz), 7,55 (dd, 1H, J=9, 2,7 Hz), 7,3-7,5 (m, 6H), 5,19 (s, 2H).

Eksempel 29B20 tert-butyl 4-[5-(benzyloksy)pyridin-2-yl]piperazin-1-
karboksylat

Produktet fra eksempel 29A (2,63 g), Pd₂(dba)₃ (0,33 g), racemisk BINAP (0,45 g), natrium tert-butoksid (2,3 g), og tert-butyl piperazin-1-karboksylat (4,46 g) ble kombinert i toluen (80 ml) og varmet ved 95 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med toluen (50 ml) og dietyleter (200 ml). Blandingen ble vasket med vann og den organiske fase ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensed ved flashkromatografi ved å eluere med 1:4 etylacetat/heksaner for å gi tittelforbindelsen (4,06 g, 92

%) . smp. 93-94 °C; $R_f=0,21$ (1:4 etylacetat/heksaner); MS 370 (M+H)⁺.

Eksempel 29C

1-[5-(benzyloksy)pyridin-2-yl]piperazin

5 Produktet fra eksempel 29B (1,96 g) ble behandlet med trifluoreddiksyre (3,5 ml) med omrøring ved 23 °C i 2 timer. Blandingen ble fordelt mellom CH₂Cl₂ (100 ml)/n-butanol (5 ml) og vann (400 ml)/NH₄OH (5 ml). Den organiske fase ble separert, tørket over Na₂SO₄, filtrert, og
10 filtratet konsentrert under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et hvitt pulver som ble anvendt i det neste trinn uten videre rensing.

Eksempel 29D

2-((4-[5-(benzyloksy)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)metyl)-1H-benzimidazol

15

Produktet fra eksempel 29C og 2-klormetyl-1H-benzoimidazol (0,88 mg) ble kombinert og løst i DMF (7 ml)/trietylamin (1,5 ml). Etter omrøring ved 23 °C i timer ble blandingen behandlet med acetonitril (20 ml) og deretter tillatt å
20 omrøre i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom CH₂Cl₂ (100 ml)/n-butanol (5 ml) og vann (800 ml)/NH₄OH (5 ml). Den organiske fase ble separert, tørket over Na₂SO₄, filtrert og filtratet konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkromatografi for å gi
25 tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (1,169 g (55 %)). smp. 62-64 °C; $R_f=0,26$ (95:5 CH₂Cl₂:metanol:0,1 % NH₄OH); MS 400 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,3 (bs, NH, 1H), 7,90 (d, 1H, J=3 Hz), 7,55 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 8H), 7,15 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J=9 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,76 (s, 2H),
30 3,39 (t, 4H, J=5,1 Hz), 2,57 (t, 4H, J=5,1 Hz).

Eksempel 29E4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol

Produktet fra eksempel 29D (800 mg) i etylacetat (35 ml) ble behandlet med 10 % palladium på karbon (85 mg) under et
5 teppe av hydrogengass ved 23 °C inntil TLC indikerte
forbrukt av utgangsmateriale. Blandingen ble filtrert og
filterkaken vasket med metanol og CH₂Cl₂. Filtratene ble
kombinert og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble
10 rensset ved flashkromatografi (eluering med 90:10:0,1
CH₂Cl₂:metanol:NH₄OH) for å gi tittelforbindelsen ren som et
hvitt faststoff (566 mg, 92 %). smp. 144-145 °C; R_f=0,08
(95:5 CH₂Cl₂:metanol:0,1 % NH₄OH); MS 310 (M+H)⁺; ¹H NMR
(300 MHz, MeOD) δ 7,72 (d, 1H, J=2,7 Hz), 7,53 (m, 2H),
7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H, J=9,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J=9
15 Hz), 3,85 (s, 2H), 3,40 (t, 4H, J=5,1 Hz), 2,69 (t, 4H,
J=5,1 Hz); Analyse beregnet for C₁₇H₁₉N₅O (1,0 ekvivalent
metanol, 0,1 ekvivalent diklormetan): C 62,13; H 6,68; N
20,01. Funnet C 62,04; H 6,57; N 19,67.

Eksempel 30

20 2-([4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-
benzimidazol

Tittelforbindelsen kan fremstilles for å følge prosedyren
for eksempel 2, ved å bytte 1-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin
med 1-(2-pyrimidyl)piperazin.

25 In vivo data

Rotte penilereksjonsmodell

Wistar-rotter ble anvendt som en primær dyremodell for å
studere penilereksjon *in vivo*. Alle eksperimenter ble
utført mellom 9:00 og 15:00 i et diffust opplyst testerom
30 med et rødt lys. Dyr ble veiet og tillatt å tilpasse seg

testerommet i 60 minutter før begynnelsen av eksperimentene. Rotter ble plassert individuelt i et gjennomsiktig bur (20x30x30 cm) etter legemiddelinjeksjon. Antall penilereksjoner ble opptegnet ved direkte
 5 observasjon i en periode på 60 minutter etter legemiddeldosering, og antallet dyr som fremviser 1 eller flere ereksjoner uttrykkes som forekomst (%).

Tabell 1

10 Indusert penilereksjon i rotter for 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol

Dose ($\mu\text{mol/kg}$)	Forekomst (%)
vehikkel	25
0,003	25
0,01	50
0,03	83
0,10	58

(L)-askorbinsyre i saline (1 mg/ml) ble anvendt som vehikkel. Tolv dyr ble anvendt per dose. Apomorfin ble anvendt som en positiv kontroll ved en dose på 0,1 $\mu\text{mol/kg}$
 15 som resulterte i en 83 % forekomst av penilereksjoner i rotter.

Data i tabell 1 demonstrerer at 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol induserte statistisk signifikante penilereksjoner i rotter etter subkutan
 20 administrasjon for doser på 0,01 $\mu\text{mol/kg}$ til 0,10 $\mu\text{mol/kg}$.

Tabell 2

Indusert penilereksjon i rotter for 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol

Dose ($\mu\text{mol/kg}$)	Forekomst (%)
vehikkel	25
0,01	42

0,03	58
0,1	58
0,3	33

(L)-askorbinsyre i saline (1 mg/ml) ble anvendt som vehikkel. Tolv dyr ble anvendt per dose. Apomorfin ble anvendt som en positiv kontroll ved en dose på 0,1 $\mu\text{mol/kg}$ som resulterte i en 93 % forekomst av penilereksjoner i rotter.

Data i tabell 1 demonstrerer at 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol induserte statistisk signifikante penilereksjoner i rotter etter subkutan administrasjon for doser på 0,01 $\mu\text{mol/kg}$ til 0,10 $\mu\text{mol/kg}$.

Foretrukne forbindelser av den foreliggende oppfinnelse induserte minst en 50 % forekomst av penilereksjoner i rotter ved doser på cirka 0,003 $\mu\text{mol/kg}$ til 1,0 $\mu\text{mol/kg}$.

Emesemodell i fritter

Hann Fitch-fritter (kroppsveker 1,0-1,5 kg) ble oppnådd fra Marshall Farms. Fritterne ble fastet natten over før eksperimentering. Apomorfin eller en forbindelse av den foreliggende oppfinnelse ble administrert subkutan; dyr ble plassert individuelt i observasjonsbur og den legemiddelinduserte emese og tegn på kvalme ble bestemt (ved direkte observasjon) i en periode på 90 minutter etter legemiddelinjeksjon. Kvalme ble karakterisert ved atferder slik som slikking, breking, rygging, hodebegravelse og intens abdominal stelling. Emese ble vanligvis innledet ved disse atferder og var karakterisert ved rytmiske abdominale kontraksjoner som ble assosiert med oppkasting eller brekningsbevegelse.

Tabell 3

Indusert emese i rotter for 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol

Dose ($\mu\text{mol/kg}$)	Forekomst (%)
vehikkel	0
0,03	0
0,3	0
3,0	0

- 5 Steril saline ble anvendt som vehikkel. Seks dyr ble anvendt per dose. Apomorfin ble anvendt som en positiv kontroll i tabell 3 ved en dose på 0,3 $\mu\text{mol/kg}$ som resulterte i en 100 % forekomst av fritter som fremviser emese.
- 10 Som vist i tabell 3, induserte ikke 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol emese i fritter etter subkutan administrasjon.

Apomorfin har blitt indusert som en positiv kontroll i disse studier. Disse data indikerer at 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol tilbyr en
 15 signifikant fordel over apomorfin, tyder den fremmer penilereksjon uten å indusere emese.

Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse, spesielt 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol, kan
 20 anvendes i kombinasjon med fosfodiesterase 5-inhibitorer inklusive, men ikke begrenset til, sildenafil eller vardenafil som fremgangsmåte for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr.

Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse, spesielt 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol, kan
 25 anvendes i kombinasjon med en adrenergisk reseptorantagonist inklusive, men ikke begrenset til,

terazosin, prazosin eller tamsulosin som fremgangsmåte for å behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr.

Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse, spesielt 2-
[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol, kan
5 anvendes i kombinasjon med en dopaminagonist inklusive, men
ikke begrenset til, apomorfin som en fremgangsmåte for å
behandle seksuell dysfunksjon i et pattedyr.

Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse, spesielt 2-
[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol, er
10 dopaminagonister og er derfor nyttige for behandlingen av
kvinnelig seksuell dysfunksjon, oppmerksomsvikt-
hyperaktivitets-syndrom, Alzheimers sykdom,
legemiddelmisbruk, Parkinsons sykdom, angst, schizofreni,
stemningslidelser og depresjon som beskrevet i "The
15 dopamine D₄ receptor: a controversial therapeutic target.
N.J. Hrib. *Drugs of the future* 25:587-611 (2000); Dopamine
and sexual behaviour. M. Melis and A. Argiolas.
Neuroscience and Biobehavioral Reviews 19:19-38 (1995); and
Dopamine receptors: from structure to function. C.
20 Missale, S.R. Nash, S. Robinson, M. Jabber and M. Caron.
Physiological Reviews 78: 189-225 (1998).

Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse, spesielt 2-
[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol, er
25 dopaminagonister og er derfor nyttige for behandlingen av
kardiovaskulære forstyrrelser. Dopamin og dopaminergiske
midler har blitt rapportert å utøve farmakologisk
signifikante kardiovaskulære effekter på blodtrykk og
hjerterytmer og kan være nyttig i behandlingen av
kardiovaskulære forstyrrelser (Chen FF, og Lin MT, *Effects*
30 *of dopamine, apomorphine gamma-hydroxybutyric acid,*
haloperidol, and pimozide on reflex bradycardia in rats,
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
(1980) 214:427-432), og det har blitt rapportert at
35 dopamin reseptoragonister i behandling av kardiovaskulær

sykdom (Hahn, RA and MacDonald BR, Primate cardiovascular responses mediated by dopaminine receptors: effects of N,N-dipropyldopamine and LY171555, Journal of Phamacology and Experimental Therapeutics (1984) 229:132-138.

- 5 Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse, spesielt 2-
 [(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol, er
 dopaminagonister og er derfor nyttige for behandlingen av
 inflammasjon. Dopaminergiske midler kan utøve anti-
 inflammatoriske effekter og er nyttige for behandlingen av
 10 sykdommer hvor inflammasjons spiller en skadelig rolle
 (Bendele AM, Spaethe SM, Benslay DN, og Byrant HU, Anti-
 inflammatory activity of pergolide, a dopamine receptor
 agonist, in Journal of Pharmacology of Pharmacology and
 Experimental Therapeutics (1991) 259:169-175.
- 15 Dopaminergiske midler kan også være av anvendelighet i
 behandlingen av cancerer. (Lissoni P, Mandala M, Giani L,
 Malugani F, Secondino S, Zonato S, Rocco F, Gardani G,
 Efficacy of Bromocriptine in the Treatment of Metastatic
 Breast Cancer and Prostate Cancer-related
 20 Hyperprolactinemia, Neuroendocrinology Letters (2000) 21:
 405-408).

Begrepet agonist, som anvendt heri, refererer til en
 forbindelse som interreagerer med en eller flere
 dopaminreseptorundertyper og utløser en observerbar
 25 intracellulær biokjemisk respons. Responsen måles relativt
 til en full agonist som dopamin.

Begrepet "farmasøytisk akseptabel bærer", som anvendt heri,
 betyr et ikke-toksisk, inert fast, semi fast eller flytende
 fyllstoff, fortynningsmiddel, innkapslingsmateriale eller
 30 formuleringshjelp av enhver type. Noen eksempler på
 materialer som kan tjene som farmasøytisk akseptable
 bærer er sukkere slik som laktose, glukose og sukrose;
 stivelser slik som maisstivelse og potetstivelse; cellulose
 og dens derivater slik som natriumkarboksymetaylcellulose,
 35 etylcellulose og celluloseacetat; pulverisert tragant;

malt; gelatin; talk; eksipienser slik som kakaosmør og suppositori vokser; oljer slik som peanøttolje, bomullsolje, saflortistelolje, sesamolje, olivenolje, maisolje og soyaolje; glykoler; slik som propylenglykol; 5 estere slik som etyloleat og etyllaurat; agar; bufferingsmidler slik som magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid; alginsyre; pyrogen fritt vann; isotonsaline; Ringers løsning; etylalkohol, og fosfatbufferløsninger, samt andre ikke-toksiske kompatible smøremidler slik som natrium- 10 laurylsulfat og magnesiumstearat, samt fargestoffer, frigjøringsmidler, belegningsmidler, søtningsstoff, smaksstoffer og luktstoffer, preservativer og antioksidanter kan også være til stede i sammensetningen i henhold til formulatorens vurdering.

15 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer farmasøytiske sammensetninger som omfatter forbindelser av den foreliggende oppfinnelse formulert sammen med en eller flere ikke-toksiske farmasøytiske akseptable bærere. De farmasøytiske sammensetningene kan formuleres for oral 20 administrasjon i fast eller flytende forme, for parenteral injeksjon eller for rektal administrasjon.

Ytterligere inkludert innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse er farmasøytiske sammensetninger omfattende en eller flere dopaminagonister fremstilt og formulert i 25 kombinasjon med en eller flere ikke-toksiske farmasøytisk akseptable sammensetninger. De farmasøytiske sammensetningene kan formuleres for oral administrasjon i fast eller flytende form, for parenteral injeksjon eller for rektal administrasjon.

30 De farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kan administreres til mennesker og andre pattedyr oralt, sublinguallt, rektalt, parenteralt, intracisternalt, intrauretralt, intravaginalt, intraperitonealt, topisk (som ved pulverer, salver eller dråper), bukkalt eller som en 35 oral eller nasal spray. Begrepet "parenteralt", som anvendt

heri, refererer til administrasjonsmåter som inkluderer intravenøs, intramuskulær, intraperitonealt, subkutan, intraartikulær injeksjon og infusjon.

Foretrukne administrasjon til mennesker er oral eller
5 sublingual.

Farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse for parenteral injeksjon omfatter farmasøytisk akseptable sterile vandige eller ikke-vandige løsninger, dispersjoner, suspensjoner eller emulsjoner og sterile pulvere for
10 rekonstitusjon i sterile injiserbare løsninger eller dispersjoner. Eksempler på passende vandige og ikke-vandige bærer, fortynningsmidler, løsningsmidler eller vehikler inkluderer vann, etanol, polyoler (propylenglykol, polyetylenglykol, glyserol og lignende), passende
15 blandinger derav, vegetabiliske oljer (slik som olivenolje) og injiserbare organiske estere slik som etyloljeat. Riktig fluiditet kan opprettholdes, for eksempel, ved anvendelsen av et belegg slik som lesitin, ved opprettholdelsen av den krevde partikkelstørrelse i tilfellet av dispersjoner, og
20 ved anvendelsen av surfaktanter.

Disse sammensetningene kan også inneholde hjelpemidler slik som preserveringsmidler, fuktemidler, emulgeringsmidler, og dispergeringsmidler. Forebygging av mikroorganismers
virkning kan sikres ved forskjellige antibakterielle og
25 antifungale midler, for eksempel parabener, klorbutanol, fenol, sorbinsyre og lignende. Det kan også være ønskelig å inkludere isotoniske midler, for eksempel sukker, natriumklorid og lignende. Forlenget absorpsjon av den injiserbar farmasøytiske form kan frembringes ved
30 anvendelsen av midler som forsinker absorpsjon, for eksempel aluminum-monostearat og gelatin.

I noen tilfeller, for å forlenge effekten av et legemiddel, er det ofte ønskelig å bremse absorpsjonen av legemidlet fra subkutan eller intramuskulær injeksjon. Dette kan

oppnås ved anvendelsen av en flytende suspensjon av krystallinsk eller amorft materiale med dårlig vannløselighet. Absorpsjonshastigheten av legemidlet avhenger da av dens oppløsningshastighet som, i sin tur, kan være avhengig av krystallstørrelse og krystallinsk form. Alternativt oppnås forsinket absorpsjon av en parenteralt administrert legemiddel form ved å løse eller suspendere legemidlet i et oljevehikkel.

Suspensjoner, i tillegg til de aktive forbindelser, kan inneholde suspensjonsmidler, som, for eksempel etoksylerete isostearylalkoholer, polyoksyetylensorbitol og sorbitanesterer, mikrokrystallinsk cellulose, aluminiummetahydroksid, bentonitt, agar-agar, tragant og blandinger derav.

Om ønsket, og for mer effektivt fordeling, kan forbindelser av den foreliggende oppfinnelse inkorporeres i langsomt frigivelse eller målrettede leveringssystemer slik som polymermatrikser, liposomer og mikrosfærer. De kan steriliseres, for eksempel, ved filtrering gjennom et bakterie-tilbakeholdende filter eller ved inkorporering av steriliseringsmidler i formen av sterile faste sammensetninger, som kan løses i sterilt vann eller et annet sterilt injiserbart medium øyeblikkelig før anvendelse.

Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse kan også være i mikroinnkapslet form, om passende, med en eller flere eksipienser som bemerket over. De faste doseringsformer av tabletter, dragéer, kapsler, piller og granuler kan fremstilles med belegg og skall slik som enteriske belegg, frigivelses kontrollerende belegg og andre belegg velkjente i det farmasøytiske formuleringsfag. I slike faste doseringsformer kan den aktive forbindelse blandes med minst ett inert fortynningsmiddel slik som sukrose, laktose eller stivelse. Slike doseringsformer kan også omfatte, som er normal praksis, ytterligere substanser andre enn inerte

fortynningsmidler, for eksempel tabletterings smøremidler og andre tabletterings hjelpestoffer slik som magnesiumstearat og mikrokrySTALLINSK cellulose. I tilfellet av kapsler, tabletter og piller, kan doseringsformene også omfatte bufferingsmidler. De kan eventuelt inneholde opasifiserende midler og kan også være av en slik sammensetning at de frigir bare de(n) aktive ingrediens(er), eller fortrinnsvis, i en viss del av det intestinale system på en forsinket måte. Eksempler på innkapslingssammensetninger som kan anvendes inkluderer polymere substanser og vokser.

Injiserbare depotformer lages ved å danne mikroinnkapslede matrikser av forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse i biodegraderbare polymerer slik som poly(laktid)-polyglykolid. Avhengig av forholdet av forbindelser av den foreliggende oppfinnelse til polymer og naturen av den spesielle polymer anvendt, kan hastigheten av forbindelser av den foreliggende oppfinnelse kontrolleres. Eksempler på andre biodegraderbare polymerer inkluderer poly(ortoesterer) og poly(anhydrider). Depotinjiserbare formuleringer fremstilles også ved å innkapsle legemidlet i liposomer eller mikroemulsjoner som er kompatible med kroppsvev.

De injiserbare formuleringene kan steriliseres, for eksempel, ved filtrering gjennom et bakteriell tilbakeholdende filter eller ved inkorporering av steriliseringsmidler i form av sterile faste sammensetninger som kan løses eller dispergeres i sterilt vann eller annet sterilt injiserbart medium rett før anvendelse.

Injiserbare preparater, for eksempel, steril injiserbare vandige eller oljeaktige suspensjoner, kan formuleres i henhold til det som er kjent i faget ved å anvende passende dispergerings- eller fuktemidler og suspensjonsmidler. Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril

injiserbar løsning, suspensjon eller emulsjon i et ikke-toksisk, parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel slik som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable vehikler og løsningsmidler som kan anvendes er vann, Ringers løsning, U.S.P. og isotonnatriumklorid-
5 løsning. I tillegg anvendes konvensjonelt sterile, fikserte oljer som er et løsningsmiddel eller suspensjonsmedium. For dette formål kan enhver blandet fiksert olje anvendes inklusive syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg
10 anvendes fettsyrer slik som oleinsyre i fremstillingen av injiserbare.

Faste doseringsformer for oral administrasjon inkluderer kapsler, tabletter, piller, pulvere og granuler. I slike faste doseringsformer blandes en forbindelse eller
15 forbindelser av den foreliggende oppfinnelse med minst en inert, farmasøytisk akseptabel eksipiens eller bærer slik som natriumcitrat eller kalsiumfosfat og/eller a) fyllstoffer eller tilsetningsstoffer slik som stivelser, laktose, sukrose, glukose, mannitol, og kiselsyre; b)
20 bindemidler slik som karboksymetylcellulose, alginater, gelatin, polyvinylpyrrolidinon, sukrose, og akasia; c) fuktemidler slik som glyserol; d) desintegrerende midler slik som agar-agar, kalsiumkarbonat, potet- eller tapiokastivelse, alginsyre, visse silikater, og
25 natriumkarbonat; e) løsning retarderende midler slik som parafin; f) absorpsjonsakseleratorer slik som kvaternære ammoniumforbindelser; g) fuktemidler slik som cetylalkohol og glyserolmonostearat; h) absorbenter slik som kaolin og bentonittleire; og i) smøremidler slik som talk,
30 kalsiumstearat, magnesiumstearat, faste polyetylenglykoler, natriumlaurylsulfat og blandinger derav. I tilfellet av kapsler, tabletter og piller, kan doseringsformen også omfatte bufferingsmidler.

Faste sammensetninger av en lignende type kan også anvendes
35 som fyllstoffer i myke eller harde fylte gelatinkapsler ved

å anvende slike eksipienser som laktose eller melkesukker samt høy molekylære vektpolyetylenglykoler og lignende.

De faste doseringsformer av tabletter, dragéer, kapsler, piller og granuler kan fremstilles med belegg og skall slik
5 som enteriske belegg og andre belegg velkjent i det farmasøytiske formuleringsfag. De kan eventuelt inneholde opasifiserende midler og kan også ha en sammensetning slik at de bare frigir de(n) aktive ingrediens(er), eller fortrinnsvis, i en viss del av det intestinalsistem på en
10 forsinket måte. Eksempler på innkapslede sammensetninger som kan anvendes inkluderer polymere substanser og vokser.

Flytende doseringsformer for oral administrasjon inkluderer farmasøytiske akseptable emulsjoner, mikroemulsjoner, løsninger, suspensjoner, siruper og eliksirer. I tillegg
15 til forbindelser av den foreliggende oppfinnelse kan de flytende doseringsformer inneholde inerte fortynningsmidler vanligvis anvendt i faget slik som, for eksempel, vann eller andre løsningsmidler, oppløsningsmidler og emulgeringsmidler slik som etylalkohol, isopropylalkohol,
20 etylkarbonat, etylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimetylformamid, oljer (spesielt bomullsfrø-, jordnøtt-, mais-, kim-, oliven-, ricinus-, og sesamoljer), glyserol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyetylenglykoler og
25 fettsyreestere av sorbitan, og blandinger derav.

Ved siden av inerte fortynningsmidler kan de orale sammensetninger også inkludere hjelpemidler slik som fuktemidler, emulgeringsmidler og suspensjonsmidler, søtningstoffer, smaksstoffer og luktstoffer.

30 Doseringsformer for topisk eller transdermal administrasjon av en forbindelse av denne oppfinnelse inkluderer salver, pasta, kremer, lotioner, geler, pulvere, løsninger, sprayer, inhalanter eller plasteryer. Den aktive komponent blandes under sterile betingelser med en farmasøytisk

akseptabel bærer og alle nødvendige preserveringsmidler eller bufferer som kan være krevet. Oftalmisk formulering, øredråper, øyesalver, pulvere og løsninger er også påtenkt kan være innen rammen av denne oppfinnelsen.

5 Salvene, pastaene, kremene og gelene kan inneholde, i tillegg til forbindelser av den foreliggende oppfinnelse, eksipienser slik som animalske og vegetabilsk fett, oljer, vokser, parafiner, stivelse, tragant, cellulosederivater, polyetylenglykoler, silikoner, bentonitt, kiselsyre, talk
10 og sinkoksid, eller blandinger derav.

Pulvere og sprayer kan inneholde, i tillegg til forbindelser av den foreliggende oppfinnelse, eksipienser slik som laktose, talk, kiselsyre, aluminiumhydroksid, kalsiumsilikater og polyamidpulver, eller blandinger av
15 disse substanser. Sprayer kan i tillegg inneholde vanlige drivmidler slik som klorfluorhydrokarboner.

Forbindelser av den foreliggende oppfinnelse kan anvendes i form av farmasøytiske akseptable salter avledet fra uorganiske eller organiske syrer. Ved "farmasøytisk
20 akseptabelt salt" menes de salter som er, innenfor rammen av sund medisinsk vurdering, egnet for anvendelse i kontakt med vevene i pattedyr, spesielt mennesker, uten unødig toksisitet, irritasjon, allergisk respons og lignende og som er i samsvar med et rimelig fordel/risikoforhold.

25 Farmasøytiske akseptable salter er velkjent i faget. For eksempel beskriver S. M. Berge et al. farmasøytisk akseptable salter i detalj i J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1 et seq. Saltene kan fremstilles i situ i løpet av sluttisoleringen og rensingen av forbindelsene av
30 oppfinnelsen eller separert ved å reagere en fri basefunksjon med en passende organisk syre. Representative syreaddisjonssalter inkluderer, men er ikke begrenset til acetat, adipat, alginat, citrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, kamferat,
35 kamfersulfonat, diglukonat, glyserofosfat, hemisulfat,

heptanoat, heksanoat, fumarat, hydroklorid, dihydroklorid, trihydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroksyetansulfonat (isetionat), laktat, maleat, metansulfonat, nikotinat, 2-naftalensulfonat, oksalat, pamoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, pikrat, pivalat, propionat, suksinat, sulfat, bis(tartrat), tartrat, (L)tartrat, bis((L)tartrat), (D)tartrat, bis((L)tartrat), (DL)tartrat, bis((DL)tartrat), mesotartrat, bis(mesotartrat), tiocyanat, fosfat, glutamat, bikarbonat, p-toluensulfonat og undekanoat.

Foretrukne farmasøytisk akseptable salter av den foreliggende oppfinnelse er bis((D)tartrat), bis((DL)tartra), bis(bromid), bis(sulfat), bis(fosfat), fumarat og tris(hydroklorid).

Et mest foretrukket farmasøytisk akseptabelt salt av den foreliggende oppfinnelse er bis((L)tartrat).

Begrepet "farmasøytisk akseptabel prodroge" eller "prodroge", som anvendt heri, representerer de prodroger av forbindelser av den foreliggende oppfinnelse som er, innenfor rammen av sund medisinsk vurdering, egnet for anvendelse i kontakt med vevene hos pattedyr, spesielt mennesker, uten unødig toksisitet, irritasjon, allergisk respons og lignende, som er i samsvar med et rimelig fordel/risikoforhold, og effektive for deres tiltenkte anvendelse. Prodroger av forbindelser av denne foreliggende oppfinnelse kan omformes *in vivo* til forbindelser av den foreliggende oppfinnelse, for eksempel, hydrolyse i blod. En grundig diskusjon er gitt i T. Higuchi og V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, og i Edward B. Roche, red., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). For eksempel er forbindelser med formel (I) substituert på R₂ med alkoksykarbonyl, alkyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, heterocykelkarbonyl eller

(NZ₁Z₂) karbonyl prodroger. Spesielt er isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat; 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol; og N,N-dimetyl-
5 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid representative eksempler på prodroger av forbindelser med formel (I).

Begrepet "farmasøytisk akseptabel ester" eller "ester", som anvendt heri, refererer til estere av forbindelser av den
10 foreliggende oppfinnelse som hydrolyserer *in vivo* og inkluderer de som lett brytes ned i menneskekroppen for å etterlate stamforbindelsen eller et salt derav. Eksempler på farmasøytiske akseptable, ikke-toksiske estere av den foreliggende oppfinnelse inkluderer C₁-til-C₆-alkylestere
15 og C₅-til-C₇-cykloalkylestere, selv om C₁-til-C₄-alkylestere er foretrukne. Estere av forbindelsene med formel (I) kan fremstilles i henhold til konvensjonelle metoder.

Begrepet "farmasøytisk akseptabel amid" eller "amid", som
20 anvendt heri, refererer til ikke-toksiske amider av den foreliggende oppfinnelse avledet fra ammoniakk, primære C₁-til-C₆-alkylaminer og sekundære C₁-til-C₆-dialkylaminer. I tilfellet med sekundære aminer, kan aminet også være i form av en 5- eller 6-leddet heterocykel inneholdende ett
25 nitrogenatom. Amider avledet fra ammoniakk, C₁-til-C₃-alkyl primære amider og C₁-til-C₂-dialkyl sekundære amider er foretrukket. Amider av forbindelsene med formel (I) kan fremstilles i henhold til konvensjonelle metoder.

Doseringsformer for topisk administrasjon av forbindelser
30 av den foreliggende oppfinnelse kan inkludere pulvere, sprayer, slaver og inhalanter. Den aktive forbindelse blandes under sterile betingelser med en farmasøytisk akseptabel bærer og alle nødvendige preservativer, bufferer eller drivmidler som kan være krevet. Oftalmiske

formuleringer, øyesalver, pulvere og løsninger er også tenkt å være innenfor rammen av den oppfinnelse.

Faktiske doseringsnivåer av aktive ingredienser i de farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kan
5 varieres for å oppnå en mengde av forbindelsen eller forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse som er effektive for å oppnå den ønskede terapeutiske respons for en spesiell pasient, sammensetninger og administrasjonsmåte. Det valgte doseringsnivå vil avhenge
10 av aktiviteten til dens spesielle forbindelse, administrasjonsruten, alvorligheten av tilstanden som behandles og tilstanden og tidligere medisinsk historie til pasienten som behandles. Imidlertid er det innenfor dyktigheten i faget å starte doser av forbindelsene av den
15 foreliggende oppfinnelse på nivåer lavere enn krevet for å oppnå den ønskede terapeutiske effekt og å gradvis øke doseringen inntil den ønskede effekt oppnådd.

Den foreliggende oppfinnelse regner med forbindelser av den foreliggende oppfinnelse enten kjemisk syntetisert eller
20 dannet for eksempel, ved administrasjon av en prodroge og etterfølgende *in vivo*-biotransformasjon til en forbindelse av den foreliggende oppfinnelse.

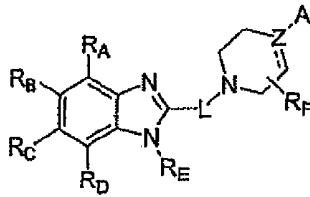
Når anvendt i de ovennevnte eller andre behandlinger, kan en terapeutisk effektiv mengde av forbindelser av den
25 foreliggende oppfinnelse anvendes i ren form eller, hvor slike former eksisterer, i farmasøytisk akseptable salter eller prodrogform. Alternativt kan forbindelser av den foreliggende oppfinnelse administreres som en farmasøytisk sammensetning inneholdende en forbindelse eller
30 forbindelser av den foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienser. Frasen "terapeutisk effektiv mengde" av forbindelsen av den foreliggende forbindelse betyr en tilstrekkelig mengde av en forbindelse eller forbindelser av den foreliggende
35 oppfinnelse til å behandle seksuell dysfunksjon, ved et

rimelig fordel/risikoforhold egnet for enhver medisinsk behandling. Det vil imidlertid bli forstått at den totale daglige anvendelse av en forbindelse eller forbindelser av den foreliggende oppfinnelse og sammensetninger derav vil bli bestemt av den behandlede lege innenfor rammen av sund medisinsk behandling. Det spesifikke terapeutisk effektive dosenivå for enhver pasient vil avhenge av mange forskjellige faktorer inklusive den seksuelle dysfunksjon som behandles og alvorligheten av den seksuelle dysfunksjon; aktiviteten av forbindelsen eller forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse anvendt; den spesifikk anvendte sammensetning; pasientens alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn og diett; administrasjonstiden, administrasjonsruten og ekskresjonshastigheten til forbindelsen eller forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse; behandlingsvarigheten; legemidler anvendt i kombinasjon eller samtidig med en forbindelse eller forbindelser av den foreliggende oppfinnelse; og lignende faktorer velkjente i de medisinske fag. For eksempel er det godt innenfor dyktigheten i faget å starte doser av en agonist ved nivåer lavere enn krevet for å oppnå den ønskede terapeutiske effekt og å gradvis øke doseringen inntil den ønskede effekt oppnås.

Den totale dagligdose av forbindelser av den foreliggende oppfinnelse administrert til et menneske eller annet pattedyr kan strekke seg fra cirka 0,001 til cirka 30 mg/kg/dag. For orale administrasjonsformål, kan mer foretrukne doser være i området fra cirka 0,01 til cirka 10 mg/kg/dag. For sublinguale administrasjonsformål kan mer foretrukne doser være i området fra cirka 0,001 til cirka 0,15 mg/kg/dag. Om ønsket kan den effektive dagligdose deles i multiple doser for administrasjonsformål; følgelig kan enkle dosesammensetninger inneholde slike mengder eller submultipler derav for å utgjøre den dagligdose.

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I)

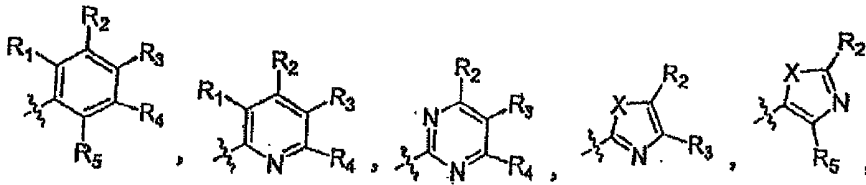


(I)

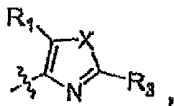
5

et farmasøytisk akseptabelt salt, ester, amid, eventuelt i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori

A er valgt fra gruppen bestående av



10 eller



X er S;

L er valgt fra gruppen bestående av CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ og
15 CH₂CH₂CH₂CH₂;

R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyltio, cyano, halogen, hydroksoy, nitro, -NZ₁Z₂, (NZ₁Z₂)karbonyl og (NZ₁Z₂)sulfonyl hvori Z₁ og Z₂ hver er

uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylkarbonyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl og formyl;

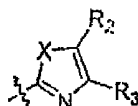
R_A, R_B, R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C₁-C₆-alkyl, formyl og halogen;

- 5 R_E er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, pyrrolidinkarbonyl og (NZ₁Z₂)karbonyl;

R_F er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C₁-C₆-alkyl;

Z er valgt fra gruppen bestående av N, C og CH; og

- 10 --- er en binding når Z er C og --- er fraværende når Z er N eller CH, forutsatt at når A er



- og X er S så er R₂ og R₃ forskjellig fra hydrogen for fremstilling av et medikament egnet for behandling av
15 seksuell dysfunksjon i et pattedyr.

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

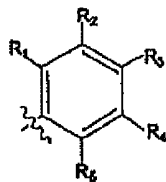
R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

- 20 Z er N;

--- er fraværende; og

A er



3. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

L er CH₂;

5 R_A, R_B, R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

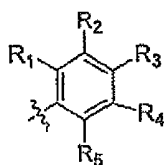
R_E er hydrogen;

R_F er hydrogen;

Z er N;

--- er fraværende;

10 A er



; og

R₂, R₃ og R₄ er hver hydrogen.

4. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

L er CH₂;

15 R_A, R_B, R_C og R_D er hver uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

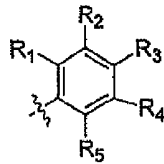
R_E er hydrogen;

R_F er hydrogen;

Z er N;

--- er fraværende;

A er



5 ; og

R_1, R_2, R_4 og R_5 er hver hydrogen.

5. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

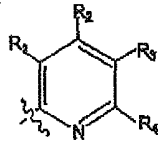
R_A, R_B, R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

10 R_E er hydrogen;

Z er N;

--- er fraværende;

A er



15

6. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

L er CH_2 ;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

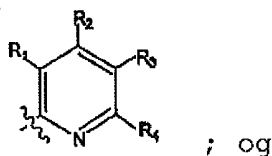
R_E er hydrogen;

R_F er hydrogen;

5 Z er N;

--- er fraværende;

A er



R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

10 7. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

L er CH_2 ;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

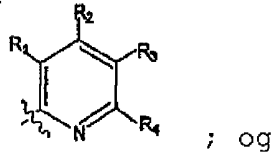
R_E er hydrogen;

15 R_F er C_1 - C_6 -alkyl;

Z er N;

--- er fraværende;

A er



R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

8. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

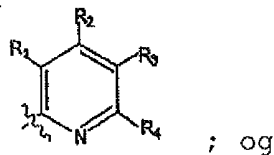
R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen
5 bestående af hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

Z er N;

--- er fraværende;

A er



10

R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er hver uafhængig valgt fra gruppen
bestående af hydrogen og hydrokxy.

9. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen
15 bestående af hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

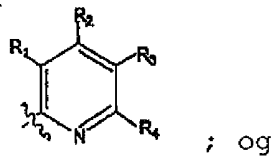
R_F er hydrogen;

L er CH_2 ;

Z er N;

--- er fraværende;

A er



5 R₁, R₂ og R₄ er hver hydrogen; og

R₃ er hydrokxy.

10. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

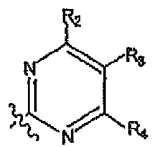
R_A, R_B, R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

10 R_E er hydrogen;

Z er N;

--- er fraværende; og

A er



15

11. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

L er CH₂;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

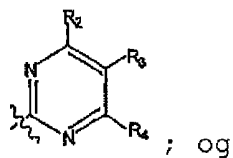
R_E er hydrogen;

R_F er hydrogen;

5 Z er N;

--- er fraværende;

A er



R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

10 12. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

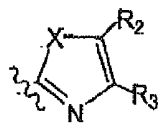
R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

Z er N;

15 --- er fraværende; og

A er



13. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

L er CH₂;

R_A, R_B, R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

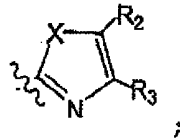
R_E er hydrogen;

5 R_F er hydrogen;

Z er N;

--- er fraværende;

A er



10 R₂ og R₃ er hver hydrogen; og

X er S.

14. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

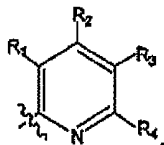
R_A, R_B, R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

15 R_E er valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinkarbonyl og (NZ₁Z₂)karbonyl;

Z er N;

--- er fraværende; og

A er



15. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

L er CH_2 ;

5 R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

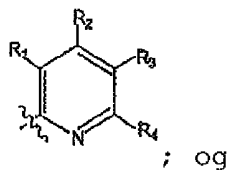
R_E er (NZ, Z_2) karbonyl;

R_F er hydrogen;

Z er N;

10 --- er fraværende;

A er



R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

16. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

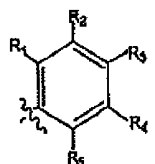
15 R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

Z er CH;

--- er fraværende; og

A er



5 17. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

L er CH₂;

R_A, R_B, R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

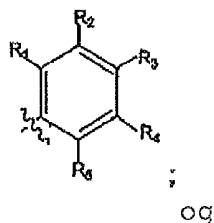
R_E er hydrogen;

10 R_F er hydrogen;

Z er CH;

--- er fraværende; og

A er



og

15

R₂, R₃ og R₄ er hver hydrogen.

18. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

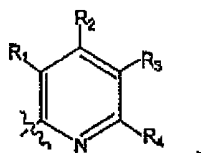
R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

Z er CH;

5 --- er fraværende;

A er



19. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

10 L er CH_2 ;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

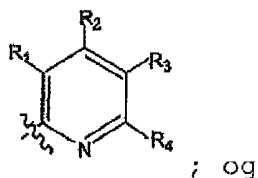
R_E er hydrogen;

R_F er hydrogen;

15 Z er CH;

--- er fraværende;

A er



R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

20. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

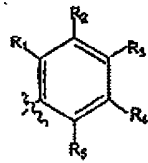
R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

5 R_E er hydrogen;

Z er C;

--- er en binding; og

A er



10

21. Anvendelse ifølge krav 1, hvori

L er CH_2 ;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

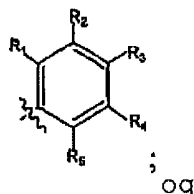
15 R_E er hydrogen;

R_F er hydrogen;

Z er C;

--- er en binding;

A er



R₂, R₃ og R₄ er hver hydrogen.

22. Anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen med
5 formel (I) er valgt fra gruppen bestående av

- 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonnitril;
 10 2-([4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-([4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-([4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-([4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 15 2-([4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-([4-[2-etoksyfenyl]piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 20 2-([4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinonitril;
 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 25 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-([4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 30 N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl)metansulfonamid;
 2-([4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-ben-

zimidazol;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 5 2-{{{(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-
 benzimidazol;
 2-{{{(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-
 benzimidazol;
 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl-piperazin-1-yl)pyridin-3-
 10 ol;
 2-[(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 15 benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidion-1-
 ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol-1-karboksamid;
 20 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl]-1H-
 benzimidazol;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

23. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
 25 forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt, ester eller amid derav for fremstilling
 av et medikament som er egnet for behandling av seksuell
 dysfunksjon i et pattedyr sammen med en fosfordiesterase 5-
 inhibitor.

30 24. Anvendelse ifølge krav 23, hvori forbindelsen med
 formel (I) er valgt fra gruppen bestående av

2-[[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
 benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotino-
 35 nitril;

5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
5 2-[[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
10 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonitril;
15 2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
20 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
2-[[4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
25 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
30 2-[[4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[(2-metyl-4-pyridin-2yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[2S]-2-metyl-4-pyridin-2ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
35 2-[[2R]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-

3-yl)metansulfonamid;
 2-{{4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 s 2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 5 2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol
 bis(L)tartrat);
 2-{{4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 og
 6-{{4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl}pyridin-3-ol
 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav for fremstilling av et medikament som er egnet for behandling av seksuell
 15 dysfunksjon i et pattedyr sammen med en adrenergisk reseptorantagonist.

26. Anvendelse ifølge krav 25, hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra gruppen bestående av

2-{{4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-
 20 benzimidazol;
 2-{{4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl}nikotinitril};
 5,7-dibrom-2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-
 benzimidazol;
 25 5-fluor-2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-
 benzimidazol;
 2-{{4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-
 benzimidazol;
 isobutyl 2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-
 30 benzimidazol-1-karboksylat;
 2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 N,N-dimetyl-2-{{4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-
 benzimidazol-1-karboksamid;
 35 2-{{4-fenylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;

- 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonnitril;
 2-([4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-([4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-([4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 5 2-([4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimi-
 dazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-([4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl]metyl)-1H-
 benzimidazol;
 10 2-([4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-([4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl)-1H-benzimi-
 dazol;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 15 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimi-
 dazol;
 2-([4-(6-metylpiperidin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-
 benzimidazol;
 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 20 benzimidazol;
 2-[[2S]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-
 benzimidazol;
 2-[[2R]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-
 benzimidazol;
 25 N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-
 3-yl}metansulfonamid;
 2-([4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-ben-
 zimidazol;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 30 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol
 bis(L)tartrat);
 2-[(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 og
 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol
 35 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

27. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk

akseptabelt salt, ester eller amid derav for fremstilling av et medikament som er egnet for behandling av seksuell dysfunksjon i et pattedyr sammen med en dopaminagonist.

28. Anvendelse ifølge krav 27, hvori forbindelsen med
5 formel (I) er valgt fra gruppen bestående av

- 2-{{[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotino-
nitril;
10 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
2-{{[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-
15 benzimidazol;
isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
20 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonitril;
2-{{[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
25 2-{{[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
2-{{[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
2-{{[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimi-
dazol;
4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
30 2-{{[4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
2-{{[4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
2-{{[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl}-1H-benzimi-
35 dazol;
2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

2-[[4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

5 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

2-[[{(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

10 2-[[{(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl)metansulfonamid;

2-[[4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

15 2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol bis((L)tartrat);

2-[(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
og

20 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

29. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav for fremstilling
25 av et medikament egnet for behandling av mannlig erektil dysfunksjon.

30. Anvendelse ifølge krav 29, hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra gruppen bestående av

2-[[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

30 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;

5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

35 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-

- benzimidazol;
2-[[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
benzimidazol;
isobutyl 2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
5 benzimidazol-1-karboksylat;
2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1-(pyrrolidin-1-
ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
benzimidazol-1-karboksamid;
10 2-[(4-fenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonitril;
2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
15 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimi-
dazol;
4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
2-[[4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl]metyl]-1H-
benzimidazol;
20 2-[[4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl]-1H-benzimi-
dazol;
2-[(4-pyridin-2-yl)piperidin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
25 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]metyl]-1H-benzimi-
dazol;
2-[[4-(6-metylpiperidin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
benzimidazol;
2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
30 benzimidazol;
2-[[{(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]metyl]-1H-
benzimidazol;
2-[[{(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]metyl]-1H-
benzimidazol;
35 N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-
3-yl}metansulfonamid;
2-[[4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-ben-
zimidazol;

2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol
 bis((L)tartrat);
 2-[(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 5 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

31. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
 forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt, ester eller amid derav for fremstilling
 10 av et medikament egnet for behandling av kvinnelig seksuell
 dysfunksjon.

32. Anvendelse ifølge krav 31, hvori forbindelsen med
 formel (I) er valgt fra gruppen bestående av

2-[[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
 15 benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotino-
 nitril;
 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 20 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 2-[[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
 benzimidazol;
 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 25 benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-
 ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol-1-karboksamid;
 30 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonitril;
 2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 35 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimi-

- dazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-({4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 5 2-{{4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 10 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 15 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 20 N-{{2-{{4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl}}pyridin-3-yl}metansulfonamid;
 2-{{4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 25 2-{{4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol
 bis(L)tartrat);
 2-{{4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl}-1H-benzimidazol;
 og
 6-{{4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl}}pyridin-3-ol
 30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

33. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav for fremstilling av et medikament egnet for behandling av en forstyrrelse
 35 valgt fra gruppen bestående av oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitets-syndrom, Alzheimers sykdom,

legemiddelmisbruk, Parkinsons sykdom, schizofreni, angst, stemningslidelser og depresjon i et pattedyr.

34. Anvendelse ifølge krav 33, hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra gruppen bestående av

- 5 2-{{4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinintril;
 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 10 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 15 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
 20 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonitril;
 2-{{4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 25 2-{{4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-{{4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 30 2-{{4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
 2-{{4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 35 2-[(2-metyl-4-pyridin-2yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;

- 2-{{{(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{{{(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-benzimidazol;
 5 N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl}metansulfonamid;
 2-{[4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
 2-{[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl}-1H-benzimidazol;
 10 2-[4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 15 2-[4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol bis(L)tartrat);
 2-[4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 og
 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol
 20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav for fremstilling av et medikament egnet for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser i et pattedyr.

36. Anvendelse ifølge krav 35, hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra gruppen bestående av

- 2-([4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
 30 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotinitril;
 5,7-dibrom-2-[4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 5-fluor-2-[4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 35

2-[[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
isobutyl 2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksylat;
5 2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol-1-karboksamid;
2-[(4-fenylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
10 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzoni-tril;
2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimi-
15 dazol;
4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
2-[[4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
20 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[(4-pyridin-2-yl)piperidin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]metyl]-1H-benzimi-
25 dazol;
2-[[4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[(2-metyl-4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
30 2-[[2S]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[[2R]-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-
35 3-yl}metansulfonamid;
2-[[4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
2-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;

2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol
 bis(L)tartrat);
 2-[(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 og
 5 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

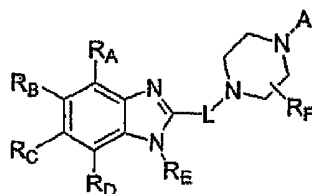
37. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av en
 forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt, ester eller amid derav for fremstilling
 10 av et medikament egnet for behandling av inflammatoriske
 forstyrrelser i et pattedyr.

38. Anvendelse ifølge krav 37, hvori forbindelsen med
 formel (I) er valgt fra gruppen bestående av

2-[[4-(3-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
 15 benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]nikotino-
 nitril;
 5,7-dibrom-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 20 5-fluor-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol;
 2-[[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-
 benzimidazol;
 isobutyl 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 25 benzimidazol-1-karboksylat;
 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(pyrrolidin-1-
 ylkarbonyl)-1H-benzimidazol;
 N,N-dimetyl-2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-
 benzimidazol-1-karboksamid;
 30 2-[(4-fenylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]benzonitril;
 2-[[4-(2-klorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 2-[[4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
 35 2-[[4-(2-metoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimi-

- dazol;
- 4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
- 2-([4-[2-(metyltio)fenyl]piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
- 5 2-([4-(2-etoksyfenyl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
- 2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]fenol;
- 2-([4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
- 2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
- 10 2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-([4-(6-metylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
- 2-[(2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
- 15 2-[[{(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 2-[[{(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl]metyl]-1H-benzimidazol;
- 20 N-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl)metansulfonamid;
- 2-([4-(3-fluorpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
- 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
- 25 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol bis(L)tartrat);
- 2-[(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol;
- og
- 6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol
- 30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller prodroge derav.

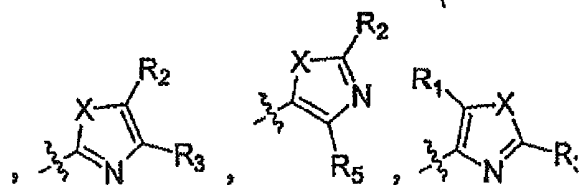
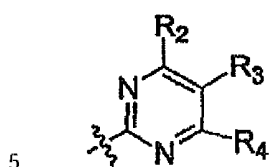
39. Forbindelse med formel (II)



(II)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid
derav, hvori

A er valgt fra gruppen bestående av



X er S;

10 L er valgt fra gruppen bestående av CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ og $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er hver uavhengig valgt fra gruppen
bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkoxy, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -
alkyltio, cyano, halogen, hydroksoy, nitro, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$,

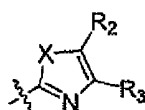
15 (NZ_1Z_2) karbonyl og (NZ_1Z_2) sulfonyl hvori Z_1 og Z_2 hver er
uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -
alkyl, C_1 - C_6 -alkylkarbonyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl og formyl;

R_A , R_B , R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra gruppen
bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl og halogen;

R_E er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, pyrrolidinkarbonyl og (NZ₁Z₂)karbonyl;

R_F er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C₁-C₆-alkyl;

5 forutsatt at når A er



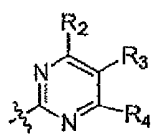
og X er S, så er R₂ eller R₃ forskjellig fra hydrogen.

40. Forbindelse ifølge krav 39, hvori

10 R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen; og

A er



41. Forbindelse ifølge krav 39 hvori

15 R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

R_F er hydrogen;

L er CH₂;

A er

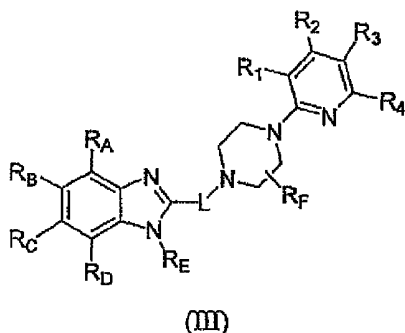


; og

R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

42. Forbindelse ifølge krav 39 som er 2-[(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol.

43. Forbindelse med formel (III)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid
10 derav, hvori

R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver er uafhængig valgt fra gruppen
bestående af hydrogen, C_1 - C_6 -alkyltio og hydroksoy;

L er valgt fra gruppen bestående af CH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$ og
 $CH_2CH_2CH_2CH_2$;

15 R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen
bestående af hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, og halogen, hvori Z_1 og
 Z_2 hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af
hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylkarbonyl, C_1 - C_6 -
alkylsulfonyl og formyl;

R_E er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, pyrrolidinylkarbonyl og (NZ₁Z₂)karbonyl; og

R_F er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og alkyl;

forutsatt at når R_F er hydrogen, så er minst en av R₁, R₂,
5 R₃ eller R₄ forskjellig fra hydrogen.

44. Forbindelse ifølge krav 43, hvori

R₁, R₂, R₃ og R₄ hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og hydroksey;

R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen
10 bestående av hydrogen og halogen; og

R_E er hydrogen.

45. Forbindelse ifølge krav 43, hvori

R₁, R₂ og R₄ hver er hydrogen;

R₃ er hydroksey;

15 L er CH₂;

R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen; og

R_E er hydrogen; og

R_F er hydrogen.

20 46. Forbindelse ifølge krav 43 som er valgt fra gruppen bestående av
6-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ol;
2-[(2-metyl-4-pyridin-2ylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-

benzimidazol;

2-{{{(2S)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-

benzimidazol;

2-{{{(2R)-2-metyl-4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl}metyl}-1H-

5 benzimidazol; og

N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]pyridin-

3-yl}metansulfonamid; eller et farmasøytisk akseptabelt

salt eller prodroge derav.

47. Forbindelse ifølge krav 43, hvori

10 R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver er hydrogen;

L er CH_2 ;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen

bestående av hydrogen og halogen; og

R_E er hydrogen; og

15 R_F er alkyl.

48. Forbindelse ifølge krav 43, hvori

R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver er uavhengig valgt fra gruppen

bestående av hydrogen og alkylsulfonlamino;

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen

20 bestående av hydrogen og halogen; og

R_E er hydrogen.

49. Forbindelse ifølge krav 43, hvori

R_2 , R_3 og R_4 hver er hydrogen;

R_1 er alkylsulfonlamino;

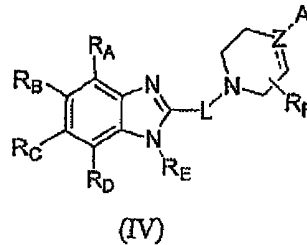
L er CH₂;

R_A, R_B, R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående af hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen; og

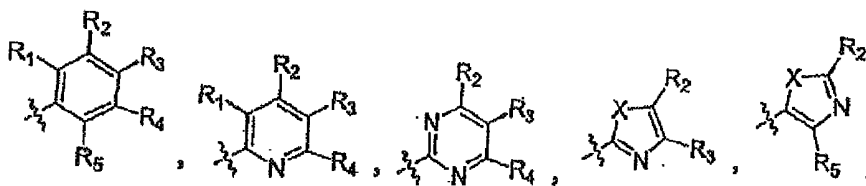
5 R_F er hydrogen.

50. Forbindelse med formel (IV)

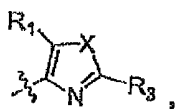


10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller amid derav, hvori

A er valgt fra gruppen bestående af



eller



15

X er S;

L er valgt fra CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ og CH₂CH₂CH₂CH₂;

R_1, R_2, R_3, R_4 og R_5 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkoksy, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkyltio, cyano, halogen, hydroksy, nitro, $-NZ_1Z_2$, (NZ_1Z_2) karbonyl og (NZ_1Z_2) sulfonyl hvori Z_1 og Z_2 hver er
 5 uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylkarbonyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl og formyl;

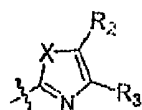
R_A, R_B, R_C og R_D er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl og halogen;

R_E er valgt fra gruppen bestående av hydrogen,
 10 pyrrolidinkarbonyl og (NZ_1Z_2) karbonyl;

R_F er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C_1 - C_6 -alkyl;

Z er valgt fra gruppen bestående av C og CH; og

--- er en binding når Z er C og --- er fraværende når Z er
 15 CH, forutsatt at når A er



og X er S så er R_2 og R_3 forskjellig fra hydrogen.

51. Forbindelse ifølge krav 50, hvori

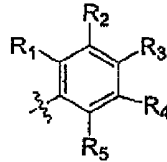
R_A, R_B, R_C og R_D hver er uavhengig valgt fra gruppen
 20 bestående av hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

Z er CH;

--- er fraværende når Z er CH; og

A er



52. Forbindelse ifølge krav 50, hvori

- 5 R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

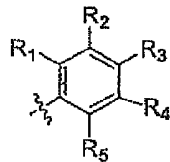
R_F er hydrogen;

L er CH_2 ;

- 10 Z er CH;

--- er fraværende når Z er CH;

A er



; og

R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

- 15 53. Forbindelse ifølge krav 50 valgt fra gruppen bestående av 2-([4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-yl]metyl)-1H-benzimidazol;
2-[(4-pyridin-2-ylpiperidin-1-yl)metyl]-1H-benzimidazol; og
2-[(4-fenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)metyl]-1H-
20 benzimidazol; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

54. Forbindelse ifølge krav 50, hvori

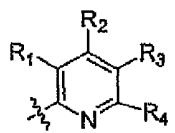
R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

5 Z er CH;

--- er fraværende når Z er CH; og

A er



10 55. Forbindelse ifølge krav 50, hvori

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

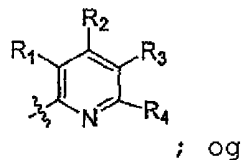
R_F er hydrogen;

15 L er CH₂;

Z er CH;

--- er fraværende når Z er CH;

A er



R_2 , R_3 og R_4 er hver hydrogen.

56. Forbindelse ifølge krav 50, hvori

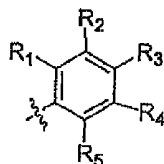
R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen
5 bestående af hydrogen og halogen;

R_E er hydrogen;

Z er C;

--- er en binding; og

A er



10

57. Forbindelse ifølge krav 50, hvori

R_A , R_B , R_C og R_D hver er uafhængig valgt fra gruppen
bestående af hydrogen og halogen;

15 R_E er hydrogen;

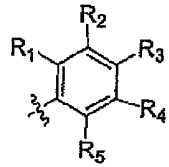
R_F er hydrogen;

L er CH_2 ;

Z er C;

--- er en binding;

A er



; og

R₂, R₃ og R₄ er hver hydrogen.